

УКРАЇНА

(19) UA (11) 130944 (13) C2

(51) МПК (2026.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 17/00

C07D 487/04 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

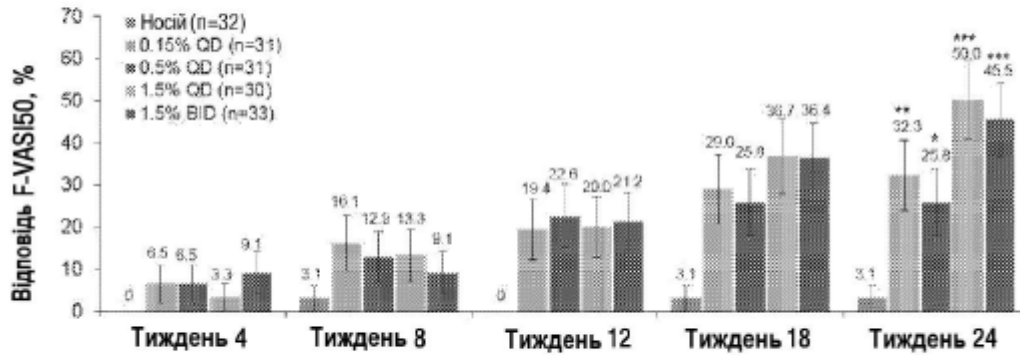
(21) Номер заявки:	а 2022 00936	(72) Винахідник(и): Батлер Кетлін (US), Лі Джим (US), Сунь Кан (US), Ко Фіона (US), Говелл Майкл (US)
(22) Дата подання заявки:	10.06.2020	(73) Володілець (володільці): ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	25.06.2026	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/859,495, 62/859,506, 62/859,532, 62/859,584, 62/859,601, 62/894,496, 62/894,514, 62/894,541, 62/894,564, 62/894,581, 62/911,845, 62/967,879	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2018/200786 A1, 01.11.2018 US 2019/0060311 A1, 28.02.2019 ROTHSTEIN B. et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. Journal of the American Academy of Dermatology. 05.04.2017. Vol. 76. No. 6. P. 1054 – 1060 US 2015/0250790 A1, 10.09.2015 US 2019/0125750 A1, 02.05.2019 US 2008/0312259 A1, 18.12.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.06.2019, 10.06.2019, 10.06.2019, 10.06.2019, 10.06.2019, 30.08.2019, 30.08.2019, 30.08.2019, 30.08.2019, 30.08.2019, 07.10.2019, 30.01.2020	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US, US, US, US, US, US, US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.10.2022, Бюл.№ 41	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	24.06.2026, Бюл.№ 25	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2020/036985, 10.06.2020	

UA 130944 C2

(54) ТОПІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ВІТИЛІГО ІНГІБІТОРОМ JAK

(57) Реферат:

Винахід стосується топічного лікування вітиліго з використанням руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

Відповідь F-VASI50

Планками похибок вказані стандартні помилки

***P<0,001 відносно носія на тижні 24, **P<0,01 відносно носія на тижні; *P<0,05 відносно носія на тижні 24

Fig. 1

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

За цією заявкою запитується пріоритет за тимчасовою заявкою США № 62/859584, поданою 10 червня 2019 року, тимчасовою заявкою США № 62/894564, поданою 30 серпня 2019 року, тимчасовою заявкою США № 62/911845, поданою 7 жовтня 2019 року, тимчасовою заявкою США № 62/967879, поданою 30 січня 2020 року, тимчасовою заявкою США № 62/859601, поданою 10 червня 2019 року, тимчасовою заявкою США № 62/894514, поданою 30 серпня 2019 року, тимчасовою заявкою США № 62/859495, поданою 10 червня 2019 року, тимчасовою заявкою США № 62/894581, поданою 30 серпня 2019 року, тимчасовою заявкою США № 62/859506, поданою 10 червня 2019 року, тимчасовою заявкою США № 62/894496, поданою 30 серпня 2019 року, тимчасовою заявкою США № 62/859532, поданою 10 червня 2019 року, і тимчасовою заявкою США № 62/894541, поданою 30 серпня 2019 року, кожна з яких включена в цей опис як посилання в повному обсязі.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід стосується топічного лікування вітиліго з використанням руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Вітиліго розвивається, коли клітини, які продукують меланін, гинуть або припиняють функціонувати, що приводить до осередкової втрати пігментації шкіри. Несегментарне вітиліго включає депігментацію у вогнищах шкіри по всьому тілу. Депігментація, як правило, виникає на обличчі, шиї і скальпі і навколо фізіологічних отворів. Втрату пігментації також часто спостерігають у ділянках, які мають тенденцію до впливу тертя, навантажень або іншої травми, таких як кисті рук і передпліччя. Сегментарне вітиліго асоційоване з меншими вогнищами депігментованої шкіри, які виникають на одному боці тіла в обмеженій ділянці.

За різними оцінками, вітиліго вражає від 0,5 % до 2 % популяції по всьому світу (Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012;51:1206-1212). Поширеність серед чоловіків і жінок є схожою, і невідомі відмінності у зустрічальності залежно від типу шкіри або раси. У майже 50 % пацієнтів захворювання виникає у віці до 20 років, і у багатьох з них воно виникає у віці до 10 років (Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:1-13). Генералізоване (несегментарне) вітиліго є найбільш поширеним типом, на який доводиться до 90 % випадків (Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med* 2009;360:160-169). Вітиліго асоційоване з аутоімунними захворюваннями, такими як невус Сеттона, захворювання щитовидної залози, ювенільний цукровий діабет, перніціозна анемія і хвороба Адисона. Природний розвиток захворювання, як правило, є непередбачуваним, але, часто, прогресуючим. Деякий ступінь спонтанної репігментації може виникати у 10-20 % пацієнтів; однак, вона, як правило, не є косметично прийнятною (Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15:845-851).

Вітиліго є серйозним захворюванням, яке здійснює значний психологічний вплив на повсякденну діяльність пацієнтів, і за відсутності лікування його протікання є прогресуючим. Дослідження показали, що ефект вітиліго, який він має відносно якості життя, зокрема, психологічна шкода, схожий з іншими захворюваннями шкіри, такими як псоріаз і atopічний дерматит (AD) (Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, Bos JD, Sprangers MA, van der Veen JP. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:411-420). Ураження відкритих ділянок шкіри, таких як обличчя і кисті рук, може здійснювати великий вплив на самооцінку і в кінцевому результаті пов'язане з психологічним навантаженням і якістю життя (Silverberg JI, Silverberg NB. Association between vitiligo extent and distribution and quality of life impairment. *JAMA Dermatol* 2013;149:159-164). В деяких спільнотах має місце погане прийняття і розуміння захворювання, аж до дискримінації хворих індивідуумів (Yazdani Abyaneh MA, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. The dark history of white spots. *JAMA Dermatol* 2014;150:936). Приблизно 75 % пацієнтів із вітиліго вважають свій зовнішній вигляд нестерпним у помірній або тяжкій мірі, і 41 % пацієнтів вважають, що вони мало що можуть зробити, щоб покращити свій стан, і почуття безвиході зростає з часом (Salzer BA, Schallreuter KU. Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with impaired catecholamine metabolism. *Dermatology* 1995;190:109-115). В дослідженнях 66 % пацієнтів повідомляють, що вони засмучені своїм захворюванням, а 92 % відчували стигматизацію (Krüger C, Panske A, Schallreuter KU. Disease-related behavioral patterns and experiences affect quality of life in children and adolescents with vitiligo. *Int J Dermatol* 2014;53:43-50). Відчуття сорому і страху відторгнення можуть примушувати пацієнтів з вітиліго віддалятися і можуть приводити до соціальної ізоляції відносно особистих і професійних відносин. Більшість

пацієнтів з вітиліго повідомляють про відчуття тривожності й сорому при зустрічі з незнайомцями або на початку нових сексуальних стосунків (Porter J, Beuf A i Lerner A et al. The effect of vitiligo on sexual relationship. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:221-222). Крім того, вітиліго асоційоване з клінічною депресією або депресивними симптомами. Пацієнти з вітиліго страждають на депресію з приблизно в 5 разів більш високою імовірністю, ніж здорові контролі (Lai YC, Yew YW, Kennedy 3, Schwartz RA. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol* 2017;177:708-718; Osinubi PRO, Grainge MJ, Hong L, et al. The prevalence of psychological comorbidity in people with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018;178:863-878). Нещодавній аналіз показав, що сукупна поширеність депресії серед 17 унікальних популяцій (n=1711) становила 29 % (Wang G, Qiu D, Yang H, Liu W. The prevalence and odds of depression in patients with vitiligo: a meta-analysis [опубліковане онлайн 9 грудня 2017 року]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi: 10.1111/jdv.14739).

Дослідження також дозволяють передбачати, що дебют вітиліго, що починається в дитячому віці, може бути асоційований зі значною психологічною травмою, яка може мати довготривалі ефекти відносно самооцінки. Ступінь вітиліго асоційований з порушенням якості життя (QOL) у дітей і підлітків, зокрема, невпевненістю в собі, але також асоційована зі цькуванням і знущаннями. Підлітки віком від 15 до 17 років, мабуть, відчувають найбільшу невпевненість у собі серед усіх вікових груп педіатричних пацієнтів (Silverberg, вище). У дослідженні, в якому порівнювали соціальний розвиток і пов'язану зі здоров'ям якість життя молодих пацієнтів з вітиліго дитячого віку зі здоровими контролями, пацієнти з вітиліго, що повідомляли про негативний досвід в дитячому віці, повідомляли про значущо більшу кількість проблем із соціальним розвитком, ніж пацієнти, які не повідомляли про негативний досвід. Негативний досвід в дитячому віці значною мірою асоційований з великим порушенням пов'язаної зі здоров'ям якості життя в молодому віці (Linthorst Homan MW, De Korte J, Grootenhuys MA, Bos JD, Sprangers MA, Van Der Veen JP. Impact of childhood vitiligo on adult life. *Br J Dermatol* 2008;159(4):915-20). Вітиліго вважають одним із найбільш психологічно руйнівних захворювань у дерматології.

Зараз не існує схваленого медикаментозного лікування вітиліго. Лікарські засоби використовують не за схваленими показаннями; однак, отримані клінічні дані складаються з нечисленних, невеликих, рандомізованих, контрольованих досліджень. Топічне лікування не за схваленими показаннями, що використовується у випадку вітиліго, включає кортикостероїди, інгібітори кальциневрину і аналоги вітаміну D. Інші способи терапії включають пероральні лікарські засоби, фототерапію і деякі способи хірургічного втручання (наприклад, імплантацію меланоцитів у депігментовані вогнища). Через низький рівень доказовості будь-якого з цих способів лікування не можна запропонувати визначальні клінічні рекомендації для лікування вітиліго, і лікування вітиліго є емпіричним і базується на найбільш останніх узгоджених клінічних рекомендаціях.

Патогенез вітиліго включає внутрішні дефекти меланоцитів і аутоімунітет, націлений на ці клітини. Після того, як меланоцити піддаються стресу, вони вивільняють запальні сигнали, які активують вроджений імунітет, що може являти собою ініціюючу подію при вітиліго. Кінази Janus є внутрішньоклітинними сигнальними ферментами, які діють нижче ключових прозапальних цитокінів, що беруть участь у патогенезі вітиліго. Потім оксидативний стрес, пошкодження клітин і цитокіни, секретовані клітинами вродженого імунітету, запускають вивільнення CXCL10 клітинами шкіри, і це приводить до рекрутування CD8⁺ Т-кліток у вогнище. Активовані CD8⁺ Т-клітини продукують ІФНγ і інші медіатори запалення для спрямованого впливу і руйнування меланоцитів (Frisoli ML, Harris JE. Vitiligo: mechanistic insights lead to novel treatments. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:654-662). В передачі сигналу ІФНγ використовується шлях кінази Janus-передавача сигналу й активатора транскрипції (JAK-STAT). Інгібування передачі сигналу JAK може грати роль в лікуванні вітиліго. Описи випадків введення інгібіторів JAK пацієнтам з вітиліго включають пацієнта з осередковою алопецією і вітиліго, якого лікували пероральним руксолітинібом 20 мг BID протягом 20 тижнів, і у якого потім спостерігали ріст нового волосся, а також репігментацію ділянок, уражених вітиліго (Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016;74:370-371). У іншому випадку пацієнта з поширеним і прогресуючим вітиліго, який не відповів на топічні стероїди, мазь такролімус і фототерапію NB-UVB, лікували пероральним тофацитинібом в дозі 5 мг QD, і це приводило до майже повної репігментації після 5 місяців лікування (Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed Therapy. *JAMA Dermatol* 2015;151:1110-1112). Проводили 20-тижневе відкрите дослідження з використанням топічного крему руксолітинібу на 12 учасниках з вітиліго з ураженням щонайменше 1 % BSA. Результати свідчили про 76 % покращення Індексу

поширеності вітиліго обличчя (F-VASI) і 26 % покращення Загального індексу поширеності вітиліго (T-VASI) у 7 з 9 учасників, які завершили дослідження (Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. J Am Acad Dermatol 2017;76:1054-1060). В тій же групі проводили додаткове 32-тижневе дослідження продовження терапії з необов'язковим лікуванням NB-UVB (Joshipura D, Alomran A, Zancanaro P, Rosmarin D. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib: a 32-week open-label extension study with optional narrow-band ultraviolet B. J Am Acad Dermatol 2018;78:1205-1207). П'ять учасників завершили дослідження, і 3 з них піддавали NB-UVB. На тижні 52 (тиждень 20+тиждень 32) результати свідчили про 92 % покращення F-VASI і 37 % - T-VASI. Результати також свідчать про те, що 2 учасники, які не досягнули успіху після попередньої фототерапії і монотерапії топічним кремом відносно вогнищ на тулубі, відповіли після комбінованої терапії. Крім того, учасників піддавали подальшому спостереженню протягом 6 місяців після припинення лікування, і всі 5 учасників зберігали відповідь із максимальною тривалістю більше 40 тижнів. Однак результати отримані в дослідженнях, які були відкритими і проводилися на вибірках надзвичайно малого розміру. Таким чином, ефективність крему з руксолітинібом в лікуванні вітиліго ще клінічно не показана в рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях, що виключають непорівнянні схеми лікування.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Таким чином, цей винахід, крім іншого, стосується способів лікування пацієнтів, які страждають на вітиліго, кремом з руксолітинібом 0,15 % QD, 0,5 % QD, 1,5 % QD або 1,5 % BID.

Цей винахід додатково стосується композиції або крему з руксолітинібом для застосування в будь-якому зі способів, представлених в цьому описі.

Цей винахід також стосується застосування композиції або крему з руксолітинібом для виробництва лікарського засобу для застосування в будь-якому зі способів, представлених в цьому описі.

Подробиці одного або більше варіантів здійснення винаходу наведені на супутніх фігурах і в описі нижче. Інші ознаки, цілі і переваги винаходу будуть очевидні з опису винаходу і креслень, а також формули винаходу.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фіг. 1 є графіком відповіді F-VASI-50 (%) на тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18 і тижні 24 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку).

Фіг. 2 є графіком відповіді F-VASI-75 (%) на тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18 і тижні 24 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку).

Фіг. 3 є графіком F-PhGVA з результатом "чистий" або "майже чистий" (%) на тижні 12 (перший стовпчик) і тижні 24 (другий стовпчик) у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом.

Фіг. 4 є графіком середнього (SEM) відсотка зміни відносно вихідного рівня F-VASI на вихідному рівні, тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18 і тижні 24 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом.

Фіг. 5 є графіком, на якому показана частка індивідуумів, які досягнули відповіді F-VASI50, за візитом і досліджуваною групою на тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку) для вибірки індивідуумів з призначеним лікуванням в подвійному сліпому періоді.

Фіг. 6 є графіком, на якому показана частка індивідуумів, які досягнули відповіді F-VASI50, за візитом і досліджуваною групою на тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку) для вибірки індивідуумів з призначеним лікуванням в подвійному сліпому періоді при використанні способу перенесення даних останнього спостереження уперед (LOCF).

Фіг. 7 є графіком, на якому показана частка індивідуумів, які досягнули відповіді F-VASI25, за візитом і досліджуваною групою на тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні

тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку) для вибірки індивідуумів з призначеним лікуванням в подвійному сліпому періоді.

5 Фіг. 47 є графіком, на якому показаний середній відсоток зміни відносно вихідного рівня балів T-VASI (тільки тулуб) за візитом і досліджуваною групою на вихідному рівні, тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку) для вибірки індивідуумів з призначеним лікуванням в подвійному сліпому періоді.

10 Фіг. 48 є графіком, на якому показана частка відповіді T-VASI50 (тільки ступні) за візитом і досліджуваною групою на вихідному рівні, тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку) для вибірки індивідуумів з призначеним лікуванням в подвійному сліпому періоді.

15 Фіг. 49 є графіком, на якому показана частка відповіді T-VASI25 (тільки ступні) за візитом і досліджуваною групою на вихідному рівні, тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку) для вибірки індивідуумів з призначеним лікуванням в подвійному сліпому періоді.

20 Фіг. 50 є графіком, на якому показана частка відповіді T-VASI75 (тільки ступні) за візитом і досліджуваною групою на вихідному рівні, тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку) для вибірки індивідуумів з призначеним лікуванням в подвійному сліпому періоді.

25 Фіг. 51 є графіком, на якому показана середня зміна відносно вихідного рівня балів T-VASI (тільки ступні) за візитом і досліджуваною групою на вихідному рівні, тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку) для вибірки індивідуумів з призначеним лікуванням в подвійному сліпому періоді.

30 Фіг. 52 є графіком, на якому показаний середній відсоток зміни відносно вихідного рівня балів T-VASI (тільки ступні) за візитом і досліджуваною групою на вихідному рівні, тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку) для вибірки індивідуумів з призначеним лікуванням в подвійному сліпому періоді.

35 Фіг. 53 є таблицею, в якій показані значення р точного критерію Фішера для T-VASI25, T-VASI50 і T-VASI75 між групою комбінованого лікування і групою носія на тижні 24.

40 Фіг. 54 є графіком, на якому показана відповідь T-VASI50 у пацієнтів, які обробляли всю депігментовану шкіру, на тижні 8, тижні 12, тижні 24, тижні 34 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку). Відповідь T-VASI50 реєстрували для підгрупи пацієнтів з вихідними T-BSA ≤ 20 %, так як лікування було обмежено вогнищами, що становлять ≤ 20 % T-BSA.

45 Фіг. 55 є графіком, на якому показаний середній відсоток зміни F-BSA відносно вихідного рівня на вихідному рівні, тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом (стовпчики для кожної групи показані в послідовному порядку).

50 На фіг. 56 показані графіки F-PhGVA (A) і T-PhGVA (B) за категорією захворювання на вихідному рівні, тижні 24 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом. Стовпчики знизу вгору являють собою: чистий (C), майже чистий (AC), легке захворювання (MiD), помірне захворювання (MoD), тяжке захворювання (SD), відсутні дані (M). Для

А/вихідного рівня: носій, 0,15 % QD, 0,5 % QD, 1,5 % QD, 1,5 % BID (MiD, MoD, SD). Для А/тижня 24: носій (MiD, MoD, SD, M), 0,15 % QD (AC, MiD, MoD, M), 0,5 % QD, 1,5 % QD, 1,5 % BID (AC, MiD, MoD, SD, M). Для А/тижня 52: 0,5 % QD, 1,5 % QD (3, AC, MiD, MoD, SD), 1,5 % BID (AC, MiD, MoD, SD). Для В/вихідного рівня: носій, 0,15 % QD, 0,5 % QD (MiD, MoD, SD), 1,5 % QD (MoD, SD), 1,5 % BID (MiD, MoD). Для В/тижня 24: носій, 1,5 % QD (MiD, MoD, SD), 0,15 % QD (MiD, MoD), 0,5 % QD, 1,5 % BID (AC, MiD, MoD). Для В/тижня 52: 0,5 % QD, 1,5 % BID (AC, MiD, MoD), 1,5 % QD (MiD, MoD).

На фіг. 57 показані графіки F-PaGVA (А) і Т-PaGVA (В) за категорією захворювання на вихідному рівні, тижні 24 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом. Столпчики знизу вгору являють собою: відсутність білих вогнищ (NW), легке (Mi), помірне (Mo), тяжке (S), дуже тяжке (VS), відсутні дані (M). Для А/вихідного рівня: носій, 0,15 % QD, 0,5 % QD, 1,5 % QD, 1,5 % BID (Mi, Mo, S, VS). Для А/тижня 24: носій, 0,15 % QD, 0,5 % QD, 1,5 % QD, 1,5 % BID (Mi, Mo, S, VS, M). Для А/тижня 52: 0,5 % QD, 1,5 % QD (Mi, Mo, S, VS), 1,5 % BID (NW, Mi, Mo, S, VS). Для В/вихідного рівня: носій, 0,15 % QD, 0,5 % QD, 1,5 % QD, 1,5 % BID (Mi, Mo, S, VS). Для В/тижня 24: носій, 1,5 % QD, 1,5 % BID (Mi, Mo, S, M), 0,15 % QD (Mi, Mo, S, VS, M), 0,5 % QD (NW, Mi, Mo, S, VS). Для В/тижня 52: 0,5 % QD, 1,5 % QD, 1,5 % BID (Mi, Mo, S).

На фіг. 58 показані репрезентативні клінічні зображення пацієнтів у день 1, на тижні 24 і тижні 52 (зліва направо) для кистей рук (вгорі) і тулуба (внизу).

Фіг. 59 є таблицею TEAE протягом 52 тижнів лікування.

Фіг. 60 є графіком, на якому показаний середній гемоглобін (г/л) на вихідному рівні, тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом. На тижні 52, верхня лінія відповідає 0,5 % QD, середня лінія відповідає 1,5 % QD, і нижня лінія відповідає 1,5 % BID.

Фіг. 61 є графіком, на якому показаний середній рівень тромбоцитів ($10^9/\text{л}$) на вихідному рівні, тижні 4, тижні 8, тижні 12, тижні 18, тижні 24, тижні 28, тижні 34, тижні 40, тижні 46 і тижні 52 у випадку носія, 0,15 % QD крему з руксолітинібом, 0,5 % QD крему з руксолітинібом, 1,5 % QD крему з руксолітинібом і 1,5 % BID крему з руксолітинібом. На тижні 52, верхня лінія відповідає 1,5 % QD, середня лінія відповідає 1,5 % BID, і нижня лінія відповідає 0,5 % QD.

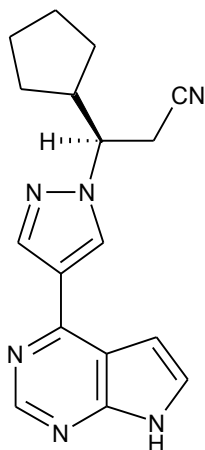
Фіг. 62 є таблицею, в якій показана відповідь F-VASI50 на крем з руксолітинібом 1,5 % BID на тижні 24 залежно від демографічних даних пацієнтів і типу шкіри.

Фіг. 63 є таблицею, в якій показана відповідь F-VASI50 на крем з руксолітинібом 1,5 % BID на тижні 24 за вихідними характеристиками вогнища вітиліго.

Фіг. 64 є таблицею, в якій показана відповідь F-VASI50 на крем з руксолітинібом 1,5 % BID на тижні 24 за характеристиками захворювання і попереднім лікуванням.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Руксолітиніб ((R)-3-(4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-3-циклопентилпропаннітрил) (що іноді позначається як INCB018424), що має показану нижче структуру, і його фармацевтично прийнятні солі раніше описані в патенті США № 7598257, включеному в цей опис як посилання в повному обсязі. Фосфат руксолітинібу описаний в патенті США № 8722693, включеному в цей опис як посилання в повному обсязі. У цьому описі описані, крім іншого, способи лікування генералізованого вітиліго з використанням руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.



Руксолітиніб

Способи лікування

Таким чином, цей винахід стосується лікування пацієнтів, які страждають на вітиліго, з використанням крему з руксолітинібом 0,15 % QD, 0,5 % QD, 1,5 % QD або 1,5 % BID. Всі відсоткові частки є частками мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі (наприклад, фосфату руксолітинібу) в кремі в перерахунку на вільну основу.

У іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування вітиліго у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, композиції (наприклад, крему), що містить приблизно 0,15 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, один раз на добу. У іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування вітиліго у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, композиції (наприклад, крему), що містить приблизно 0,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, один раз на добу. У іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування вітиліго у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, композиції (наприклад, крему), що містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, один раз на добу. У іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування вітиліго у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, композиції (наприклад, крему), що містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу.

У деяких варіантах здійснення пацієнту наносять крем з руксолітинібом 1,5 % BID протягом до 24 тижнів.

У деяких варіантах здійснення пацієнту наносять крем з руксолітинібом 1,5 % BID протягом до 52 тижнів.

У деяких варіантах здійснення пацієнту наносять крем з руксолітинібом 1,5 % QD протягом до 24 тижнів.

У деяких варіантах здійснення пацієнту наносять крем з руксолітинібом 1,5 % QD протягом до 52 тижнів.

У деяких варіантах здійснення пацієнту наносять крем з руксолітинібом 0,5 % QD протягом до 24 тижнів.

У деяких варіантах здійснення пацієнту наносять крем з руксолітинібом 0,5 % QD протягом до 52 тижнів.

У деяких варіантах здійснення пацієнту наносять крем з руксолітинібом 0,15 % QD протягом до 24 тижнів.

У деяких варіантах здійснення пацієнту наносять крем з руксолітинібом 0,15 % QD протягом до 52 тижнів.

У іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування вітиліго у пацієнта, який включає нанесення пацієнту, який потребує цього, крему, що містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу. У деяких варіантах здійснення крем містить 1,5 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу. У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають 25 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя. У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя. У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя. У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають 90 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя. У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають 25 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго. У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго. У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго. У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають відповіді за шкалою Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (відсутність білих вогнищ) або 1 (легке) і щонайменше зниження на 1 пункт відносно вихідного рівня. Пацієнти досягають балів за шкалою Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий). У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають балів за шкалою Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий). У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають балів за шкалою загального враження пацієнта про зміну для вітиліго 1 (дуже сильно покращилося) або 2 (сильно покращилося).

У додатковому варіанті здійснення цей винахід стосується способу лікування вітиліго у пацієнта, який включає нанесення пацієнту, який потребує цього, крему, що містить приблизно

Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий). У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають балів за шкалою Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий). У деяких варіантах здійснення пацієнти досягають балів за шкалою загального враження пацієнта про зміну для вітиліго 1 (дуже сильно покращилося) або 2 (сильно покращилося).

У додатковому варіанті здійснення цей винахід стосується лікування вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення фармацевтичної композиції (наприклад, крему) на уражену ділянку шкіри пацієнта, де композиція містить приблизно 0,15 %, приблизно 0,5 % або приблизно 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою композиції (або крему) в перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення руксолітиніб або його фармацевтично прийятна сіль є фосфатом руксолітинібу. У деяких варіантах здійснення композиція є кремом.

У деяких варіантах здійснення композиція (або крем) містить 0,15 % фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу, і її наносять на шкіру пацієнта один раз на добу (QD).

У деяких варіантах здійснення композиція (або крем) містить 0,5 % фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу, і її наносять на шкіру пацієнта один раз на добу (QD).

У деяких варіантах здійснення композиція (або крем) містить 1,5 % фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу, і її наносять на шкіру пацієнта один раз на добу (QD).

У деяких варіантах здійснення композиція (або крем) містить 1,5 % фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу, і її наносять на шкіру пацієнта двічі на добу (BID).

У деяких варіантах здійснення наносять не більше 60 грамів композиції (або крему) за 4-денний період.

У деяких варіантах здійснення уражена ділянка шкіри пацієнта є ураженою шкірою на обличчі пацієнта.

У деяких варіантах здійснення уражена ділянка шкіри пацієнтів є ураженою шкірою на обличчі і тілі пацієнта.

У деяких варіантах здійснення уражена ділянка шкіри пацієнта є ураженою шкірою на тулубі пацієнта.

У деяких варіантах здійснення уражена ділянка шкіри пацієнта є ураженою шкірою на верхніх кінцівках.

У деяких варіантах здійснення уражена ділянка шкіри пацієнта є ураженою шкірою на нижніх кінцівках.

У деяких варіантах здійснення уражена ділянка шкіри пацієнта є ураженою шкірою на кистях рук.

У деяких варіантах здійснення уражена ділянка шкіри пацієнта є ураженою шкірою на стопах.

У деяких варіантах здійснення уражена ділянка шкіри пацієнта є ураженою шкірою на голові і шиї.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на голові і шиї. У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на голові і шиї на тижні 4; або на тижні 8; або на тижні 12; або на тижні 18; або на тижні 24; або на тижні 28; або на тижні 34; або на тижні 40; або на тижні 46; або на тижні 52.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на верхніх кінцівках. У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на верхніх кінцівках на тижні 4; або на тижні 8; або на тижні 12; або на тижні 18; або на тижні 24; або на тижні 28; або на тижні 34; або на тижні 40; або на тижні 46; або на тижні 52.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках. У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках на тижні 4; або на тижні 8; або на тижні 12; або на тижні 18; або на тижні 24; або на тижні 28; або на тижні 34; або на тижні 40; або на тижні 46; або на тижні 52.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на кистях рук. У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на кистях рук на тижні 4; або на тижні 8; або на тижні 12; або на тижні 18; або на тижні 24; або на тижні 28; або на тижні 34; або на тижні 40; або на тижні 46; або на тижні 52.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ступнях. У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або

балів Індексу поширеності вітиліго на обличчі на тижні 4; або на тижні 8; або на тижні 12; або на тижні 18; або на тижні 24; або на тижні 28; або на тижні 34; або на тижні 40; або на тижні 46; або на тижні 52.

5 У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на обличчі. У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на обличчі на тижні 4; або на тижні 8; або на тижні 12; або на тижні 18; або на тижні 24; або на тижні 28; або на тижні 34; або на тижні 40; або на тижні 46; або на тижні 52.

10 У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 90 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на обличчі. У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 90 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на обличчі на тижні 4; або на тижні 8; або на тижні 12; або на тижні 18; або на тижні 24; або на тижні 28; або на тижні 34; або на тижні 40; або на тижні 46; або на тижні 52.

15 У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 25 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго. У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 25 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 4; або на тижні 8; або на тижні 12; або на тижні 18; або на тижні 24; або на тижні 28; або на тижні 34; або на тижні 40; або на тижні 46; або на тижні 52.

20 У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 50 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго. У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 50 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 4; або на тижні 8; або на тижні 12; або на тижні 18; або на тижні 24; або на тижні 28; або на тижні 34; або на тижні 40; або на тижні 46; або на тижні 52.

25 У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 75 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго. У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 75 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 4; або на тижні 8; або на тижні 12; або на тижні 18; або на тижні 24; або на тижні 28; або на тижні 34; або на тижні 40; або на тижні 46; або на тижні 52.

30 У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 90 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго. У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 90 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 4; або на тижні 8; або на тижні 12; або на тижні 18; або на тижні 24; або на тижні 28; або на тижні 34; або на тижні 40; або на тижні 46; або на тижні 52.

35 У деяких варіантах здійснення пацієнт є європеоїдом.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є неєвропеоїдом.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є жінкою.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є чоловіком.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має тип шкіри за Фітцпатріком I, II або III.

40 У деяких варіантах здійснення пацієнт має 1,5 % або менше BSA обличчя на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має бали F-VASI від 0,75 до менше 1,5 на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має стабільне вітиліго на вихідному рівні.

45 У деяких варіантах здійснення пацієнт має прогресуюче вітиліго на вихідному рівні. Наприклад, пацієнт з прогресуючим вітиліго має нові вогнища і/або інші об'єктивні клінічні ознаки активного захворювання (наприклад, конфетті-подібні макули і/або триколірні вогнища).

У деяких варіантах здійснення пацієнт має тривалість захворювання на вихідному рівні щонайменше 5 років.

50 У деяких варіантах здійснення пацієнт має тривалість захворювання на вихідному рівні щонайменше 10 років.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має тривалість захворювання на вихідному рівні щонайменше 20 років.

У деяких варіантах здійснення пацієнта раніше лікували топічними кортикостероїдами.

60 У деяких варіантах здійснення пацієнт має загальну BSA 20 % або менше.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має загальну BSA 10 % або більше. У деяких варіантах здійснення пацієнт має загальну BSA більше 10 %.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має загальну BSA 15 % або більше. У деяких варіантах здійснення пацієнт має загальну BSA більше 15 %.

5 У деяких варіантах здійснення пацієнт має загальну BSA 20 % або більше. У деяких варіантах здійснення пацієнт має загальну BSA більше 20 %.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має тривале вітиліго.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має % площі поверхні обличчя, уражену вітиліго (F-BSA), більше 1,5 %.

10 У деяких варіантах здійснення пацієнт має % площі поверхні обличчя, уражену вітиліго (F-BSA), більше 1,5 % і досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на обличчі на тижні 24.

У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на генералізоване вітиліго з депігментованою ділянкою: (i) 0,5 % або більше площі поверхні тіла (BSA) на обличчі, (ii) 3 % або більше BSA на нелицьових ділянках, і (iii) загальна площа на тілі не перевищує 10 % BSA.

15 У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на генералізоване вітиліго з депігментованою ділянкою: (i) 0,5 % або більше площі поверхні тіла (BSA) на обличчі, (ii) 3 % або більше BSA на нелицьових ділянках, і (iii) загальна площа на тілі не перевищує 20 % BSA.

20 Загальну % BSA (включає лицьову і нелицьові ділянки), ураженої вітиліго, можна апроксимувати з точністю до 0,1 % з використанням долонного способу як керівництва, долоня плюс 5 пальців, при цьому пальці зібрані, а великий палець повернутий вбік (відбиток руки), як 1 % BSA і великий палець як 0,1 % BSA.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є індивідуумом віком 12 років або більше.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є індивідуумом віком 50 років або менше.

25 У деяких варіантах здійснення пацієнт є індивідуумом віком від 12 до 50 років.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є дорослим.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є підлітком.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має тип шкіри за Фітцпатріком I або II.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має тип шкіри за Фітцпатріком III, IV, V або VI.

30 У деяких варіантах здійснення пацієнт не є:

(i) пацієнтом, що не має пігментованого волосся в ураженій лицьовій ділянці;

35 (ii) пацієнтом з негенералізованою формою вітиліго (включаючи, як необмежувальні приклади, сегментарне вітиліго) або іншим диференційним діагнозом вітиліго або іншого депігментаційного порушення шкіри (включаючи, як необмежувальні приклади, п'єбальдізм, себорейну екзему, проказу, постзапальну гіпопігментацію, прогресуючий макулярний гіпомеланоз, анемічний невус, хімічну лейкодерму і різнокольоровий лишай);

(iii) пацієнтом, який раніше використовував обробку для депігментації, іншу, ніж відбілювання, через попереднє лікування вітиліго або інші пігментовані ділянки; і

40 (iv) пацієнтом, який раніше мав (a) активну гостру бактеріальну, грибкову або вірусну інфекцію шкіри; (b) тромбоз в анамнезі (включаючи тромбоз глибоких вен (DVT), емболію легеневої артерії (PE) або артеріальний тромбоз); (c) клінічно значуще або неконтрольоване захворювання серця, включаючи нестабільну стенокардію, гострий інфаркт міокарда в межах 6 місяців від дня 1 введення досліджуваного лікарського засобу, застійну серцеву недостатність класу III або IV за New York Heart Association і аритмію, що вимагає терапії, або неконтрольовану гіпертензію (артеріальний тиск >150/90 мм рт. ст.); (d) поточне захворювання печінки (включаючи відомий гепатит B або C з печінковими або жовчаними відхиленнями); (e) алкоголізм або зловживання лікарськими засобами в анамнезі в межах 1 року до скринінгу або поточне споживання алкоголю або лікарського засобу, який, на думку лікаря, який лікує, буде заважати здатності учасника слідувати схемі введення і оцінці лікування; і (f) госпіталізацію в психіатричну установу на основі постанови судового або адміністративного органу;

50 (v) пацієнтом, який має будь-який з лабораторних показників при скринінгу (a) гемоглобін (<10 г/дл); (b) функціональні проби печінки: аспартатамінотрансфераза або аланінамінотрансфераза $\geq 2 \times$ верхня межа норми; або лужна фосфатаза і/або білірубін $>1,5 \times$ верхня межа норми; (c) тяжке захворювання нирок, що вимагає діалізу (креатинін сироватки >2 мг/дл); (d) клінічно значуще відхилення тиреотропного гормону або вільного T4 при скринінгу, що визначає лікар, який лікує; або (e) позитивні результати серологічного тесту при скринінгу на антитіло проти ВІЛ;

(vi) пацієнтом з індексом маси тіла <17 або >40 кг/м²; і

(vii) вагітною або тим, хто годують грудьми.

60 У деяких варіантах здійснення пацієнт не є:

(i) пацієнтом, що не має пігментованого волосся в ураженій лицьовій ділянці;

(ii) пацієнтом з негенералізованою формою вітиліго (включаючи, як необмежувальні приклади, сегментарне вітиліго) або іншим диференційним діагнозом вітиліго або іншого депігментаційного порушення шкіри (включаючи, як необмежувальні приклади, п'єбальдізм, себорею екзему, проказу, постзапальну гіпопігментацію, прогресуючий макулярний гіпомеланоз, анемічний невус, хімічну лейкодерму і різнокольоровий лишай);

(iii) пацієнтом, який раніше використовував обробку для депігментації, іншу, ніж відбілювання, через попереднє лікування вітиліго або інших пігментованих ділянок; і

(iv) пацієнтом, який раніше мав (a) активну гостру бактеріальну, грибкову або вірусну інфекцію шкіри; (b) тромбоз в анамнезі (включаючи тромбоз глибоких вен (DVT), емболію легеневої артерії (PE) або артеріальний тромбоз); (c) клінічно значуще або неконтрольоване захворювання серця, включаючи нестабільну стенокардію, гострий інфаркт міокарда в межах 6 місяців від дня 1 введення досліджуваного лікарського засобу, застійну серцеву недостатність класу III або IV за New York Heart Association і аритмію, що вимагає терапії, або неконтрольовану гіпертензію (артеріальний тиск $>150/90$ мм рт. ст.); (d) поточне захворювання печінки (включаючи відомий гепатит B або C з печінковими або жовчними відхиленнями); (e) алкоголізм або зловживання лікарськими засобами в анамнезі в межах 1 року до скринінгу або поточне споживання алкоголю або лікарського засобу, що, на думку лікаря, який лікує, буде заважати здатності учасника слідувати схемі введення і оцінці лікування; і (f) госпіталізацію в психіатричну установу на основі постанови судового або адміністративного органу;

(v) пацієнтом, який має будь-який з лабораторних показників при скринінгу (a) гемоглобін (<10 г/дл); (b) функціональні проби печінки: аспартатамінотрансфераза або аланінамінотрансфераза $\geq 2 \times$ верхня межа норми; або лужна фосфатаза і/або білірубін $>1,5 \times$ верхня межа норми; (c) тяжке захворювання нирок, що вимагає діалізу (креатинін сироватки >2 мг/дл); (d) клінічно значуще відхилення тиреотропного гормону або вільного T4 при скринінгу, що визначає лікар, який лікує; або (e) позитивні результати серологічного тесту при скринінгу на антитіло проти ВІЛ;

(vi) пацієнтом з індексом маси тіла <17 або >40 кг/м²; або

(vii) вагітною або тим, хто годує грудьми.

У деяких варіантах здійснення пацієнту раніше не вводили інгібітор JAK, системний або топічний.

У деяких варіантах здійснення спосіб не включає нанесення топічного лікарського засобу на уражену ділянку (включаючи, як необмежувальні приклади, кортикостероїди, інгібітори кальциневрину і фосфодіестерази типу 4 або ретиноїди). У деяких варіантах здійснення спосіб в межах 1 тижня після початку лікування композицією (або кремом) не включає нанесення топічного лікарського засобу на уражену ділянку (включаючи, як необмежувальні приклади, кортикостероїди, інгібітори кальциневрину і фосфодіестерази типу 4 або ретиноїди).

У деяких варіантах здійснення спосіб не включає введення меланоцит-стимулюючих засобів (включаючи, як необмежувальні приклади, афамеланотид), імуномодулюючих системних лікарських засобів (включаючи, як необмежувальні приклади, кортикостероїди, метотрексат, циклоспорин), будь-які системні терапевтичні засоби, які можуть підвищувати чутливість шкіри до УФ/видимого світла або діяти на пігментацію шкіри (включаючи, як необмежувальні приклади, тетрацикліни і метоксипсоралени), і живої вакцини. У деяких варіантах здійснення спосіб в межах 4 тижнів після початку лікування композицією (або кремом) не включає введення меланоцит-стимулюючих засобів (включаючи, як необмежувальні приклади, афамеланотид), імуномодулюючих системних лікарських засобів (включаючи, як необмежувальні приклади, кортикостероїди, метотрексат, циклоспорин), будь-які системні терапевтичні засоби, які можуть підвищувати чутливість шкіри до УФ/видимого світла або діяти на пігментацію шкіри (включаючи, як необмежувальні приклади, тетрацикліни і метоксипсоралени), і живої вакцини.

У деяких варіантах здійснення спосіб не включає використання лазера або будь-якого типу фототерапії (включаючи, як необмежувальні приклади, солярій або навмисний вплив УФ). У деяких варіантах здійснення спосіб в межах 8 тижнів після початку лікування композицією (або кремом) не включає використання лазера або будь-якого типу фототерапії (включаючи, як необмежувальні приклади, солярій або навмисний вплив УФ).

У деяких варіантах здійснення спосіб не включає введення біологічного засобу для лікування вітиліго. У деяких варіантах здійснення спосіб в межах 12 тижнів після початку лікування композицією (або кремом) не включає введення біологічного засобу для лікування вітиліго.

У деяких варіантах здійснення пацієнта раніше піддавали фототерапії (наприклад, включаючи фототерапію вузькосмуговим ультрафіолетом B, фотохіміотерапію псораленом і

ультрафіолетом А або використання ексимерного лазера).

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя (F-VASI50). У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя (F-VASI75). У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 90 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя (F-VASI90).

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя (F-VASI75) на тижні 24.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя (F-VASI75) на тижні 52.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя (F-VASI50) на тижні 24.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя (F-VASI50) на тижні 52.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 90 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя (F-VASI90) на тижні 24.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 90 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя (F-VASI90) на тижні 52.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго (T-VASI25). У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго (T-VASI50). У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго (T-VASI75).

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго (T-VASI25) на тижні 24.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго (T-VASI25) на тижні 52.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго (T-VASI50) на тижні 24.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго (T-VASI50) на тижні 52.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго (T-VASI75) на тижні 24.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго (T-VASI75) на тижні 52.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає балів 4 або 5 за шкалою помітності вітиліго (VNS). VNS являє собою ступінь успіху лікування вітиліго, що повідомляється пацієнтом, що має шкалу з 5 пунктів (Batchelor JM, Tan W, Tour S, Yong A, Montgomery AA, Thomas KS. Validation of the Vitiligo Noticeability Scale: a patient-reported outcome measure of vitiligo treatment success. Br J Dermatol 2016;174:386-394): (1) більш помітне, (2) помітне на колишньому рівні, (3) трохи менш помітне, (4) значно менш помітне і (5) більш не помітне.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає покращення % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго (F-BSA), відносно вихідного рівня.

У деяких варіантах здійснення покращення F-BSA відносно вихідного рівня становить приблизно 10 відсоткових точок.

У деяких варіантах здійснення покращення F-BSA відносно вихідного рівня становить приблизно 15 відсоткових точок.

У деяких варіантах здійснення покращення F-BSA відносно вихідного рівня становить приблизно 20 відсоткових точок.

У деяких варіантах здійснення цей винахід додатково стосується способу лікування неліцьового вітиліго у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, композиції (наприклад, крему), яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі у перерахунку на вільну основу, двічі на добу.

У деяких варіантах здійснення цей винахід додатково стосується способу лікування вітиліго у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, композиції (наприклад, крему), яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі у перерахунку на вільну основу, двічі на добу; де пацієнта раніше піддавали фототерапії через вітиліго.

У деяких варіантах здійснення цей винахід додатково стосується способу лікування вітиліго у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, композиції (наприклад,

у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, композиції (наприклад, крему), яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі у перерахунку на вільну основу, двічі на добу; де не спостерігають значущих відмінностей відповідями між пацієнтами, які мають стабільне вітиліго, і пацієнтами, які не мають прогресуюче вітиліго.

У деяких варіантах здійснення цей винахід додатково стосується способу лікування вітиліго у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, композиції (наприклад, крему), яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі у перерахунку на вільну основу, двічі на добу; де пацієнти мають прогресуюче вітиліго.

У деяких варіантах здійснення цей винахід додатково стосується способу лікування вітиліго у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, композиції (наприклад, крему), яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі у перерахунку на вільну основу, двічі на добу; де не спостерігають значущих відмінностей відповіді між пацієнтами, які мають BSA 20 або менше, і пацієнтами, які мають BSA більше 20.

У деяких варіантах здійснення цей винахід додатково стосується способу лікування вітиліго у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, композиції (наприклад, крему), яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі у перерахунку на вільну основу, двічі на добу; де пацієнт має BSA більше 20.

Тяжкість вітиліго може оцінювати лікар, який лікує, з використанням шкали Physician's Global Vitiligo Assessment (PhGVA), що являє собою шкалу з 5 пунктів, представлену в таблиці нижче. Відповідь можна реєструвати для обличчя або загалом (F-PhGVA або T-PhGVA).

Бали	Тяжкість	Опис
0	Чистий	Відсутність ознак вітиліго. Повна репігментація.
1	Майже чистий	Присутні тільки плямки депігментації.
2	Легке захворювання	Пігментовані і депігментовані ділянки рівні.
3	Помірне захворювання	Більша або повна депігментація (може включати освітлення <30 % волосся).
4	Тяжке захворювання	Повна депігментація і освітлення >30 % волосся.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає балів за шкалою загального враження пацієнта про зміну для вітиліго 1 (дуже сильно покращилося) або 2 (сильно покращилося). PaGIC-V являє собою оцінку покращення пацієнтом за шкалою з 7 пунктів, з допомогою якої порівнюють ділянки вітиліго на вихідному рівні з підданими лікуванню ділянками вітиліго в учасника: (1) дуже сильно покращилося, (2) сильно покращилося, (3) мінімально покращилося, (4) без змін, (5) мінімально погіршилося, (6) сильно погіршилося і (7) дуже сильно погіршилося. Відповідь можна реєструвати для обличчя або всього тіла (F-PaGVA або T-PaGVA).

У деяких варіантах здійснення середня концентрація руксолітинібу в плазмі становить менше 150 нМ через дві години після введення BID.

У деяких варіантах здійснення середня концентрація руксолітинібу в плазмі становить менше 120 нМ через дві години після введення BID.

У деяких варіантах здійснення середня концентрація руксолітинібу в плазмі становить менше 80 нМ через дві години після введення QD.

У деяких варіантах здійснення середня концентрація руксолітинібу в плазмі становить менше 60 нМ через дві години після введення QD.

У межах винаходу терміни "людина", "індивідуум" або "пацієнт", що використовуються взаємозамінно, стосуються будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно, мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, велику рогату худобу, овець, коней або приматів, і найбільш переважно - людей. У деяких варіантах здійснення пацієнт є людиною. У деяких варіантах здійснення пацієнт є людиною віком 12 років або більше.

У межах винаходу варіанти здійснення, що стосуються пацієнта, можна комбінувати з варіантами здійснення, які стосуються пацієнтів, і навпаки. У деяких варіантах здійснення термін "пацієнти" означає одного пацієнта. У деяких варіантах здійснення термін "пацієнти" означає популяцію пацієнтів. У деяких варіантах здійснення термін "пацієнти" означає одного або більше пацієнтів. У деяких варіантах здійснення термін "пацієнт" означає одного пацієнта. У деяких варіантах здійснення термін "пацієнт" означає популяцію пацієнтів. У деяких варіантах

здійснення термін "пацієнт" означає одного або більше пацієнтів.

У межах винаходу термін "містить" еквівалентний терміну "включає".

Фармацевтичні композиції

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція є складом крему. У деяких варіантах здійснення склад крему є емульсією "масло-в-воді". У деяких варіантах здійснення склад крему описаний в публікації патенту США № 2015/0250790, включеному в цей опис як посилання в повному обсязі.

У деяких варіантах здійснення емульсія "масло-в-воді" містить воду, масляний компонент, емульгатор і 1,5 % за масою складу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятній солі в перерахунку на вільну основу. У деяких варіантах здійснення емульсія "масло-в-воді" містить воду, масляний компонент, емульгатор і 1,5 % за масою складу фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення рН складу крему становить від приблизно 2,8 до приблизно 3,9. У деяких варіантах здійснення рН складу крему становить від приблизно 2,8 до приблизно 3,6. У деяких варіантах здійснення рН складу крему становить від приблизно 2,9 до приблизно 3,6. У деяких варіантах здійснення рН складу крему становить не більше 3,6.

У межах винаходу термін "компонент-емульгатор" в одному з аспектів стосується речовини або сумішей речовин, що підтримують елемент або частинку в суспензії в рідкому середовищі. У деяких варіантах здійснення компонент-емульгатор дозволяє масляній фазі утворювати емульсію при комбінуванні з водою. У деяких варіантах здійснення компонент-емульгатор стосується одного або більше неіонних поверхнево-активних засобів.

У дослідженнях перенесення з використанням свіжовисіченої шкіри миші складу "масло-в-воді" також демонстрували загальну тенденцію до підвищеної проникності, коли концентрацію солюбілізованого крему підвищували з 0,5 % мас./мас. до 1,5 % мас./мас. Крім того, складу, представлені в цьому описі, відносно прості у виробництві з використанням повторюваного способу складання. Отримуваний продукт легко упаковувати. Склади, очевидно, мають хорошу стабільність і відносно узгоджувані профілі проникнення.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент присутній у кількості від приблизно 10 % до приблизно 40 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент присутній у кількості від приблизно 17 % до приблизно 27 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент присутній у кількості від приблизно 20 % до приблизно 27 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент присутній у кількості від приблизно 17 % до приблизно 24 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із петролатуму, жирних спиртів, мінеральних масел, тригліцеридів і силіконових масел.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з білого вазеліну, цетилового спирту, стеарилового спирту, легкого мінерального масла, середньомолочкових тригліцеридів і диметикону.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент містить оклюзійний компонент.

У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент присутній в кількості від приблизно 2 % до приблизно 15 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент присутній в кількості від приблизно 5 % до приблизно 10 % за масою складу.

У межах винаходу термін "оклюзійний компонент" стосується гідрофобного засобу або сумішей гідрофобних засобів, які утворюють оклюзійну плівку на шкірі, яка знижує трансепідермальну втрату вологи (TEWL) за допомогою запобігання випаровуванню води з рогового шару.

У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент містить одну або більше речовин, вибраних із жирних кислот (наприклад, ланолінової кислоти), жирних спиртів (наприклад, ланолінового спирту), вуглеводневих масел і восків (наприклад, петролатуму), багатоатомних спиртів (наприклад, пропіленгліколю), силіконів (наприклад, диметикону), стеринів (наприклад, холестерину), рослинних або тваринних жирів (наприклад, олія какао), рослинного воску (наприклад, карнаубського воску) і воскового складного ефіру (наприклад, бджолиного воску).

У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент містить одну або більше речовин, вибраних із жирних спиртів ланолінової кислоти, ланолінового спирту, петролатуму, пропіленгліколю, диметикону, холестерину, олії какао, карнаубського воску і бджолиного воску.

У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент містить петролатум.

У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент містить білий вазелін.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент містить компонент-загусник.

У деяких варіантах здійснення компонент-загусник присутній в кількості від приблизно 2 % до приблизно 8 % за масою складу.

5 У деяких варіантах здійснення компонент-загусник присутній в кількості від приблизно 3 % до приблизно 6 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення компонент-загусник присутній в кількості від приблизно 4 % до приблизно 7 % за масою складу.

10 У межах винаходу термін "компонент-загусник" стосується речовини або суміші речовин, які підвищують в'язкість і/або консистенцію складу або покращують реологію складу.

У деяких варіантах здійснення компонент-загусник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із жирних спиртів.

У деяких варіантах здійснення компонент-загусник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з C₁₂₋₂₀-жирних спиртів.

15 У деяких варіантах здійснення компонент-загусник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з C₁₆₋₁₈-жирних спиртів.

У деяких варіантах здійснення компонент-загусник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з цетилового спирту і стеарилового спирту.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент містить компонент-емомент.

20 У деяких варіантах здійснення компонент-емомент присутній в кількості від приблизно 5 % до приблизно 15 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення компонент-емомент присутній в кількості від приблизно 7 % до приблизно 13 % за масою складу.

25 У межах винаходу термін "компонент-емомент" стосується засобу, який пом'якшує шкіру або заспокоює подразнену внутрішню поверхню.

У деяких варіантах здійснення компонент-емомент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з мінеральних масел і тригліцеридів.

У деяких варіантах здійснення компонент-емомент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з легкого мінерального масла і середньоланцюжкових тригліцеридів.

30 У деяких варіантах здійснення компонент-емомент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з легкого мінерального масла, середньоланцюжкових тригліцеридів і диметикону.

У деяких варіантах здійснення вода присутня в кількості від приблизно 35 % до приблизно 65 % за масою складу.

35 У деяких варіантах здійснення вода присутня в кількості від приблизно 40 % до приблизно 60 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення вода присутня в кількості від приблизно 45 % до приблизно 55 % за масою складу.

40 У деяких варіантах здійснення компонент-емульгатор присутній в кількості від приблизно 1 % до приблизно 9 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення компонент-емульгатор присутній в кількості від приблизно 2 % до приблизно 6 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення компонент-емульгатор присутній в кількості від приблизно 3 % до приблизно 5 % за масою складу.

45 У деяких варіантах здійснення компонент-емульгатор присутній в кількості від приблизно 4 % до приблизно 7 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад містить компонент-емульгатор і компонент-загусник, де комбінована кількість компонента-емульгатора і компонент-загусника становить щонайменше приблизно 8 % за масою складу.

50 У деяких варіантах здійснення компонент-емульгатор містить одну або більше речовин, незалежно вибраних зі складних ефірів гліцерину і жирних кислот і складних ефірів сорбітану і жирних кислот.

У деяких варіантах здійснення компонент-емульгатор містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з гліцерилстеарату і полісорбату 20.

55 У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад додатково містить компонент-стабілізатор.

У деяких варіантах здійснення компонент-стабілізатор присутній в кількості від приблизно 0,05 % до приблизно 5 % за масою складу.

60 У деяких варіантах здійснення компонент-стабілізатор присутній в кількості від приблизно 0,1 % до приблизно 2 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення компонент-стабілізатор присутній в кількості від приблизно 0,3 до приблизно 0,5 % за масою складу.

У межах винаходу термін "компонент-стабілізатор" стосується речовини або суміші речовин, які покращують стабільність фармацевтичного складу і/або сумісність компонентів у складі. У деяких варіантах здійснення компонент-стабілізатор запобігає агломерацію емульсії і стабілізує краплі в емульсії "масло-в-воді".

У деяких варіантах здійснення компонент-стабілізатор містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із полісахаридів.

У деяких варіантах здійснення компонент-стабілізатор містить ксантанову камідь.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад додатково містить компонент-розчинник.

У деяких варіантах здійснення компонент-розчинник присутній в кількості від приблизно 10 % до приблизно 35 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення компонент-розчинник присутній в кількості від приблизно 15 % до приблизно 30 % за масою складу.

У деяких варіантах здійснення компонент-розчинник присутній в кількості від приблизно 20 % до приблизно 25 % за масою складу.

У межах винаходу термін "компонент-розчинник" є рідкою речовиною або сумішшю рідких речовин, здатною розчиняти руколітиніб або інші речовини в складі. У деяких варіантах здійснення компонент-розчинник є рідкою речовиною або сумішшю рідких речовин, в якій руколітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль має прийнятну розчинність. Наприклад, розчинності руколітинібу (вільна основа) або його фосфатній солі наведені в таблиці 21 публікації патенту США № 2015/0250790. У деяких варіантах здійснення розчинник є речовиною або його сумішшю, в якій руколітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль (залежно від того, що використовують) має розчинність щонайменше приблизно 10 мг/мл або більше, щонайменше приблизно 15 мг/мл або більше або щонайменше приблизно 20 мг/мл або більше, що виміряно, як описано в прикладі 4 публікації патенту США № 2015/0250790.

У деяких варіантах здійснення компонент-розчинник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з алкіленгліколей і поліалкіленгліколей.

У деяких варіантах здійснення компонент-розчинник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із пропіленгліколю і поліетиленгліколю.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб присутній у кількості від приблизно 0,5 % до приблизно 1,5 % за масою складу у перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб присутній у кількості приблизно 0,5 % за масою складу у перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб присутній у кількості приблизно 1 % за масою складу у перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб присутній у кількості приблизно 1,5 % за масою складу у перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб є (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилфосфатом.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад містить:

від приблизно 35 % до приблизно 65 % води за масою складу;

від приблизно 10 % до приблизно 40 % масляного компонента за масою складу;

від приблизно 1 % до приблизно 9 % компонента-емульгатора за масою складу;

від приблизно 10 % до приблизно 35 % компонента-розчинника за масою складу;

від приблизно 0,05 % до приблизно 5 % компонента-стабілізатора за масою складу; і

приблизно 1,5 % руколітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою складу в перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад містить:

від приблизно 40 % до приблизно 60 % води за масою складу;

від приблизно 15 % до приблизно 30 % масляного компонента за масою складу;

від приблизно 2 % до приблизно 6 % компонента-емульгатора за масою складу;

від приблизно 15 % до приблизно 30 % компонента-розчинника за масою складу;

від приблизно 0,1 % до приблизно 2 % компонента-стабілізатора за масою складу; і

приблизно 1,5 % руколітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою складу в перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад містить:

від приблизно 45 % до приблизно 55 % води за масою складу;

від приблизно 17 % до приблизно 27 % масляного компонента за масою складу;

від приблизно 3 % до приблизно 5 % компонента-емульгатора за масою складу;
від приблизно 20 % до приблизно 25 % компонента-розчинника за масою складу;
від приблизно 0,3 % до приблизно 0,5 % компонента-стабілізатора за масою складу; і
приблизно 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою складу в

5 перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад містить:

від приблизно 45 % до приблизно 55 % води за масою складу;

від приблизно 17 % до приблизно 27 % масляного компоненту за масою складу;

від приблизно 4 % до приблизно 7 % компонента-емульгатора за масою складу;

10 від приблизно 20 % до приблизно 25 % компонента-розчинника за масою складу;

від приблизно 0,3 % до приблизно 0,5 % компонента-стабілізатора за масою складу; і

приблизно 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою складу в перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад містить:

15 від приблизно 45 % до приблизно 55 % води за масою складу;

від приблизно 17 % до приблизно 24 % масляного компоненту за масою складу;

від приблизно 4 % до приблизно 7 % компонента-емульгатора за масою складу;

від приблизно 20 % до приблизно 25 % компонента-розчинника за масою складу;

20 від приблизно 0,3 % до приблизно 0,5 % компонента-стабілізатора за масою складу; і

приблизно 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою складу в перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення:

масляний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з петролатумів, жирних спиртів, мінеральних масел, тригліцеридів і диметиконів;

25 компонент-емульгатор містить одну або більше речовин, незалежно вибраних зі складних ефірів гліцерину і жирних кислот і складних ефірів сорбітану і жирних кислот;

компонент-розчинник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з алкіленгліколей і поліалкіленгліколей; і

30 компонент-стабілізатор містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з полісахаридів.

У деяких варіантах здійснення:

масляний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з білого вазеліну, цетилового спирту, стеарилового спирту, легкого мінерального масла, середньооланцюжкових тригліцеридів і диметикону;

35 компонент-емульгатор містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з гліцерилстеарату і полісорбату 20;

компонент-розчинник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з пропіленгліколю і поліетиленгліколю; і

компонент-стабілізатор містить ксантанову камідь.

40 У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад містить:

від приблизно 35 % до приблизно 65 % води за масою складу;

від приблизно 2 % до приблизно 15 % оклюзійного компоненту за масою складу;

від приблизно 2 % до приблизно 8 % компонента-загусника за масою складу;

від приблизно 5 % до приблизно 15 % компонента-емолената за масою складу;

45 від приблизно 1 % до приблизно 9 % компонента-емульгатора за масою складу;

від приблизно 0,05 % до приблизно 5 % компонента-стабілізатора за масою складу;

від приблизно 10 % до приблизно 35 % компонента-розчинника за масою складу; і

приблизно 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою складу в перерахунку на вільну основу.

50 У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад містить:

від приблизно 40 % до приблизно 60 % води за масою складу;

від приблизно 5 % до приблизно 10 % оклюзійного компоненту за масою складу;

від приблизно 2 % до приблизно 8 % компонента-загусника за масою складу;

від приблизно 7 % до приблизно 12 % компонента-емолената за масою складу;

55 від приблизно 2 % до приблизно 6 % компонента-емульгатора за масою складу;

від приблизно 0,1 % до приблизно 2 % стабілізатора за масою складу;

від приблизно 15 % до приблизно 30 % компонента-розчинника за масою складу; і

приблизно 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою складу в перерахунку на вільну основу.

60 У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад містить:

- від приблизно 45 % до приблизно 55 % води за масою складу;
 від приблизно 5 % до приблизно 10 % оклюзійного компоненту за масою складу;
 від приблизно 3 % до приблизно 6 % компонента-загусника за масою складу;
 від приблизно 7 % до приблизно 13 % компонента-емолената за масою складу;
 5 від приблизно 3 % до приблизно 5 % компонента-емульгатора за масою складу;
 від приблизно 0,3 % до приблизно 0,5 % компонента-стабілізатора за масою складу;
 від приблизно 20 % до приблизно 25 % компонента-розчинника за масою складу; і
 приблизно 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою складу в
 перерахунку на вільну основу.
- 10 У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад містить:
 від приблизно 45 % до приблизно 55 % води за масою складу;
 від приблизно 5 % до приблизно 10 % оклюзійного компоненту за масою складу;
 від приблизно 4 % до приблизно 7 % компонента-загусника за масою складу;
 від приблизно 7 % до приблизно 13 % компонента-емолената за масою складу;
 15 від приблизно 4 % до приблизно 7 % компонента-емульгатора за масою складу;
 від приблизно 0,3 % до приблизно 0,5 % компонента-стабілізатора за масою складу;
 від приблизно 20 % до приблизно 25 % компонента-розчинника за масою складу; і
 приблизно 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою складу в
 перерахунку на вільну основу.
- 20 У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад містить:
 від приблизно 45 % до приблизно 55 % води за масою складу;
 приблизно 7 % оклюзійного компоненту за масою складу;
 від приблизно 4,5 % до приблизно 5 % компонента-загусника за масою складу;
 приблизно 10 % компонента-емолената за масою складу;
 25 від приблизно 4 % до приблизно 4,5 % компонента-емульгатора за масою складу;
 приблизно 0,4 % компонента-стабілізатора за масою складу;
 приблизно 22 % компонента-розчинника за масою складу; і
 приблизно 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою складу в
 перерахунку на вільну основу.
- 30 У деяких варіантах здійснення комбінована кількість компонента-загусника і компонент-
 емульгатора становить щонайменше приблизно 8 % за масою складу.
 У деяких варіантах здійснення:
 оклюзійний компонент містить петролатум;
 компонент-загусник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з одного або
 35 більше жирних спиртів;
 компонент-емоленат містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з мінеральних
 масел і тригліцеридів;
 компонент-емульгатор містить одну або більше речовин, незалежно вибраних зі складних
 ефірів гліцерину і жирних кислот і складних ефірів сорбітану і жирних кислот;
 40 компонент-стабілізатор містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із
 полісахаридів; і
 компонент-розчинник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з
 алкіленгліколей і поліалкіленгліколей.
 У деяких варіантах здійснення:
 45 оклюзійний компонент містить білий вазелін;
 компонент-загусник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з цетилового
 спирту і стеарилового спирту;
 компонент-емоленат містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з легкого
 мінерального масла, середньоланцюжкових тригліцеридів і диметикону;
 50 компонент-емульгатор містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з
 гліцерилстеарату і полісорбату 20;
 компонент-стабілізатор містить ксантанову камідь; і
 компонент-розчинник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з
 пропіленгліколю і поліетиленгліколю.
- 55 У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад додатково містить компонент-
 протимікробний консервант.
 У деяких варіантах здійснення компонент-протимікробний консервант присутній в кількості
 від приблизно 0,05 % до приблизно 3 % за масою складу.
 У деяких варіантах здійснення компонент-протимікробний консервант присутній в кількості
 60 від приблизно 0,1 % до приблизно 1 % за масою складу.

У межах винаходу фраза "компонент-протимікробний консервант" означає речовину або суміші речовин, які інгібують ріст мікроорганізмів у складі.

У деяких варіантах здійснення компонент-протимікробний консервант містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з алкілпарабенів і феноксіетанолу.

5 У деяких варіантах здійснення компонент-протимікробний консервант містить одну або більше речовин, незалежно вибраних з метилпарабену, пропілпарабену і феноксіетанолу.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад додатково містить компонент-хелатуючий засіб.

10 У межах винаходу фраза "компонент-хелатуючий засіб" стосується сполуки або суміші сполук, що має здатність сильно зв'язуватися з іонами металів.

У деяких варіантах здійснення компонент-хелатуючий засіб містить едетат динатрію.

У межах винаходу термін "% за масою складу" означає відсоткову концентрацію компонента в складі в перерахунку на мас./мас. Наприклад, 1 % мас./мас. компонента $A = [(\text{маса компонента } A) / (\text{загальна маса складу})] \times 100$.

15 У межах винаходу фраза "% за масою складу в перерахунку на вільну основу" руксолітинібу або його фармацевтично прийнятній солі" означає, що % мас./мас. обчислюють з урахуванням маси руксолітинібу в загальному складі. Наприклад, "0,5 % мас./мас. в перерахунку на вільну основу" фосфату руксолітинібу означає, що, у випадку 100 грамів загального складу, в складі присутні 0,66 грамів фосфату руксолітинібу (що дорівнює 0,5 грамів вільної основи, руксолітинібу).

20 У деяких варіантах здійснення компоненти присутні в точно вказаних діапазонах (наприклад, термін "приблизно" відсутній). У деяких варіантах здійснення термін "приблизно" означає плюс або мінус 10 % від значення.

25 Як буде зрозуміло, деякі компоненти фармацевтичних складів, представлених в цьому описі, можуть мати множину функцій. Наприклад, вказана речовина може діяти і як компонент-емульгатор, і як стабілізатор. У деяких таких випадках функцію вказаного компонента можна вважати одиничною, навіть якщо його властивості можуть допускати множинну функціональність. У деяких варіантах здійснення кожний компонент складу містить іншу речовину або суміш речовин.

30 У межах винаходу термін "компонент" може означати одну речовину або суміш речовин.

У межах винаходу термін "жирна кислота" стосується аліфатичної кислоти, що є насиченою або ненасиченою. У деяких варіантах здійснення жирна кислота знаходиться в суміші різних жирних кислот. У деяких варіантах здійснення жирна кислота в середньому містить від приблизно восьми до приблизно тридцяти атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення жирна кислота містить в середньому приблизно від 12 до 20, 14-20 або 16-18 атомів вуглецю. Придатні жирні кислоти включають, як необмежувальні приклади, цетилову кислоту, стеаринову кислоту, лауринову кислоту, міристинову кислоту, ерукову кислоту, пальмітинову кислоту, пальмітолеїнову кислоту, капринову кислоту, каприлову кислоту, олеїнову кислоту, лінолеву кислоту, ліноленову кислоту, гідроксистеаринову кислоту, 12-гідроксистеаринову кислоту, цетостеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту, сесквіолеїнову кислоту, сескві-9-октадеканову кислоту, сесквіізооктадеканову кислоту, бегенову кислоту, ізобегенову кислоту, арахідонову кислоту або їхні суміші.

45 У межах винаходу термін "жирний спирт" стосується аліфатичного спирту, що є насиченим або ненасиченим. У деяких варіантах здійснення жирний спирт знаходиться в суміші різних жирних спиртів. У деяких варіантах здійснення жирний спирт містить в середньому від приблизно 12 до приблизно 20, від приблизно 14 до приблизно 20 або від приблизно 16 до приблизно 18 атомів вуглецю. Придатні жирні спирти включають, як необмежувальні приклади, стеариловий спирт, лауриловий спирт, пальмітиловий спирт, цетиловий спирт, каприловий спирт, каприліловий спирт, олеїловий спирт, ліноленіловий спирт, арахідоновий спирт, бегеніловий спирт, ізобегеніловий спирт, селакіловий спирт, хіміловий спирт, лінолеїловий спирт або їхні суміші.

50 У межах винаходу термін "поліалкіленгліколь", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується полімеру, що містить мономерні одиниці оксіалкілену, або співполімеру різних мономерних одиниць оксіалкілену, де алкіленова група містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів вуглецю. У межах винаходу термін "оксіалкілен", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули -О-алкілен-. В деяких варіантах здійснення поліалкіленгліколь є поліетиленгліколем.

60 У межах винаходу термін "складний ефір сорбітану і жирних кислот" включає продукти, отримані з сорбітану або сорбіту і жирних кислот і, необов'язково, одиниць поліетиленгліколю, включаючи складні ефіри сорбітану і поліетоксиловані складні ефіри сорбітану. У деяких

варіантах здійснення складний ефір сорбітану і жирних кислот є поліетоксильованим складним ефіром сорбітану.

У межах винаходу термін "складний ефір сорбітану" стосується сполуки або суміші сполук, отриманої при етерифікації сорбіту і щонайменше однієї жирної кислоти. Жирні кислоти, які можна використовувати для отримання складних ефірів сорбітану, включають, як

необмежувальні приклади, жирні кислоти, представлені в цьому описі. Придатні складні ефіри сорбітану включають, як необмежувальні приклади, серію Span™ (доступну в Uniqema), що

включає Span 20 (сорбітан монолаурат), 40 (сорбітан монопальмітат), 60 (сорбітан моностеарат), 65 (сорбітан тристеарат), 80 (сорбітан моноолеат) і 85 (сорбітан триолеат). Інші

придатні складні ефіри сорбітану включають вказані в R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., включеної в цей опис як посилання в повному обсязі.

У межах винаходу термін "поліетоксильований складний ефір сорбітану" стосується сполуки або її суміші, отриманої при етоксильуванні складних ефірів сорбітану. Поліоксетиленова

частина сполуки може знаходитися між складним ефіром жирної кислоти і залишком сорбітану.

У межах винаходу термін "складний ефір сорбітану" стосується сполуки або суміші сполук, отриманої при етерифікації сорбіту і щонайменше однієї жирної кислоти. Жирні кислоти, які

можна використовувати для отримання поліетоксильованих складних ефірів сорбітану, включають як необмежувальні приклади, жирні кислоти, представлені в цьому описі. У деяких

варіантах здійснення поліоксетиленова частина сполуки або суміші містить від приблизно 2 до приблизно 200 оксетиленових одиниць. У деяких варіантах здійснення поліоксетиленова

частина сполуки або суміші містить від приблизно 2 до приблизно 100 оксетиленових одиниць. У деяких варіантах здійснення поліоксетиленова частина сполуки або суміші містить від

приблизно 4 до приблизно 80 оксетиленових одиниць. У деяких варіантах здійснення поліоксетиленова частина сполуки або суміші містить від приблизно 4 до приблизно 40

оксетиленових одиниць. У деяких варіантах здійснення поліоксетиленова частина сполуки або суміші містить від приблизно 4 до приблизно 20 оксетиленових одиниць. Придатні

поліетоксильовані складні ефіри сорбітану включають, як необмежувальні приклади, серію Tween™ (доступну в Uniqema), що включає Tween 20 (POE(20) сорбітан монолаурат), 21

(POE(4) сорбітан монолаурат), 40 (POE(20) сорбітан монопальмітат), 60 (POE(20) сорбітан моностеарат), 60K (POE(20) сорбітан моностеарат), 61 (POE(4) сорбітан моностеарат), 65

(POE(20) сорбітан тристеарат), 80 (POE(20) сорбітан моноолеат), 80K (POE(20) сорбітан моноолеат), 81 (POE(5) сорбітан моноолеат) і 85 (POE(20) сорбітан триолеат). У межах

винаходу аббревіатура "POE" стосується поліоксетилену. Число після аббревіатури POE стосується числа повторюваних оксетиленових одиниць у сполуці. Інші придатні

поліетоксильовані складні ефіри сорбітану включають складні ефіри поліоксетилену або сорбітану і жирних кислот, вказані в R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., включеної в цей опис як посилання в повному обсязі. У деяких

варіантах здійснення поліетоксильований складний ефір сорбітану є полісорбатом. У деяких варіантах здійснення поліетоксильований складний ефір сорбітану є полісорбатом 20.

У межах винаходу термін "складний ефір гліцерину і жирних кислот" стосується моно-, ди- або тригліцерид жирних кислот. Складні ефіри гліцерину і жирних кислот можуть бути

необов'язково заміщені групами сульфенової кислоти або їхніми фармацевтично прийнятними солями. Придатні жирні кислоти для отримання гліцеридів жирних кислот включають, як

необмежувальні приклади, жирні кислоти, представлені в цьому описі. У деяких варіантах

здійснення складний ефір гліцерину і жирної кислоти є моногліцеридом жирної кислоти, що

містить від 12 до 18 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення складний ефір гліцерину і

жирної кислоти є гліцерилстеаратом.

У межах винаходу термін "тригліцериди" стосується тригліцериду жирної кислоти. У деяких

варіантах здійснення тригліцериди є середньоланцюжковими тригліцеридами.

У межах винаходу термін "алкіленгліколь" стосується групи формули -O-алкілен-, де

алкіленова група містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів вуглецю. У деяких варіантах

здійснення алкіленгліколь є пропіленгліколем (1,2-пропандіолом).

У межах винаходу термін "поліетиленгліколь" стосується полімеру, що містить мономерні

одиниці етиленгліколю формули -O-CH₂-CH₂-. Придатні поліетиленгліколі можуть мати вільну

гідроксильну групу на кожному кінці полімерної молекули або можуть мати одну або більше

гідроксильних груп, етерифікованих з використанням нижчого алкілу, наприклад, метильної

групи. Також підходять похідні поліетиленгліколей, що мають етерифіковані карбоксильні групи.

Поліетиленгліколі, які можна використовувати в цьому винаході, можуть бути полімерами з

будь-якою довжиною ланцюга або молекулярною масою і можуть включати гілкування. У деяких

варіантах здійснення середня молекулярна маса поліетиленгліколю становить від приблизно

200 до приблизно 9000. У деяких варіантах здійснення середня молекулярна маса поліетиленгліколю становить від приблизно 200 до приблизно 5000. У деяких варіантах здійснення середня молекулярна маса поліетиленгліколю становить від приблизно 200 до приблизно 900. У деяких варіантах здійснення середня молекулярна маса поліетиленгліколю становить приблизно 400. Придатні поліетиленгліколі включають, як необмежувальні приклади, поліетиленгліколь-200, поліетиленгліколь-300, поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-600 і поліетиленгліколь-900. Число після дефіса в назві стосується середньої молекулярної маси полімеру.

У деяких варіантах здійснення способів, представлених в цьому описі, біологічним зразком є кров, сироватка, плазма, сеча, цереброспінальна рідина, слина, сльоза або піт. У деяких варіантах здійснення біологічним зразком є кров, сироватка або плазма.

У деяких варіантах здійснення способів, представлених в цьому описі, концентрацію білка вимірюють імунологічним способом (наприклад, вибраним з групи, що складається з твердофазного імуноферментного аналізу, імуноферментного аналізу, радіоімунологічного аналізу, хемілюмінесцентного імунологічного аналізу, електрохемілюмінесцентного імунологічного аналізу, латексного імунотурбидиметричного аналізу, латексного імунофотометричного аналізу, імунохроматографічного аналізу і вестерн-блотингу).

У деяких варіантах здійснення способів, представлених у цьому описі, концентрацію білка вимірюють за допомогою мас-спектрометрії.

Термін "вихідна концентрація" білка стосується концентрації білка у індивідуума до початку лікування руксолінібом.

Термін "знижена концентрація" означає концентрацію аналізованого білка, що є більш низькою, ніж концентрація цього білка в контролі або попередньому зразку. Наприклад, концентрація аналізованого білка може становити щонайменше в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 50, 75 або 100 разів менше або щонайменше на 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, 600 %, 700 %, 800 %, 900 %, 1000 %, 1500 %, 2000 %, 2500 %, 3000 %, 3500 %, 4000 %, 4500 % або 5000 % менше, ніж концентрація цього білка в контролі.

Термін "підвищена концентрація" означає концентрацію аналізованого білка, що є більш високою, ніж концентрація цього білка в контролі або попередньому зразку. Наприклад, концентрація аналізованого білка може становити щонайменше в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 50, 75 або 100 разів більше або щонайменше на 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, 600 %, 700 %, 800 %, 900 %, 1000 %, 1500 %, 2000 %, 2500 %, 3000 %, 3500 %, 4000 %, 4500 % або 5000 % більше, ніж концентрація цього білка в контролі.

Термін "відповідає на терапію" означає, що індивідуум, якого піддають терапії, демонструє позитивну відповідь на терапію руксолінібом.

Способи комбінованого лікування

Для лікування вітіліго в комбінації зі складами за цим винаходом можна використовувати один або більше додаткових фармацевтичних засобів, таких як, наприклад, протизапальні засоби, стероїди, імуносупресори, а також інгібітори кіназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK, такі як, наприклад, описувані в WO 2006/056399, або інші засоби. Один або більше додаткових фармацевтичних засобів можна вводити пацієнту одночасно або послідовно.

Приклади стероїдів включають кортикостероїди, такі як дексаметазон або преднізон.

Приклад інгібіторів Bcr-Abl включають сполуки і їхні фармацевтично прийнятні солі родів і типів, описаних в патенті США № 5521184, WO 04/005281 і патентній заявці США № 60/578491.

Приклади придатних інгібіторів Flt-3 включають сполуки і їхні фармацевтично прийнятні солі, описані в WO 03/037347, WO 03/099771 і WO 04/046120.

Приклади придатних інгібіторів RAF включають сполуки і їхні фармацевтично прийнятні солі, описані в WO 00/09495 і WO 05/028444.

Приклади придатних інгібіторів FAK включають сполуки і їхні фармацевтично прийнятні солі, описані в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 і WO 01/014402.

У деяких варіантах здійснення складу за винаходом можна використовувати в комбінації з одним або більше іншими інгібіторами кіназ, включаючи іматиніб, зокрема, для лікування пацієнтів, резистентних до іматинібу або інших інгібіторів кіназ.

У деяких варіантах здійснення кортикостероїд, такий як дексаметазон, вводять пацієнту в комбінації зі сполукою за винаходом, де дексаметазон вводять періодично, а не безперервно.

Цей винахід стосується наступних варіантів здійснення:

1. Спосіб лікування вітіліго у пацієнта, який включає нанесення пацієнту, який потребує

цього, крему, що містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу.

2. Спосіб за варіантом здійснення 1, де крем містить 1,5 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу.

5 3. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-2, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

4. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-2, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

10 5. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-2, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

6. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-2, де пацієнт досягає 90 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

7. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-6, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

15 8. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-6, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

9. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-6, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

20 10. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-9, де пацієнт досягає відповіді за шкалою Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (відсутність білих вогнищ) або 1 (легке) і щонайменше зниження на 1 пункт відносно вихідного рівня.

11. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-9, де пацієнт досягає відповіді за шкалою Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий).

25 12. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-9, де пацієнт досягає відповіді за шкалою Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий).

13. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-9, де пацієнт досягає Шкали загального враження пацієнта про зміну для вітиліго 1 (дуже сильно покращилося) або 2 (сильно покращилося).

30 14. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-13, де пацієнт має тривалість захворювання на вихідному рівні щонайменше 10 років.

15. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-13, де пацієнт має тривалість захворювання на вихідному рівні щонайменше 20 років.

16. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-13, де пацієнт має прогресуюче вітиліго на вихідному рівні.

35 17. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-13, де пацієнт страждає на сегментарне вітиліго.

18. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-17, де введення здійснюють протягом до 24 тижнів.

40 19. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-17, де введення здійснюють протягом до 52 тижнів.

20. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на обличчі на тижні 52.

21. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на обличчі на тижні 52.

45 22. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1 і 20-21, де пацієнт страждає на сегментарне вітиліго і досягає 50 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 52.

23. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на верхніх кінцівках на тижні 24.

50 24. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на верхніх кінцівках на тижні 24.

25. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на верхніх кінцівках на тижні 24.

55 26. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на верхніх кінцівках на тижні 52.

27. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на верхніх кінцівках на тижні 52.

28. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на верхніх кінцівках на тижні 52.

60 29. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення

балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках на тижні 24.

30. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках на тижні 24.

5 31. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках на тижні 24.

32. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках на тижні 52.

33. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках на тижні 52.

10 34. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках на тижні 52.

35. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на кистях рук на тижні 24.

15 36. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на кистях рук на тижні 24.

37. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на кистях рук на тижні 24.

38. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на кистях рук на тижні 52.

20 39. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на кистях рук на тижні 52.

40. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на кистях рук на тижні 52.

25 41. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ступнях на тижні 24.

42. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ступнях на тижні 24.

43. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ступнях на тижні 24.

30 44. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ступнях на тижні 52.

45. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ступнях на тижні 52.

35 46. Спосіб за варіантом здійснення 1, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ступнях на тижні 52.

47. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-46, де крем є емульсією "масло-в-воді".

48. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-47, де крем має рН від приблизно 2,8 до приблизно 3,9.

40 49. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-48, де пацієнт має % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго (F-BSA), більше 1,5 %.

50. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-48, де пацієнт має % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго (F-BSA), більше 1,5 % і досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на обличчі на тижні 24.

45 51. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-50, де пацієнт є індивідумом віком 50 років або менше.

52. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-51, де пацієнт є жінкою.

53. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-52, де пацієнта раніше піддавали фототерапії.

50 54. Спосіб лікування вітиліго у пацієнта, який включає нанесення пацієнту, який потребує цього, крему, що містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолінібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу.

55. Спосіб за варіантом здійснення 54, де крем містить 1,5 % мас./мас. фосфату руксолінібу в перерахунку на вільну основу.

55 56. Спосіб за варіантом здійснення 54, де пацієнти досягають 25 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

57. Спосіб за варіантом здійснення 54, де пацієнти досягають 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

58. Спосіб за варіантом здійснення 54, де пацієнти досягають 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

60 59. Спосіб за варіантом здійснення 54, де пацієнти досягають 90 % або більшого

покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

60. Спосіб за варіантом здійснення 54, де пацієнти досягають 25 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

61. Спосіб за варіантом здійснення 54, де пацієнти досягають 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

62. Спосіб за варіантом здійснення 54, де пацієнти досягають 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

63. Спосіб за варіантом здійснення 54, де пацієнти досягають відповіді за шкалою Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (відсутність білих вогнищ) або 1 (легке) і щонайменше зниження на 1 пункт відносно вихідного рівня.

64. Спосіб за варіантом здійснення 54, де пацієнти досягають балів за шкалою Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий).

65. Спосіб за варіантом здійснення 54, де пацієнти досягають балів за шкалою Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий).

66. Спосіб за варіантом здійснення 54, де пацієнти досягають балів за шкалою загального враження пацієнта про зміну для вітиліго 1 (дуже сильно покращилося) або 2 (сильно покращилося).

67. Спосіб лікування вітиліго у пацієнта, який включає нанесення пацієнту, який потребує цього, крему, що містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, один раз на добу.

68. Спосіб за варіантом здійснення 67, де крем містить 1,5 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу.

69. Спосіб за варіантом здійснення 67, де пацієнти досягають 25 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

70. Спосіб за варіантом здійснення 67, де пацієнти досягають 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

71. Спосіб за варіантом здійснення 67, де пацієнти досягають 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

72. Спосіб за варіантом здійснення 67, де пацієнти досягають 90 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

73. Спосіб за варіантом здійснення 67, де пацієнти досягають 25 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

74. Спосіб за варіантом здійснення 67, де пацієнти досягають 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

75. Спосіб за варіантом здійснення 67, де пацієнти досягають 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

76. Спосіб за варіантом здійснення 67, де пацієнти досягають відповіді за шкалою Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (відсутність білих вогнищ) або 1 (легке) і щонайменше зниження на 1 пункт відносно вихідного рівня.

77. Спосіб за варіантом здійснення 67, де пацієнти досягають балів за шкалою Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий).

78. Спосіб за варіантом здійснення 67, де пацієнти досягають балів за шкалою Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий).

79. Спосіб за варіантом здійснення 67, де пацієнти досягають балів за Шкалою загального враження пацієнта про зміну для вітиліго 1 (дуже сильно покращилося) або 2 (сильно покращилося).

80. Спосіб лікування вітиліго у пацієнта, який включає нанесення пацієнту, який потребує цього, крему, що містить приблизно 0,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, один раз на добу.

81. Спосіб за варіантом здійснення 80, де крем містить 0,5 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу.

82. Спосіб за варіантом здійснення 80, де пацієнти досягають 25 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

83. Спосіб за варіантом здійснення 80, де пацієнти досягають 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

84. Спосіб за варіантом здійснення 80, де пацієнти досягають 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

85. Спосіб за варіантом здійснення 80, де пацієнти досягають 90 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

96. Спосіб за варіантом здійснення 80, де пацієнти досягають 25 % або більшого

покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

87. Спосіб за варіантом здійснення 80, де пацієнти досягають 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

88. Спосіб за варіантом здійснення 80, де пацієнти досягають 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

89. Спосіб за варіантом здійснення 80, де пацієнти досягають відповіді за шкалою Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (відсутність білих вогнищ) або 1 (легке) і щонайменше зниження на 1 пункт відносно вихідного рівня.

90. Спосіб за варіантом здійснення 80, де пацієнти досягають балів за шкалою Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий).

91. Спосіб за варіантом здійснення 80, де пацієнти досягають балів за шкалою Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий).

92. Спосіб за варіантом здійснення 80, де пацієнти досягають балів за Шкалою загального враження пацієнта про зміну для вітиліго 1 (дуже сильно покращилося) або 2 (сильно покращилося).

93. Спосіб лікування вітиліго у пацієнта, який включає нанесення пацієнту, який потребує цього, крему, що містить приблизно 0,15 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, один раз на добу.

94. Спосіб за варіантом здійснення 93, де крем містить 0,15 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу.

95. Спосіб за варіантом здійснення 93, де пацієнти досягають 25 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

96. Спосіб за варіантом здійснення 93, де пацієнти досягають 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

97. Спосіб за варіантом здійснення 93, де пацієнти досягають 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

98. Спосіб за варіантом здійснення 93, де пацієнти досягають 90 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

99. Спосіб за варіантом здійснення 93, де пацієнти досягають 25 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

100. Спосіб за варіантом здійснення 93, де пацієнти досягають 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

101. Спосіб за варіантом здійснення 93, де пацієнти досягають 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

102. Спосіб за варіантом здійснення 93, де пацієнти досягають відповіді за шкалою Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (відсутність білих вогнищ) або 1 (легке) і щонайменше зниження на 1 пункт відносно вихідного рівня.

103. Спосіб за варіантом здійснення 93, де пацієнти досягають балів за шкалою Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий).

104. Спосіб за варіантом здійснення 93, де пацієнти досягають балів за шкалою Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистий) або 1 (майже чистий).

105. Спосіб за варіантом здійснення 93, де пацієнти досягають балів за Шкалою загального враження пацієнта про зміну для вітиліго 1 (дуже сильно покращилося) або 2 (сильно покращилося).

106. Спосіб лікування вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення на уражену ділянку шкіри пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції, яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу.

107. Спосіб за варіантом здійснення 106, де вітиліго є генералізованим вітиліго.

108. Спосіб лікування вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення на уражену ділянку шкіри пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції, яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу, де уражена ділянка вибрана з нижніх кінцівок, тулуба, кистей рук, верхніх кінцівок і ступнів.

109. Спосіб за варіантом здійснення 108, де уражена ділянка шкіри являє собою нижні кінцівки пацієнта.

110. Спосіб за варіантом здійснення 108, де уражена ділянка шкіри являє собою тулуб пацієнта.

111. Спосіб за варіантом здійснення 108, де уражена ділянка шкіри являє собою кисті рук пацієнта.

112. Спосіб за варіантом здійснення 108, де уражена ділянка шкіри являє собою верхні кінцівки пацієнта.

113. Спосіб за варіантом здійснення 108, де уражена ділянка шкіри являє собою ступні пацієнта.

5 114. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 108-113, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.

115. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 108-114, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.

10 116. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 108-115, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.

117. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 108-116, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на кистях рук пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

15 118. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 108-117, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на верхніх кінцівках пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

119. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 108-118, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ступнях пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

20 120. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 108-119, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

25 121. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 108-120, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на тулубі пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

122. Спосіб за варіантом здійснення 108, де:

уражена ділянка вибрана з нижніх кінцівок, тулуба, кистей рук, верхніх кінцівок і ступнів;

пацієнт страждає на генералізоване вітиліго з депігментованою ділянкою: (i) 0,5 % або більше площі поверхні тіла (BSA) на обличчі, (ii) 3 % або більше BSA на неліцьових ділянках і (iii) BSA, що не перевищує 10 %, на всьому тілі;

спосіб не включає використання лазера або будь-якого типу фототерапії; і

пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.

123. Спосіб за варіантом здійснення 108, де:

уражена ділянка вибрана з нижніх кінцівок, тулуба і ступнів;

пацієнт страждає на генералізоване вітиліго з депігментованою ділянкою: (i) 0,5 % або більше площі поверхні тіла (BSA) на обличчі, (ii) 3 % або більше BSA на неліцьових ділянках і (iii) BSA, що не перевищує 10 %, на всьому тілі;

спосіб не включає використання лазера або будь-якого типу фототерапії; і

40 пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.

124. Спосіб лікування генералізованого вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення на уражену ділянку шкіри пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції, яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу, де пацієнт має тривалість захворювання вітиліго щонайменше 20 років, і де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

125. Спосіб за варіантом здійснення 124, де уражена ділянка є обличчям.

126. Спосіб за варіантом здійснення 124, де уражена ділянка є головою і шиєю.

50 127. Спосіб за варіантом здійснення 124, де уражена ділянка вибрана з нижніх кінцівок, тулуба, кистей рук, верхніх кінцівок і ступнів.

128. Спосіб лікування вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення на уражену ділянку шкіри пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції, яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу, де пацієнта не піддають фототерапії через вітиліго протягом введення фармацевтичної композиції.

129. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-128, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

60 130. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-129, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

131. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-130, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.
132. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-131, де пацієнт досягає 90 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.
- 5 133. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-132, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.
134. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-133, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.
- 10 135. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-134, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.
136. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-135, де введення здійснюють протягом до 24 тижнів.
137. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-136, де введення здійснюють протягом до 52 тижнів.
- 15 138. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-137, де пацієнт має щонайменше 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго (F-BSA).
139. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-138, де пацієнт має щонайменше 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго (F-BSA), і досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 24.
- 20 140. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-139, де пацієнт має 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго (F-BSA), і досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 52.
141. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-140, де пацієнт має 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго (F-BSA), і досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 24.
- 25 142. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-141, де пацієнт має щонайменше 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго (F-BSA), і досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 52.
143. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-142, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 24.
- 30 144. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-143, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 52.
145. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-144, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 24.
- 35 146. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-145, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 52.
147. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-146, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 24.
148. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-147, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 52.
- 40 149. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-148, де пацієнт має не більше 10 % загальної площі поверхні тіла, ураженої вітиліго (T-BSA).
150. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-149, де у пацієнта клінічно діагностоване вітиліго.
- 45 151. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-150, де пацієнт має вік 12 років або більше.
152. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-150, де пацієнт має вік 18 років або більше.
153. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-150, де вік пацієнта становить від 18 до 50 75 років.
154. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-150, де пацієнт має вік 50 років або менше.
155. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-154, де пацієнт має прогресуюче вітиліго на вихідному рівні.
- 55 156. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-155, де пацієнт має щонайменше 0,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго.
157. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-156, де пацієнт має щонайменше 3 % площі поверхні тіла на неліцьових ділянках, ураженої вітиліго.
158. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-157, де пацієнт має не більше 10 % загальної площі поверхні тіла, ураженої вітиліго.
- 60

159. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-158, де пацієнт має тривалість захворювання на вихідному рівні щонайменше 10 років.

160. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-159, де пацієнту не вводять які-небудь інші засоби для лікування вітиліго.

5 161. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-160, де пацієнта раніше піддавали фототерапії.

162. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-161, де спосіб не включає використання лазера або будь-якого типу фототерапії.

10 163. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-162, де рівень гемоглобіну пацієнта на тижні 52 схожий з рівнем гемоглобіну пацієнта на вихідному рівні.

164. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-163, де рівень тромбоцитів пацієнта на тижні 52 схожий з рівнем тромбоцитів пацієнта на вихідному рівні.

15 165. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-164, де не спостерігають значущих відмінностей відповіді між пацієнтами, що мають вихідну загальну площу поверхні тіла, ураженої вітиліго, що дорівнює 20 % або менше, і пацієнтами, що мають вихідну загальну площу поверхні тіла, ураженої вітиліго, більше 20 %.

166. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-165, де руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль є фосфатом руксолітинібу.

20 167. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 106-166, де фармацевтична композиція є кремом.

168. Спосіб за варіантом здійснення 167, де крем є емульсією "масло-в-воді".

169. Спосіб за варіантом здійснення 168, де крем містить 1,5 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу.

25 170. Спосіб за варіантом здійснення 169, де крем має pH від приблизно 2,8 до приблизно 3,9.

171. Спосіб за варіантом здійснення 106, де вітиліго є сегментарним вітиліго.

172. Фармацевтична композиція для застосування в будь-якому зі способів за варіантами здійснення 106-171.

30 173. Застосування фармацевтичної композиції для отримання лікарського засобу для застосування в будь-якому зі способів за варіантами здійснення 106-171.

35 174. Спосіб лікування вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення на уражену ділянку шкіри пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції, яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу, де уражена ділянка вибрана з нижніх кінцівок, тулуба, кистей рук, верхніх кінцівок і ступнів.

175. Спосіб за варіантом здійснення 174, де руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль є фосфатом руксолітинібу.

40 176. Спосіб за варіантом здійснення 174, де спосіб не включає використання лазера або будь-якого типу фототерапії.

177. Спосіб за варіантом здійснення 174, де уражена ділянка шкіри являє собою нижні кінцівки пацієнта.

178. Спосіб за варіантом здійснення 174, де уражена ділянка шкіри являє собою тулуб пацієнта.

45 179. Спосіб за варіантом здійснення 174, де уражена ділянка шкіри являє собою кисті рук пацієнта.

180. Спосіб за варіантом здійснення 174, де уражена ділянка шкіри являє собою верхні кінцівки пацієнта.

181. Спосіб за варіантом здійснення 174, де уражена ділянка шкіри являє собою ступні пацієнта.

50 182. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.

183. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.

55 184. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.

185. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт має щонайменше 0,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго.

186. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт має щонайменше 3 % площі поверхні тіла на неліцьових ділянках, ураженої вітиліго.

60 187. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт має щонайменше 0,5 % площі поверхні

обличчя, ураженої вітиліго, і щонайменше 3 % площі поверхні тіла на неліцевих ділянках, ураженої вітиліго.

188. Спосіб за варіантом здійснення 174, де у пацієнта клінічно діагностоване вітиліго.

189. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнту не вводять які-небудь інші засоби для лікування вітиліго.

190. Спосіб за варіантом здійснення 174, де вік пацієнта становить від 18 до 75 років.

191. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на кистях рук пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

192. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на верхніх кінцівках пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

193. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ступнях пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

194. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

195. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на тулубі пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

196. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на кистях рук пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

197. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на верхніх кінцівках пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

198. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ступнях пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

199. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

200. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на тулубі пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

201. Спосіб за варіантом здійснення 174, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках, верхніх кінцівках, ступнях, кистях рук або тулубі пацієнта на тижні 4, тижні 8, тижні 18, тижні 24, тижні 32, тижні 38, тижні 42, тижні 48 або тижні 52.

202. Спосіб за варіантом здійснення 174, де фармацевтична композиція є кремом.

203. Спосіб за варіантом здійснення 202, де крем є емульсією "масло-в-воді".

204. Спосіб за варіантом здійснення 203, де крем містить 1,5 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу.

205. Спосіб за варіантом здійснення 204, де крем має pH від приблизно 2,8 до приблизно 3,9.

206. Спосіб за варіантом здійснення 174, де не спостерігають значущих відмінностей відповіді між пацієнтами, що мають вихідну загальну площу поверхні тіла, ураженої вітиліго (T-BSA), що дорівнює 20 % або менше, і пацієнтами, що мають вихідну T-BSA більше 20 %.

207. Спосіб лікування генералізованого вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення на уражену ділянку шкіри пацієнту, який потребує цього, крему, що містить 1,5 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу, двічі на добу, де:

уражена ділянка вибрана з нижніх кінцівок, тулуба, кистей рук, верхніх кінцівок і ступнів;

пацієнт має вік 18 років або більше;

пацієнт страждає на генералізоване вітиліго з депігментованою ділянкою: (i) 0,5 % або більше площі поверхні тіла (BSA) на обличчі, (ii) 3 % або більше BSA на неліцевих ділянках, і (iii) BSA, що не перевищує 10 %, на всьому тілі;

спосіб не включає використання лазера або будь-якого типу фототерапії; і

пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.

208. Спосіб лікування генералізованого вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення на уражену ділянку шкіри пацієнту, який потребує цього, крему, що містить 1,5 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу, двічі на добу, де:

уражена ділянка вибрана з нижніх кінцівок, тулуба і ступнів;

5 пацієнт має вік 18 років або більше;

пацієнт страждає на генералізоване вітиліго з депігментованою ділянкою: (i) 0,5 % або більше площі поверхні тіла (BSA) на обличчі, (ii) 3 % або більше BSA на нелицьових ділянках, і (iii) BSA, що не перевищує 10 %, на всьому тілі;

спосіб не включає використання лазера або будь-якого типу фототерапії; і

10 пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.

209. Спосіб лікування генералізованого вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення на уражену ділянку шкіри пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції, яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу, де пацієнт має тривалість захворювання вітиліго щонайменше 20 років, і де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

210. Спосіб за варіантом здійснення 209, де руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль є фосфатом руксолітинібу.

20 211. Спосіб за варіантом здійснення 209, де фармацевтична композиція є кремом.

212. Спосіб за варіантом здійснення 211, де крем є емульсією "масло-в-воді".

213. Спосіб за варіантом здійснення 212, де крем містить 1,5 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу.

25 214. Спосіб за варіантом здійснення 213, де крем має pH від приблизно 2,8 до приблизно 3,9.

215. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт має щонайменше 0,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго.

216. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт має щонайменше 3 % площі поверхні тіла на нелицьових ділянках, ураженої вітиліго.

30 217. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт страждає на генералізоване вітиліго з депігментованою ділянкою: (i) щонайменше 0,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго, і (ii) щонайменше 3 % площі поверхні тіла на нелицьових ділянках, ураженої вітиліго.

218. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт має не більше 10 % загальної площі поверхні тіла, ураженої вітиліго.

35 219. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

220. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт досягає 90 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.

40 221. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

222. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

223. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.

45 224. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт має щонайменше 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго.

225. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт має щонайменше 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго, і досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 24.

50 226. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт має щонайменше 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго, і досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 52.

55 227. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт має щонайменше 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго, і досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 24.

228. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт має щонайменше 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго, і досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 52.

60 229. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 24.

230. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 52.
231. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 24.
- 5 232. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 52.
233. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 24.
- 10 234. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 52.
235. Спосіб за варіантом здійснення 209, де у пацієнта клінічно діагностоване вітиліго.
236. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнту не вводять які-небудь інші засоби для лікування вітиліго.
- 15 237. Спосіб за варіантом здійснення 209, де вік пацієнта становить від 18 до 75 років.
238. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт має вік 50 років або менше.
239. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнта раніше піддавали фототерапії.
240. Спосіб за варіантом здійснення 209, де спосіб не включає використання лазера або будь-якого типу фототерапії.
- 20 241. Спосіб за варіантом здійснення 209, де рівень гемоглобіну пацієнта на тижні 52 схожий з рівнем гемоглобіну пацієнта, що спостерігається на вихідному рівні.
242. Спосіб за варіантом здійснення 209, де рівень тромбоцитів пацієнта на тижні 52 схожий з рівнем тромбоцитів пацієнта, що спостерігається на вихідному рівні.
243. Спосіб за варіантом здійснення 209, де не спостерігають значущих відмінностей відповіді між пацієнтами, що мають вихідну загальну площу поверхні тіла, що дорівнює 20 %
- 25 або менше, і пацієнтами, що мають вихідну загальну площу поверхні тіла більше 20 %.
244. Спосіб за варіантом здійснення 209, де уражена ділянка є обличчям.
245. Спосіб за варіантом здійснення 209, де уражена ділянка є головою і шиєю.
246. Спосіб за варіантом здійснення 209, де уражена ділянка вибрана з нижніх кінцівок, тулуба, кистей рук, верхніх кінцівок і ступнів.
- 30 247. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнта не піддають фототерапії через вітиліго протягом введення фармацевтичної композиції.
248. Спосіб за варіантом здійснення 209, де пацієнт має прогресуюче вітиліго на вихідному рівні.
- 35 249. Спосіб лікування генералізованого вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення на уражену ділянку шкіри пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції, яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу.
- 40 250. Спосіб лікування вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення на уражену ділянку шкіри пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції, яка містить приблизно 1,5 % мас./мас. руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу, двічі на добу, де пацієнта не піддають фототерапії через вітиліго протягом введення фармацевтичної композиції.
251. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль є фосфатом руксолітинібу.
- 45 252. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.
253. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.
254. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.
- 50 255. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 90 % або більшого покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя.
256. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.
- 55 257. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.
258. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення Загального індексу поширеності вітиліго.
- 60 259. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де введення здійснюють протягом до 24 тижнів.

260. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де введення здійснюють протягом до 52 тижнів.
261. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має щонайменше 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго.
- 5 262. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має щонайменше 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго, і досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 24.
263. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго, і досягає 50 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 52.
- 10 264. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго, і досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 24.
265. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має щонайменше 1,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго, і досягає 75 % або більшого покращення балів Індексу поширеності вітиліго обличчя на тижні 52.
- 15 266. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 24.
267. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 25 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 52.
- 20 268. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 24.
269. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 52.
- 25 270. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 24.
271. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт досягає 75 % або більшого покращення балів Загального індексу поширеності вітиліго на тижні 52.
272. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має не більше 10 % загальної площі поверхні тіла, ураженої вітиліго.
- 30 273. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де фармацевтична композиція є кремом.
274. Спосіб за варіантом здійснення 273, де крем є емульсією "масло-в-воді".
275. Спосіб за варіантом здійснення 274, де крем містить 1,5 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу.
- 35 276. Спосіб за варіантом здійснення 275, де крем має рН від приблизно 2,8 до приблизно 3,9.
277. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має вік 50 років або менше.
278. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має прогресуюче вітиліго на вихідному рівні.
- 40 279. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнта раніше піддавали фототерапії.
280. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де рівень гемоглобіну пацієнта на тижні 52 схожий з рівнем гемоглобіну пацієнта на вихідному рівні.
281. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де рівень тромбоцитів пацієнта на тижні 52 схожий з рівнем тромбоцитів пацієнта на вихідному рівні.
- 45 282. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де не спостерігають значущих відмінностей відповіді між пацієнтами, що мають вихідну загальну площу поверхні тіла, що дорівнює 20 % або менше, і пацієнтами, що мають вихідну загальну площу поверхні тіла більше 20 %.
283. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де вітиліго є сегментарним вітиліго.
- 50 284. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має тривалість захворювання вітиліго щонайменше 20 років.
285. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має тривалість захворювання на вихідному рівні щонайменше 10 років.
286. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де уражена ділянка шкіри є обличчям.
- 55 287. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де уражена ділянка шкіри є головою і шиєю.
288. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де уражена ділянка шкіри вибрана з нижніх кінцівок, тулуба, кистей рук, верхніх кінцівок і ступнів.
289. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де уражена ділянка шкіри вибрана з неакральних частин нижніх кінцівок і неакральних частин верхніх кінцівок.
- 60

290. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має щонайменше 0,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго.

291. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має щонайменше 3 % площі поверхні тіла на неліцевих ділянках, ураженої вітиліго.

5 292. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнт має щонайменше 0,5 % площі поверхні обличчя, ураженої вітиліго, і щонайменше 3 % площі поверхні тіла на неліцевих ділянках, ураженої вітиліго.

293. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де у пацієнта клінічно діагностоване вітиліго.

10 294. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де пацієнту не вводять які-небудь інші засоби для лікування вітиліго.

295. Спосіб за варіантом здійснення 249 або 250, де вік пацієнта становить від 18 до 75 років.

15 Далі наведені приклади практичного здійснення винаходу. Не треба тлумачити їх як яке-небудь обмеження обсягу винаходу.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1 - Дослідження фази II, що стосується лікування вітиліго руксолітинібом

20 INCB 18424-211 було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням фази II з 3 частин на дорослих з вітиліго, що мали депігментовані ділянки, включаючи щонайменше 0,5 % BSA на обличчі і щонайменше 3 % BSA на неліцевих ділянках. Всього 157 учасників порівну рандомізували для нанесення крему з руксолітинібом 1,5 % BID, 1,5 % QD, 0,5 % QD, 0,15 % QD або носія BID протягом 24 тижнів. Руксолітиніб в складі крему був присутнім у вигляді фосфату руксолітинібу з відсотковими частками у вигляді % мас./мас. в перерахунку на вільну основу. Склади кремів 0,5 % і 1,5 % являли собою склади кремів "масло-в-воді", як описано в таблицях 3 і 5 публікації патенту США № 2015/0250790, включений в цей опис як посилання в повному обсязі.

30 Середній (SD) вік становив 48,3 (12,9) років, 46,5 % пацієнтів були чоловіками, і 84,1 % були європеїдами. Розподіл вихідних характеристик захворювання був схожим серед досліджуваних груп. Див. демографічні дані пацієнтів і вихідні характеристики захворювання в таблиці 1. Більшість пацієнтів (93,0 %) мали несегментарне вітиліго і типи шкіри II-III (63,7 %). Медіана (діапазон) тривалості захворювання становила 14,0 (0,3-67,9) років. Середні (SD) відсоткові частки ураження T-BSA і F-BSA на вихідному рівні становили 22,1 % (18,4 %) і 1,48 % (0,86 %), відповідно, і вихідні середні (SD) бали T-VASI і F-VASI становили 18,0 (15,5) і 1,26 (0,82), відповідно. Відсоток пацієнтів, що перервали терапію, був низьким до тижня 52. До тижня 24 18 пацієнтів (11,5 %) припинили досліджуване лікування. Основними причинами були відмова пацієнта (6,4 %), АЕ (1,9 %), втрата пацієнта для подальшого спостереження (1,3 %), відхилення від протоколу (1,3 %) і некомплаєнтність відносно досліджуваного лікарського засобу (0,6 %).

40 У другій частині дослідження всіх учасників, початково рандомізованих в групу нанесення носія BID, і учасників, початково рандомізованих в групу 0,15 % QD, які не досягнули ≥ 25 % покращення відносно вихідного рівня F-VASI, повторно рандомізували в 1 з 3 груп більш високих доз ще на 28 тижнів. Усі інші учасники дотримувалися того ж лікування до тижня 52. Після тижня 52 учасників можна включати у відкрите дослідження 1,5 % BID ще на 52 тижні. Первинною кінцевою точкою була частка учасників, що досягнули ≥ 50 % покращення відносно вихідного рівня F-VASI50 на тижні 24. Вторинні кінцеві точки включають досягнення балів "чистий" або "майже чистий" (F-PhGVA становить 0 або 1) за шкалою Physician's Global Vitiligo Assessment (F-PhGVA) на тижні 24; відсоток учасників, що досягнули T-VASI50 на тижні 52; та безпека і переносимість, що оцінюються за допомогою моніторингу частоти, тривалості і тяжкості небажаних явищ (АЕ) через щонайменше 30 днів після введення останньої дози, до 50 120 тижнів. Індивідуумів, підданих будь-якому типу фототерапії, включаючи використання солярія, виключали з дослідження. Також виключені індивідууми з іншим дерматологічним захворюванням, крім вітиліго, наявність якого або лікування якого може ускладнити оцінювання репігментації; індивідуумів, що використовували засоби для відбілення шкіри як лікування вітиліго або інших пігментованих ділянок в минулому; індивідуумів, яких піддавали будь-якому з наступних способів лікування в мінімальних певних часових рамках, таких як використання біологічної, дослідницької або експериментальної терапії або способу через вітиліго в межах 12 тижнів або 5 часів півжиття (залежно від того, що довше) від скринінгу, використання лазера або лікування вітиліго на основі світла, включаючи використання солярія, в межах 8 тижнів від скринінгу і використання імуномодуючих пероральних або системних лікарських засобів 60 (наприклад, кортикостероїдів, метотрексату, циклоспорину) або топічного лікування, яке може

впливати на вітиліго (наприклад, кортикостероїдів, такролімусу/пімекролімусу, ретиноїдів) у межах 4 тижнів від скринінгу; індивідуумів, що використовують яку-небудь попередню і супутню терапію, не вказану вище, яка може заважати цілям дослідження на думку дослідника, включаючи лікарські засоби, що викликають фоточутливість або пігментацію шкіри (наприклад, антибіотики, такі як тетрацикліни, протигрибкові засоби) в межах 8 тижнів від скринінгу; індивідуумів з клінічно значущими відхиленнями тиреотропного гормону або вільним Т4 при скринінгу; індивідуумів з визначеною протоколом цитопенією при скринінгу; індивідуумів з тяжкими порушеннями функції печінки; індивідуумів з порушенням функції нирок; індивідуумів, що приймають потужні системні інгібітори цитохрому Р450 3А4 або флуконазол в межах 2 тижнів або 5 часів півжиття, залежно від того, що довше, перед вихідним візитом, і індивідуумів, раніше підданих терапії системними або топічними інгібіторами JAK. У цьому дослідженні площа обличчя, що аналізується за F-VASI, включала ділянку на лобі до лінії росту волосся, на щоці до лінії щелепи вертикально до лінії щелепи і латерально від кута рота до козельця вушної раковини. Аналізована ділянка обличчя не включала ділянку поверхні губ, скальпа, повік, вух або шиї, але включала ніс.

Таблиця 1

Демографічні дані пацієнтів і вихідні характеристики захворювання

	Плацебо BID (n=32)	Крем із руксолітинібом				
		0,15 % QD (n=31)	0,5 % QD (n=31)	1,5 % QD (n=30)	1,5 % BID (n=33)	Всього (n=157)
Вік, середній (SD), років	46,3 (13,1)	45,1 (11,5)	53,8 (14,3)	46,7 (11,7)	49,5 (12,3)	48,3 (12,9)
Вікова група, n (%), років						
≤50	20 (62,5)	21 (67,7)	10 (32,3)	18 (60,0)	17 (51,5)	86 (54,8)
>50	12 (37,5)	10 (32,3)	21 (67,7)	12 (40,0)	16 (48,5)	71 (45,2)
Стать, n (%)						
Чоловіча	12 (37,5)	13 (41,9)	19 (61,3)	11 (36,7)	18 (54,5)	73 (46,5)
Жіноча	20 (62,5)	18 (58,1)	12 (38,7)	19 (63,3)	15 (45,5)	84 (53,5)
Раса, n (%)						
Європеоїди	26 (81,3)	29 (93,5)	25 (80,6)	23 (76,7)	29 (87,9)	132 (84,1)
Неєвропеоїди	6 (18,8)	2 (6,5)	6 (19,4)	7 (23,3)	4 (12,1)	25 (15,9)
Тип шкіри, n (%)						
I-II	8 (25,0)	12 (38,7)	13 (41,9)	10 (33,3)	13 (39,4)	56 (35,7)
III-VI	24 (75,0)	19 (61,3)	18 (58,1)	20 (66,7)	20 (60,6)	101 (64,3)
F-BSA ^a , середнє (SD), %	1,44 (0,84)	1,35 (0,86)	1,40 (0,76)	1,67 (0,95)	1,55 (0,89)	1,48 (0,86)
≤1,5, n (%)	20 (62,5)	21 (67,7)	20 (64,5)	17 (56,7)	19 (57,6)	97 (61,8)
>1,5, n (%)	12 (37,5)	10 (32,3)	11 (35,5)	13 (43,3)	14 (42,4)	60 (38,2)
T-BSA, середнє (SD), %	23,5 (21,0)	17,6 (10,9)	23,0 (21,5)	24,8 (20,1)	21,5 (16,8)	22,1 (18,4)
≤20, n (%)	19 (59,4)	22 (71,0)	20 (64,5)	19 (63,3)	20 (60,6)	100 (63,7)
>20, n (%)	13 (40,6)	9 (29,0)	11 (35,5)	11 (36,7)	13 (39,4)	57 (36,3)
Вихідні F-VASI, середнє (SD)	1,21 (0,85)	1,19 (0,75)	1,22 (0,71)	1,45 (0,98)	1,26 (0,81)	1,26 (0,82)
Тривалість захворювання ^b , медіана (діапазон), років	15,4 (1,5-37,6)	13,7 (0,3-67,9)	10,8 (1,7-59,0)	14,7 (0,3-56,0)	13,5 (0,8-47,8)	14,0 (0,3-67,9)
<10, n (%)	10 (31,3)	11 (35,5)	14 (45,2)	7 (23,3)	11 (33,3)	53 (33,8)
10-20, n (%)	10 (31,3)	8 (25,8)	7 (22,6)	13 (43,3)	11 (33,3)	49 (31,2)
>20, n (%)	12 (37,5)	12 (38,7)	10 (32,3)	10 (33,3)	10 (30,3)	54 (34,4)
Статус захворювання ^c , n (%)						
Стабільне	11 (34,4)	11 (35,5)	19 (61,3)	14 (46,7)	13 (39,4)	68 (43,3)

Таблиця 1

Демографічні дані пацієнтів і вихідні характеристики захворювання

Прогресуюче	21 (65,6)	20 (64,5)	12 (38,7)	16 (53,3)	20 (60,6)	89 (56,7)
Попередня терапія, n (%)						
TCS	16 (50,0)	16 (51,6)	12 (38,7)	14 (46,7)	14 (42,4)	72 (45,9)
TCI	18 (56,3)	14 (45,2)	13 (41,9)	11 (36,7)	14 (42,4)	70 (44,6)
Фототерапія ^d	14 (43,8)	5 (16,1)	13 (41,9)	11 (36,7)	12 (36,4)	55 (35,0)

BID, двічі на добу; F-BSA, площа поверхні обличчя; F-VASI, Індекс поширеності вітиліго обличчя; QD, один раз на добу; T-BSA, загальна площа поверхні тіла; TCI, топічні інгібітори кальциневрину; TCS, топічні кортикостероїди; T-VASI, Загальний індекс поширеності вітиліго.

^aВідсоток T-BSA.

^bДані, відсутні у 1 пацієнта в групі 1,5 % BID.

^cВизначення стабільності захворювання базувалося на рішенні дослідника.

^dФототерапія включає фототерапію вузькосмуговим ультрафіолетом В, фотохіміотерапію псораленом і ультрафіолетом А і використання ексимерного лазера.

Тижень 24

Всі групи введення руксолітинібу демонстрували клінічно значущу ефективність і перевершували носій. Частка учасників, що досягнули F-VASI50 на тижні 24, була статистично значущо вище у випадку крему з руксолітинібом відносно носія з частотою відповідей 32,3 %, 25,8 %, 50,0 %, 45,5 % і 3,2 % для крему з руксолітинібом 0,15 % QD, 0,5 % QD, 1,5 % QD, 1,5 % BID і носія, відповідно.

У всіх досліджуваних групах, в яких вводили руксолітиніб, як правило, спостерігали безпеку і хорошу переносимість без значущих TEAE або явищ в місці нанесення і відсутність клінічно значущих гематологічних показників. Припинення лікування до 24 тижнів було низьким (всього 11,5 %). Ключові кінцеві точки при аналізі на тижні 24 наведені в таблиці 2.

Таблиця 2:

Узагальнення кінцевих точок відносно ефективності в INCB 18424-211 на тижні 24

Тижень 24	Тільки обличчя					
	% тих, хто досягнув F-VASI50	% тих, хто досягнув F-VASI75	% зміни F-VASI	% зміни F-BSA	% тих, хто досягнув F-PhGVA 0/1	% тих, хто досягнув відповіді F-PaGVA
Носій BID	3,2	0	6	6,5	0	6,3
0,15 % QD	32,3	9,7	-32,1	-19,8	3,2	12,9
0,5 % QD	25,8	16,1	-29,5	-17,6	9,7	6,5
1,5 % QD	50,0	16,7	-41,0	-19,5	13,3	13,3
1,5 % BID	45,5	30,3	-37,8	-27,8	9,1	18,2
Тижень 24	Все тіло					
	% тих, хто досягнув T-VASI25	% тих, хто досягнув T-VASI50	% зміни T-VASI	% зміни T-BSA	% тих, хто досягнув T-PhGVA 0/1	% тих, хто досягнув PaGICV 1/2
Носій BID	0	0	1,26	3,4	0	7,4
0,15 % QD	32,3	16,1	-21,9	-14,0	0	23,1
0,5 % QD	29,0	6,5	-16,0	-10,8	3,3	20,0
1,5 % QD	46,7	23,3	-28,1	-17,2	0	30,8
1,5 % BID	36,4	12,1	-22,9	-13,6	3,2	29,0

F-PaGVA=Facial Patient's Global Vitiligo Assessment (відповідь являє собою 0 (відсутність білих вогнищ) або 1 (легке) і щонайменше зниження на 1 пункт відносно вихідного рівня); F-PhGVA=Facial Physician's Global Vitiligo Assessment (0=чистий; 1=майже чистий); PaGICV=Шкала загального враження пацієнта про зміну для вітиліго (1=дуже сильно покращилося; 2=сильно

покращилося); T-PhGVA=Total Physician's Global Vitiligo Assessment (0=чистий; 1=майже чистий).

Результати аналізу на тижні 24 показані на фіг. 1-4.

На фіг. 62 показана відповідь F-VASI50 на крем з руксолітинібом 1,5 % BID на тижні 24 за демографічними даними пацієнта і типу шкіри. Серед 33 пацієнтів, яким наносили крем з руксолітинібом 1,5 % BID, більш висока частка пацієнтів, які були молодшим (≤ 50 років; $n=17$ [58,8 %]) і були жінками ($n=15$ [60,0 %]), мали відповіді F-VASI50 на 24 тижні. Не спостерігали значущих відмінностей між респондентами-європеїдами і нереспондентами-неєвропеїдами або між індивідуумами з типами шкіри I-II і типами шкіри III-VI.

На фіг. 63 показана відповідь F-VASI50 на крем з руксолітинібом 1,5 % BID на тижні 24 за вихідними характеристиками вогнища вітиліго. Серед пацієнтів, яким наносили крем з руксолітинібом 1,5 % BID, більш висока частка пацієнтів з $\leq 1,5$ % ураженої F-BSA на вихідному рівні ($n=19$ [52,6 %]) мала відповіді F-VASI50 на тижні 24. Не спостерігали значущих відмінностей між респондентами з T-BSA на вихідному рівні ≤ 20 % і >20 %, що свідчить про те, що крем з руксолітинібом був ефективним навіть у пацієнтів з високою тяжкістю захворювання.

На фіг. 64 показана відповідь F-VASI50 на крем з руксолітинібом 1,5 % BID на тижні 24 за характеристиками захворювання і попереднім лікуванням. Серед пацієнтів, яких лікували кремом з руксолітинібом 1,5 % BID, більш висока частка пацієнтів з більшою тривалістю захворювання (>20 років; $n=10$ [60,0 %]) мала відповіді F-VASI50. Не спостерігали значущих відмінностей між респондентами, що мають стабільне і прогресуюче захворювання. Це свідчить про те, що крем з руксолітинібом був ефективним для лікування вітиліго у пацієнтів з довготривалим і поширеним захворюванням з високим запальним навантаженням (про що свідчить ступінь депігментації поверхні шкіри). Більш висока частка пацієнтів, яких раніше піддавали попередній фототерапії ($n=12$ [66,7 %]), на противагу кортикостероїдам ($n=14$ [50,0 %]) або інгібіторам кальциневрину ($n=14$ [42,9 %]), мала відповіді F-VASI50.

Після завершення оцінок на тижні 24, індивідуумів, рандомізованих в групу носія, рандомізували в 1 з 3 груп з більш активним лікуванням в співвідношенні 1:1:1 зі збереженням маскування. Індивідуумів в групі руксолітинібу (INCB018424) 0,15 % QD, які не досягали ≥ 25 % покращення відносно вихідного рівня F-VASI (F-VASI25-нереспонденти), повторно рандомізували в 1 і 3 груп з більш активним лікуванням зі збереженням маскування. Індивідуумів, рандомізованих в групу руксолітинібу 0,15 % QD, які досягали ≥ 25 % покращення відносно вихідного рівня F-VASI, залишали на тій же дозі до тижня 52. Індивідуумів, рандомізованих у групу руксолітинібу 1,5 % BID, 1,5 % QD, і 0,5 % QD, залишали на тій же дозі до тижня 52.

Первинної кінцевої точки, F-VASI50 на тижні 24, досягало значущо більше пацієнтів, яких лікували будь-якою дозою крему з руксолітинібом (1,5 % BID, 45,5 % [$P<0,001$]; 1,5 % QD, 50,0 % [$P<0,001$]; 0,5 % QD, 25,8 % [$P<0,05$]; 0,15 % QD, 32,3 % [$P<0,01$]), ніж носієм (3,1 %; фіг. 5). Додаткової ключової вторинної кінцевої точки досягнення балів "чистий" або "майже чистий" за F-PhGVA на тижні 24 досягали тільки пацієнти, яких лікували кремом з руксолітинібом (3,2 % - 13,3 % залежно від доз; фіг. 3).

При аналізі підгруп досліджували відповідь за демографічними даними пацієнта і вихідними характеристиками; результати, як правило, були схожими між досліджуваними групами на тижні 24. Серед пацієнтів, яким наносили крем з руксолітинібом 1,5 % BID ($n=33$; Що F-VASI50-респонденти, 45,5 %), більш висока частка пацієнтів в наступних підгрупах являла собою F-VASI50-респондентів: пацієнти ≤ 50 років (58,8 %); жінки (60,0 %); пацієнти з типом шкіри I-III (50,0 %), $\leq 1,5$ % ураженого BSA обличчя на вихідному рівні (52,6 %), бали F-VASI на вихідному рівні від 0,75 до $<1,5$ (75,0 %), і тривалість захворювання >20 років (60,0 %); і попередні реципієнти топічних кортикостероїдів (50,0 %). Не спостерігали значущих відмінностей між респондентами, що були європеїдами (44,8 %) і неєвропеїдами (50,0 %), що мали стабільне (46,2 %) і прогресуюче захворювання (45,0 %), або із загальною BSA ≤ 20 % (45,0 %) і >20 % (46,2 %). Крем з руксолітинібом був ефективним для лікування вітиліго при різних демографічних і клінічних характеристиках, включаючи пацієнтів із тривалим і обширним захворюванням.

Тиждень 52

Результати аналізу на тижні 52 показані на фіг. 5-22 і в таблиці 3. Також проводили субаналіз балів T-VASI для голови і шиї, кистей рук, верхніх кінцівок, тулуба, нижніх кінцівок і ступнів. Результати цього субаналізу показані на фіг. 23-53. Додаткові результати показані на фіг. 54-61.

Таблиця 3

	Носій BID (N=32)	Крем із руксолітинібом			
		0,15 % QD (N=31)	0,5 % QD (N=31)	1,5 % QD (N=30)	1,5 % BID (N=33)
Тиждень 24					
F-VASI, N (%)					
F-VASI25	2 (6,3)	12 (38,7)	31 (41,9)	20 (66,7)	18 (54,5)
F-VASI50	1 (3,1)	10 (32,3)	8 (25,8)	15 (50,0)	15 (45,5)
F-VASI75	0	3 (9,7)	5 (16,1)	5 (16,7)	10 (30,3)
F-VASI90	0	1 (3,2)	3 (9,7)	4 (13,3)	4 (12,1)
T-VASI, N (%)					
T-VASI25	0	8 (36,4)	6 (30,0)	10 (52,6)	8 (40,0)
T-VASI50	0	4 (18,2)	2 (10,0)	6 (31,6)	4 (20,0)
T-VASI75	0	2 (9,1)	1 (5,0)	0	1 (5,0)
T-VASI90	0	1 (4,5)	0	0	0
Тиждень 52					
F-VASI, N (%)					
F-VASI25	NA	NA	20 (64,5)	18 (60,0)	23 (69,7)
F-VASI50	NA	NA	15 (48,4)	13 (43,3)	19 (57,6)
F-VASI75	NA	NA	9 (29,0)	9 (30,0)	17 (51,5)
F-VASI90	NA	NA	6 (19,4)	4 (13,3)	11 (33,3)
T-VASI, N (%)					
T-VASI25	NA	NA	7 (35,0)	9 (47,4)	15 (75,0)
T-VASI50	NA	NA	5 (25,0)	7 (36,8)	9 (45,0)
T-VASI75	NA	NA	2 (10,0)	2 (10,5)	3 (15,0)
T-VASI90	NA	NA	0	0	1 (5,0)

Безперервного покращення досягали після 52 тижнів монотерапії кремом з руксолітинібом, при цьому у випадку 1,5 % BID спостерігали найбільш високі відповіді F-VASI50 (57,6 %), F-VASI75 (51,5 %) і F-VASI90 (33,3 %) (фіг. 5, фіг. 9 і фіг. 11). Серед пацієнтів, у яких лікуванню піддавали всі депігментовану шкіру (T-BSA на вихідному рівні ≤ 20 %), відповідь T-VASI50 становила 45,0 % (1,5 % BID) на тижні 52 (фіг. 54). T-VASI50 на тижні 52, ключової вторинної кінцевої точки, пацієнти досягали дозозалежним чином (фіг. 17-1,5 % BID, 36,4 %; 1,5 % QD, 30,0 %; 0,5 % QD, 25,8 %). Середній відсоток зміни відносно вихідного рівня VASI (фіг. 14 (F-VASI) і фіг. 16 (T-VASI)) і BSA (фіг. 55 (F-BSA) і фіг. 22 (T-BSA)) демонстрував чітку відмінність з носієм у випадку обличчя і всього тіла, починаючи вже з тижня 8 лікування більшість доз крему з руксолітинібом.

Відповіді у випадку F-VASI75 і F-VASI90 наближаються до бажаних для пацієнта результатів повної або майже повної репігментації (Eleftheriadou, et al., Br J Dermatol 2019;180:574-9); ці відповіді були паралельні покращенням балів PhGVA і PaGVA на тижні 52. На тижні 52 більше пацієнтів мали "чисте" або легке захворювання порівняно з вихідним рівнем при оцінюванні F-PhGVA і T-PhGVA (фіг. 56). Аналогічно, у більшості пацієнтів реєстрували легке захворювання або відсутність білих вогнищ за F-PaGVA і T-PaGVA після 52 тижнів лікування кремом із руксолітинібом порівняно з вихідним рівнем (фіг. 57). Пацієнти, яким наносили будь-яку дозу крему з руксолітинібом, демонстрували видиме покращення репігментації лицьових і неліцьових вогнищ вітиліго; репігментація була найбільш помітною у випадку 1,5 % QD і 1,5 % BID, і пацієнти демонстрували покращення, що продовжуються, до тижня 52 (фіг. 58, де показані тулуб і кисті рук).

За допомогою аналізу підгруп визначали частку пацієнтів, які досягнули ≥ 50 % і ≥ 75 % покращення відносно вихідного рівня Загального індексу поширеності вітиліго (T-VASI50 і T-VASI75) на тижні 52 за ураженою ділянкою тіла. Нанесення крему з руксолітинібом було обмежене ≤ 20 % загальною BSA, і аналізи здійснювали тільки на цих пацієнтах. Крем з руксолітинібом 1,5 % BID приводив до найбільшої відповіді в більшості ділянок тіла. На тижні 52 1,5 % BID приводила до значної загальної відповіді T-VASI50 і T-VASI75 (45,0 % і 15,0 %) по всіх ділянках тіла: голова/шия (60,0 % і 55,0 %) (фіг. 24 і 25), тулуб (29,4 % і 11,8 %) (фіг. 39 і 40), верхні кінцівки (52,9 % і 23,5 %) (фіг. 34 і 35), нижні кінцівки (52,6 % і 26,3 %) (фіг. 43 і 45), кисті рук (15,0 % і 5,0 %) (фіг. 29 і 30) і ступні (29,4 % і 17,6 %) (фіг. 48 і 50). У сукупності, крем з

руксолітинібом приводив до репігментації всіх ділянок тіла у пацієнтів з вітиліго, включаючи кисті рук/ступні, про що не повідомляли у випадку попередніх способів лікування.

З 157 індивідуумів було 11 пацієнтів із сегментарним вітиліго. Чотирьом пацієнтам наносили 0,5 % QD або 1,5 % BID крем з руксолітинібом. Два пацієнти, якими наносили 1,5 % крем з руксолітинібом, як виявляли, досягали F-VASI75 і T-VASI50 на тижні 52 (таблиця 4).

Таблиця 4

Індивідуум	Група	F-VASI			T-VASI	
		% зміни відносно вихідного рівня (тиждень 24)	% зміни відносно вихідного рівня (тиждень 52)	F-VASI75	% зміни відносно вихідного рівня (тиждень 52)	T-VASI50
1	1,5 % BID	0,00	94,44	Y	61,28	Y
2	1,5 % BID	75,00	95,00	Y	54,32	Y
3	0,5 % QD	33,33	33,33	N	-13,45	N
4	0,5 % QD	0,00	16,00	N	5,69	N

Показники і типи АЕ (TEAE), що виникли під час лікування, були схожими серед досліджуваних груп (фіг. 59). У чотирьох пацієнтів спостерігали серйозні TEAE (1,5 % BID, субдуральну гематому [n=1]; 1,5 % QD, судоми [n=1]; 0,5 % QD, оклюзію коронарної артерії [n=1] і ахалазію кардії [n=1]), не пов'язані з досліджуваним лікуванням. Свербіж в ділянці нанесення був найбільш поширеним пов'язаним з лікуванням АЕ серед пацієнтів, яких лікували кремом з руксолітинібом (1,5 % BID, n=1 [3,0 %]; 1,5 % QD, n=3 [10,0 %]; 0,5 % QD, n=3 [9,7 %]; 0,15 % QD, n=6 [19,4 %]) і носієм (n=3 [9,4 %]; фіг. 59). Акне відмічали як пов'язане з лікуванням АЕ у 13 пацієнтів (8,3 %), яким наносили крем з руксолітинібом, і пацієнтів (3,1 %), яким наносили носій. Всі пов'язані з лікуванням АЕ були слабкими (ступеня 1) або помірними (ступеня 2) за тяжкістю. У трьох пацієнтів спостерігали TEAE, що приводить до припинення лікування (0,15 % QD і носій [обидва n=1], головний біль [пов'язаний з лікуванням у випадку 0,15 % QD]; 1,5 % QD [n=1], судоми).

Не спостерігали клінічно значущих змін значень лабораторних показників. Транзиторні зсуви в межах нормального діапазону рівнів гемоглобіну (фіг. 60) і тромбоцитів (фіг. 61) спостерігали протягом всього подвійного сліпого лікування. На тижні 52 рівні гемоглобіну і тромбоцитів, як правило, були схожі з тими, що спостерігаються на вихідному рівні. Системний вплив крему з руксолітинібом був обмеженим, відповідаючи приблизно від 4 % до 5 % топічної дози, що наноситься.

Приклад 2 - Дослідження фази III, що стосується лікування вітиліго руксолітинібом

Проводили рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження фази III на підлітках і дорослих (віком ≥ 12 років) учасниках, у яких діагностоване несегментарне вітиліго, які мали депігментовану ділянку, що включає щонайменше $\geq 0,5$ % BSA на обличчі, $\geq 0,5$ F-VASI, щонайменше ≥ 3 % BSA на неліцевих ділянках, і ≥ 3 T-VASI. Вітиліго всього тіла (обличчя і неліцевих ділянок) не повинне перевищувати 10 % BSA. Учасників будуть рандомізовувати в групи крему з руксолітинібом 1,5 % BID або носія, стратифікувати за віком (≤ 40 або >40 років) і типом шкіри (тип шкіри за Фітцпатріком I і II і тип III, IV, V і VI) для проведення досліджуваного лікування протягом 24 тижнів. Руксолітиніб в складі крему був присутнім у вигляді фосфату руксолітинібу з відсотковою часткою у вигляді % мас./мас. в перерахунку на вільну основу. Склад крему являв собою склад крему "масло-в-воді", як описано в таблиці 5 публікації патенту США № 2015/0250790, включеної в цьому описі як посилання в повному обсязі. Підлітки будуть становити щонайменше до 10 % вибірки в дослідженні, і не більше 50 % учасників будуть мати вік більше 40 років. У цьому дослідженні площа обличчя, що аналізується на F-VASI, буде включати ділянку на лобі до вихідної лінії росту волосся, на щоці до лінії щелепи вертикально до лінії щелепи і латерально від кута рота до козелця вушної раковини. Аналізована ділянка обличчя не буде включати ділянку поверхні губ, скальпа, вух або шиї, але буде включати ніс і повіки.

VASI оснований на складовій оцінці загальної ділянки вогнищ вітиліго на вихідному рівні і ступені макулярної репігментації у цих вогнищах з плином часу. VASI обличчя вимірюють за відсотком ураження вітиліго (%BSA) і ступенем депігментації. Відсоток ураженої вітиліго BSA (в одиницях долонь) оцінює дослідник з використанням долонного способу (див. розділ 8.2.1). Одиниця долоні основана на розмірі долоні учасника. Дослідник використовує свою долоню для імітації розміру долоні учасника для оцінювання відсотка ураження BSA вітиліго. Ступінь депігментації для кожної ділянки вітиліго визначають і оцінюють з точністю до наступних

відсотків: 0, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % або 100 %. При 100 % депігментації пігмент відсутній; при 90 % присутні плямки пігменту; при 75 % депігментована ділянка перевищує пігментовану ділянку; при 50 % депігментована і пігментована ділянка рівні; при 25 % пігментована ділянка перевищує депігментовану ділянку; при 10 % присутні тільки плямки депігментації. Потім отримують F-VASI, множачи значення, які оцінюються за ураженням вітиліго, на відсоток ураженої шкіри для кожної ділянки на обличчі і додаючи значення всіх ділянок (можливий діапазон 0-3).

Загальний VASI обчислюють за формулою, яка включає залучення всіх ділянок тіла (можливий діапазон, 0-100).

$$VASI = \sum [\text{одиниць долонь}] \times [\text{Залишкова депігментація}] \text{ усіх ділянок тіла}$$

Тіло розділяють на наступні 6 окремих і взаємовиключних ділянок: (1) голова/шия, (2) кисти рук, (3) верхні кінцівки (за винятком кистей рук), (4) тулуб, (5) нижні кінцівки (за винятком ступнів) і (6) ступні. Відсоток ураження вітиліго оцінює в одиницях долонь (%BSA) один і той же дослідник протягом всього дослідження. Одиниця долоні основана на розмірі долоні учасника. Дослідник використовує свою долоню для імітації розміру долоні учасника для оцінювання % ураження BSA вітиліго. Ступінь депігментації для кожної ділянки тіла визначають і оцінюють з точністю до наступних відсотків: 0, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % або 100 %. Потім отримують T-VASI, множачи оцінювані значення ураження вітиліго на відсоток ураженої шкіри для кожної ділянки тіла і додаючи значення всіх ділянок тіла (Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. Arch Dermatol 2004;140:677-683).

Після завершення оцінок на тижні 24 учасникам будуть пропонувати можливість проведення додаткового 28-тижневого відкритого продовження лікування кремом із руксолітинібом 1,5 % BID. Щоби бути придатними, учасники повинні завершити оцінювання під час візитів на вихідному рівні і на тижні 24, дотримуватися прийому досліджуваного лікарського засобу і відповідати всім критеріям включення/виключення, за винятком того, що в цьому випадку не буде необхідної нижньої межі або верхньої межі %BSA, і критерій виключення за відсутністю попереднього лікування інгібітором JAK непридатний до учасників, яким наносили крем із руксолітинібом в перший 24-тижневий подвійний сліпий, плацебо-контрольований період. Ділянка, що піддається лікуванню, не повинна перевищувати 10 % BSA або 20 % BSA. На ділянки, які є повністю репігментованими, учасники можуть припиняти наносити досліджуваний лікарський засіб і продовжувати спостереження. Схвалення лікування додаткових ділянок (нових ділянок вітиліго або розширення існуючих ділянок вітиліго) можна здійснювати за телефоном під час відкритого періоду продовження лікування, хоча дослідник за своїм рішенням може просити учасника повернутися для незапланованого візиту. Пацієнтів, підданих лікуванню лазером або будь-якому типу фототерапії, включаючи використання солярія або навмисного впливу УФ, виключають з дослідження. Також виключають індивідуумів, які не мали пігментованого волосся в будь-якій із ділянок вітиліго на обличчі; індивідуумів, які мають інші форми вітиліго (наприклад, сегментарне) або інший диференційний діагноз вітиліго або інших порушень депігментації шкіри (наприклад, п'єбальдізм, себорейну екзему, проказу, постзапальну гіпопігментацію, прогресуючий макулярний гіпомеланоз, анемічний невус, хімічну лейкодерму і різнокольоровий лишай); індивідуумів, які використовували лікарські засоби для депігментації (наприклад, монобензон) для лікування вітиліго або інших пігментованих ділянок в минулому; і індивідуумів, які використовували визначені протоколом лікарські засоби зі вказаним періодом відмивання до вихідного рівня.

Первинною кінцевою точкою для дослідження є частка учасників, які досягнули F-VASI75 на тижні 24. Вторинні кінцеві точки включають: відсоток зміни відносно вихідного рівня F-BSA (площі поверхні обличчя) на тижні 24; частку учасників, що досягнули F-VASI50 на тижні 24; частку учасників, що досягнули F-VASI90 на тижні 24; частку учасників, що досягнули T-VASI50 на тижні 24; частку учасників, що досягнули F-VASI75 на тижні 52; частку учасників, що досягнули F-VASI90 на тижні 52; частку учасників, що досягнули T-VASI50 на тижні 52; частку учасників, що досягнули T-VASI75 на тижні 52; і частку пацієнтів, що досягнули балів за Шкалою помітності вітиліго (VNS) 4 ("набагато менш видимий") або 5 ("більш не видимий") на тижні 24; кількість небажаних явищ, які виникли під час лікування, до 56 тижнів, включаючи будь-яке небажане явище, зареєстроване уперше або явище, яке раніше існувало, що погіршилося після першої дози досліджуваного лікарського засобу; частку учасників, що досягнули F-VASI25/50/75/90 до 52 тижнів ($\geq 25\%/50\%/75\%/90\%$ покращення відносно вихідного рівня балів F-VASI); відсоток зміни відносно вихідного рівня F-VASI до 52 тижнів; відсоток зміни відносно вихідного рівня F-BSA до 52 тижнів; відсоток зміни відносно вихідного рівня T-VASI до 52 тижнів; відсоток зміни відносно вихідного рівня загальної площі поверхні тіла (T-BSA) до 52 тижнів;

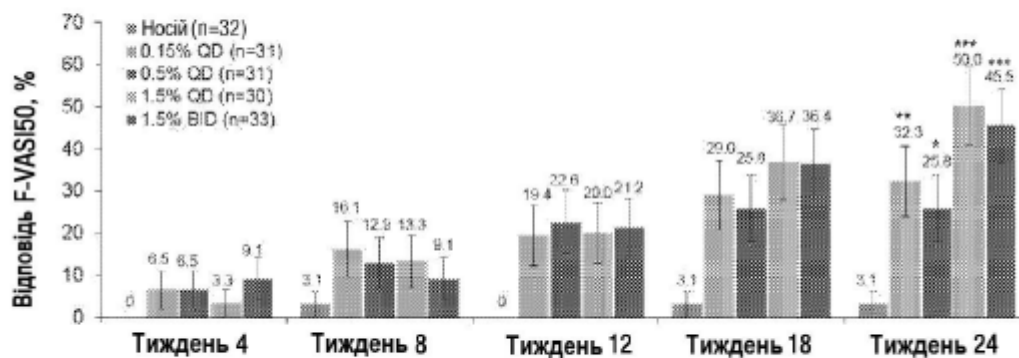
- частку учасників, що досягнули T-VASi25/50/75/90 на 52 тижні ($\geq 25\%$ / 50% / 75% / 90% покращення T-VASi); частку учасників у кожній категорії VNS на 52 тижні; популяційні (залишкові) концентрації руксолітинібу в плазмі на тижні 4; популяційні (залишкові) концентрації руксолітинібу в плазмі на тижні 24; популяційні (залишкові) концентрації руксолітинібу в плазмі на тижні 40. У дослідженнях також будуть відстежувати частоту, тривалість і тяжкість небажаних явищ, асоційованих із використанням крему з руксолітинібом.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування вітиліго у пацієнта, який включає топічне нанесення на уражену ділянку шкіри пацієнта, який потребує цього, фармацевтичної композиції, яка містить 1,5 % мас./мас. фосфату руксолітинібу в перерахунку на вільну основу, двічі на добу, за яким: введення здійснюють протягом щонайменше 52 тижнів, уражена ділянка шкіри включає щонайменше одне з нижніх кінцівок, тулуба і ступенів пацієнта,
- пацієнт не отримує фототерапії під час введення фармацевтичної композиції, і через 52 тижні введення пацієнт досягає 25 % або більшого покращення індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри, яка є щонайменше одним з нижніх кінцівок, тулуба і ступень.
2. Спосіб за п. 1, за яким вітиліго є генералізованим вітиліго.
3. Спосіб за п. 1, за яким уражена ділянка шкіри являє собою нижні кінцівки пацієнта.
4. Спосіб за п. 1, за яким уражена ділянка шкіри являє собою тулуб пацієнта.
5. Спосіб за п. 1, за яким уражена ділянка шкіри являє собою ступні пацієнта.
6. Спосіб за п. 1 або 2, за яким пацієнт досягає 50 % або більшого покращення індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.
7. Спосіб за п. 1 або 2, за яким пацієнт досягає 75 % або більшого покращення індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.
8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, за яким пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів індексу поширеності вітиліго на ступнях на такий тиждень: 4, 8, 18, 24, 32, 38, 42, 48 або 52.
9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, за яким пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів індексу поширеності вітиліго на нижніх кінцівках на такий тиждень: 4, 8, 18, 24, 32, 38, 42, 48 або 52.
10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, за яким пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів індексу поширеності вітиліго на тулубі на такий тиждень: 4, 8, 18, 24, 32, 38, 42, 48 або 52.
11. Спосіб за п. 1, за яким: пацієнт страждає на генералізоване вітиліго з депігментованою ділянкою:
 - (i) 0,5 % або більше площі поверхні тіла (BSA) на обличчі;
 - (ii) 3 % або більше BSA на неліцьових ділянках; і
 - (iii) BSA, що не перевищує 10 %, на всьому тілі; і пацієнт досягає 50 % або більшого покращення балів індексу поширеності вітиліго на ураженій ділянці шкіри.
12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, за яким пацієнт має не більше ніж 10 % загальної площі поверхні тіла, ураженої вітиліго (T-BSA).
13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-12, за яким у пацієнта клінічно діагностоване вітиліго.
14. Спосіб за будь-яким із пп. 1-13, за яким пацієнт має вік 12 років або більше.
15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-13, за яким пацієнт має вік 18 років або більше.
16. Спосіб за будь-яким із пп. 1-13, за яким вік пацієнта становить від 18 до 75 років.
17. Спосіб за будь-яким із пп. 1-13, за яким пацієнт має вік 50 років або менше.
18. Спосіб за будь-яким із пп. 1-17, за яким пацієнт має прогресуюче вітиліго на вихідному рівні.
19. Спосіб за будь-яким із пп. 1-18, за яким пацієнт має тривалість захворювання на вихідному рівні щонайменше 10 років.
20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-19, за яким пацієнту не вводять будь-яких інших засобів для лікування вітиліго.
21. Спосіб за будь-яким із пп. 1-20, за яким пацієнта раніше піддавали фототерапії.
22. Спосіб за будь-яким із пп. 1-21, за яким рівень гемоглобіну пацієнта на 52 тижні схожий з рівнем гемоглобіну пацієнта на вихідному рівні.
23. Спосіб за будь-яким із пп. 1-22, за яким рівень тромбоцитів пацієнта на 52 тижні схожий з рівнем тромбоцитів пацієнта на вихідному рівні.
24. Спосіб за будь-яким із пп. 1-23, за яким не спостерігають значущих відмінностей відповіді між пацієнтами, які мають вихідну загальну площу поверхні тіла, ураженої вітиліго, що дорівнює 20 % або менше, і пацієнтами, що мають вихідну загальну площу поверхні тіла, ураженої вітиліго, більше ніж 20 %.

25. Спосіб за будь-яким із пп. 1-24, за яким фармацевтична композиція є кремом.
 26. Спосіб за п. 25, за яким крем є емульсією "масло-в-воді".
 27. Спосіб за п. 26, за яким крем має рН від приблизно 2,8 до приблизно 3,9.
 28. Спосіб за п. 1, за яким вітиліго є сегментарним вітиліго.

Відповідь F-VASI50

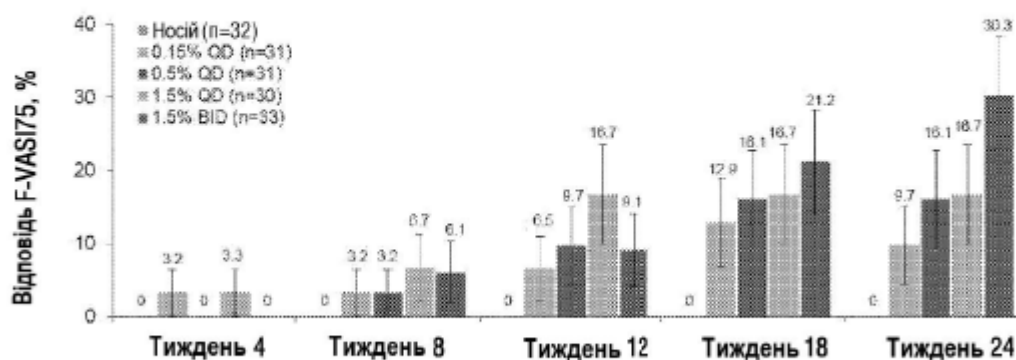


Планками похибок вказані стандартні помилки

***P<0,001 відносно носія на тижні 24, **P<0,01 відносно носія на тижні; *P<0,05 відносно носія на тижні 24

Фіг. 1

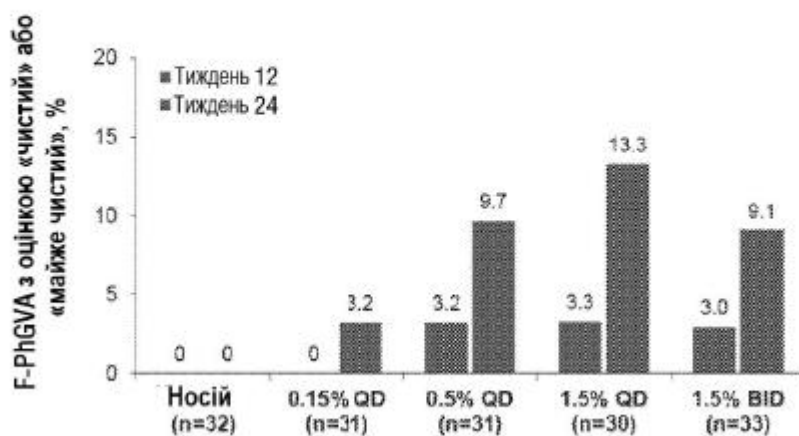
Відповідь F-VASI75



Планками похибок вказані стандартні помилки

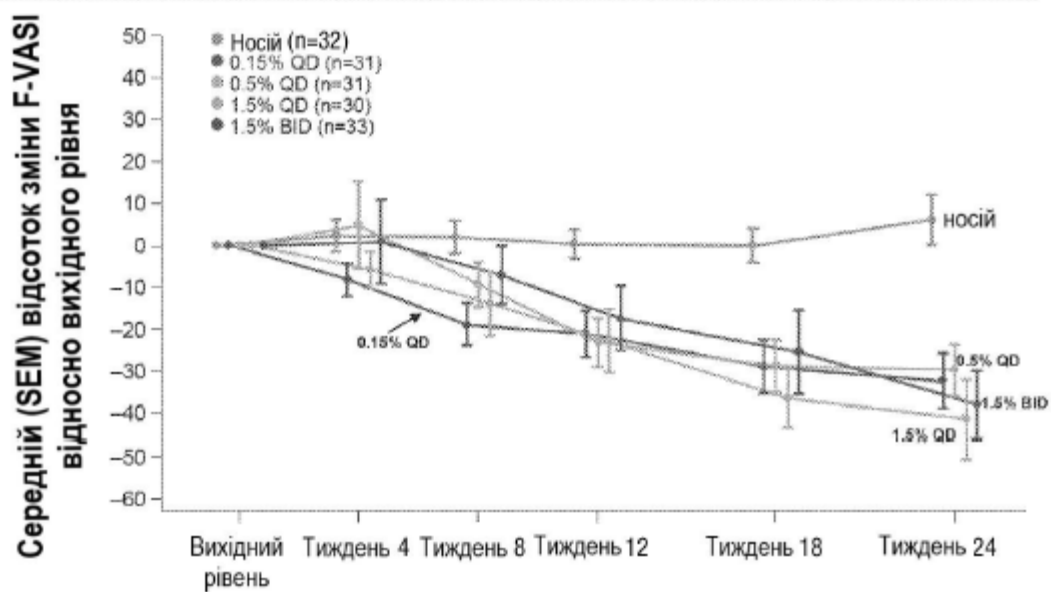
Фіг. 2

F-PhGVA з оцінкою «чистий» або «майже чистий» на тиждні 24



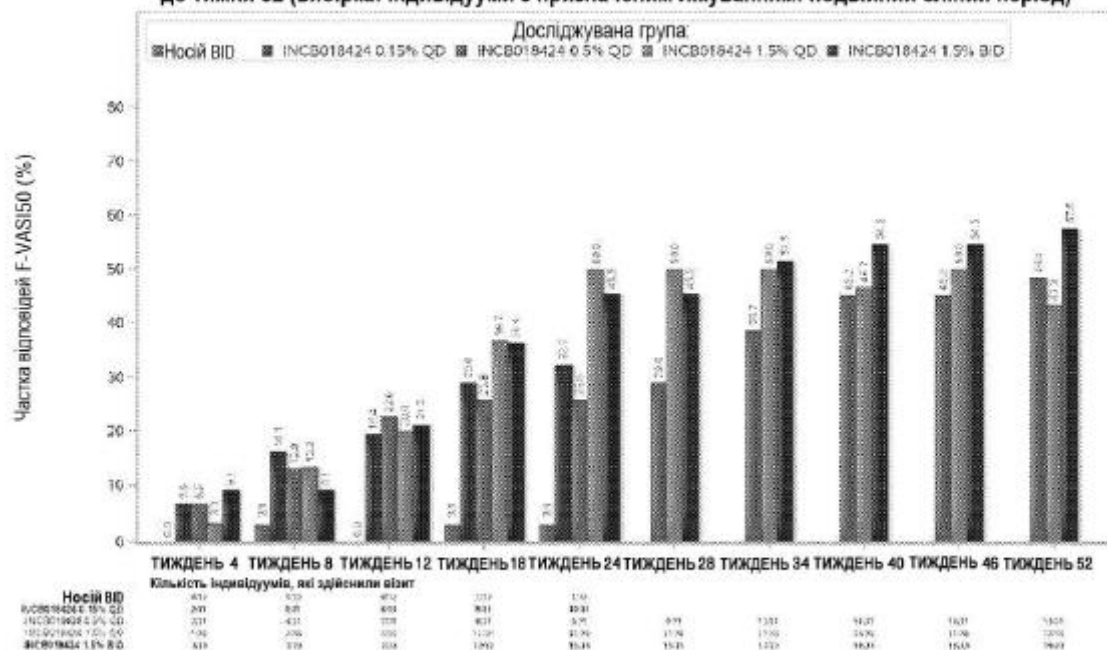
Фіг. 3

Відсоток зміни F-VASI відносно вихідного рівня



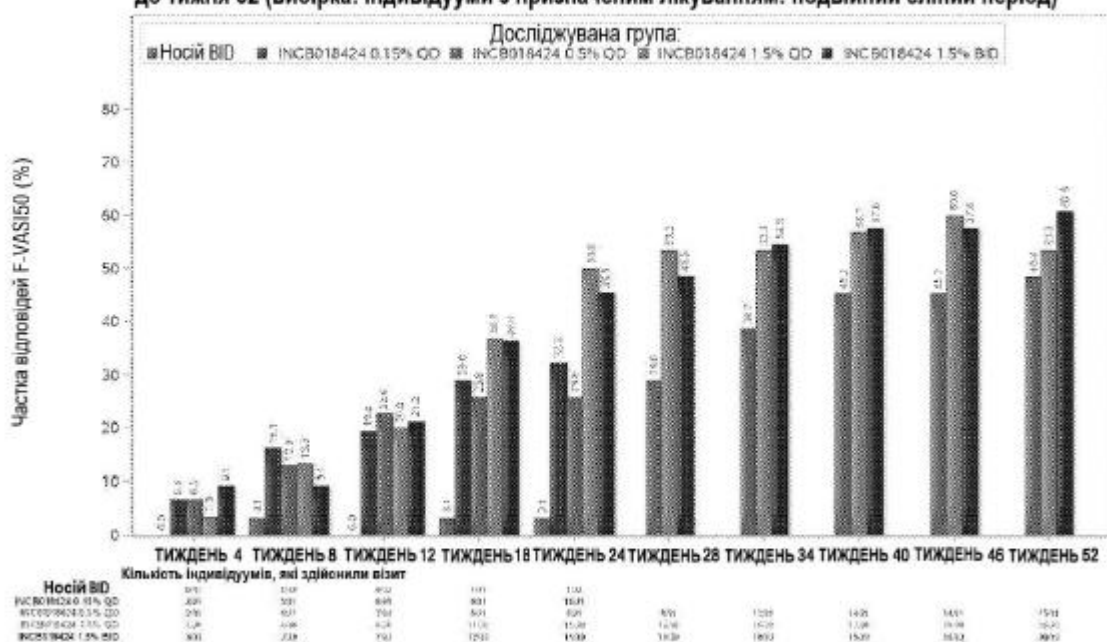
Фіг. 4

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді F-VAS150, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)



Фіг. 5

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді F-VAS150, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)



Фіг. 6

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді F-VAS125, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)

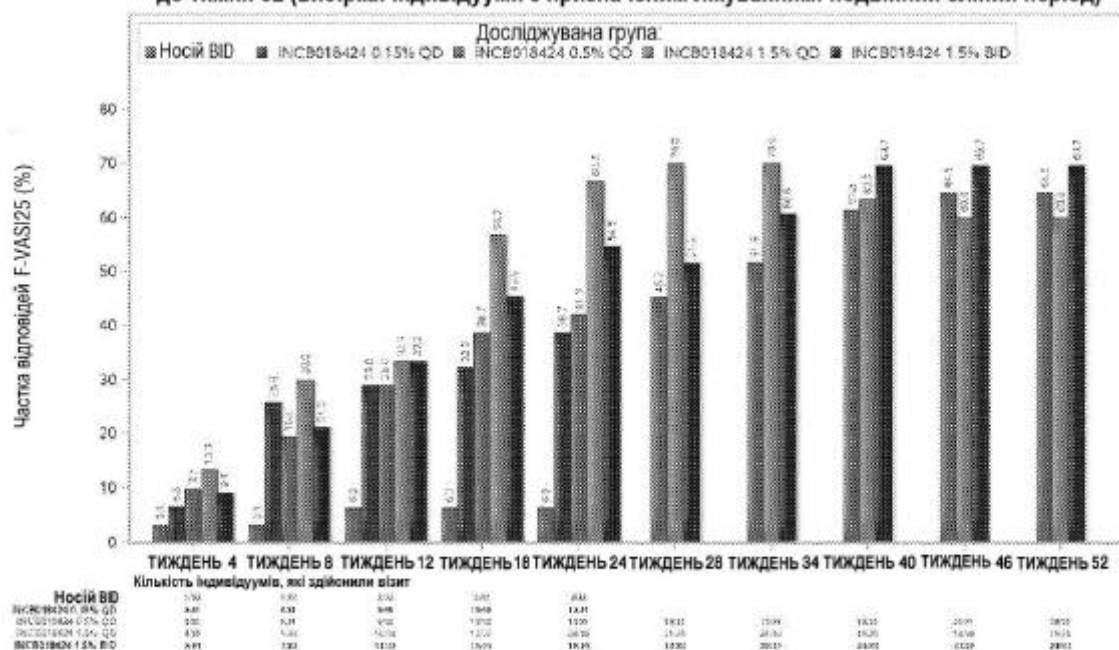


Fig. 7

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді F-VAS150, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (LOCF) (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)

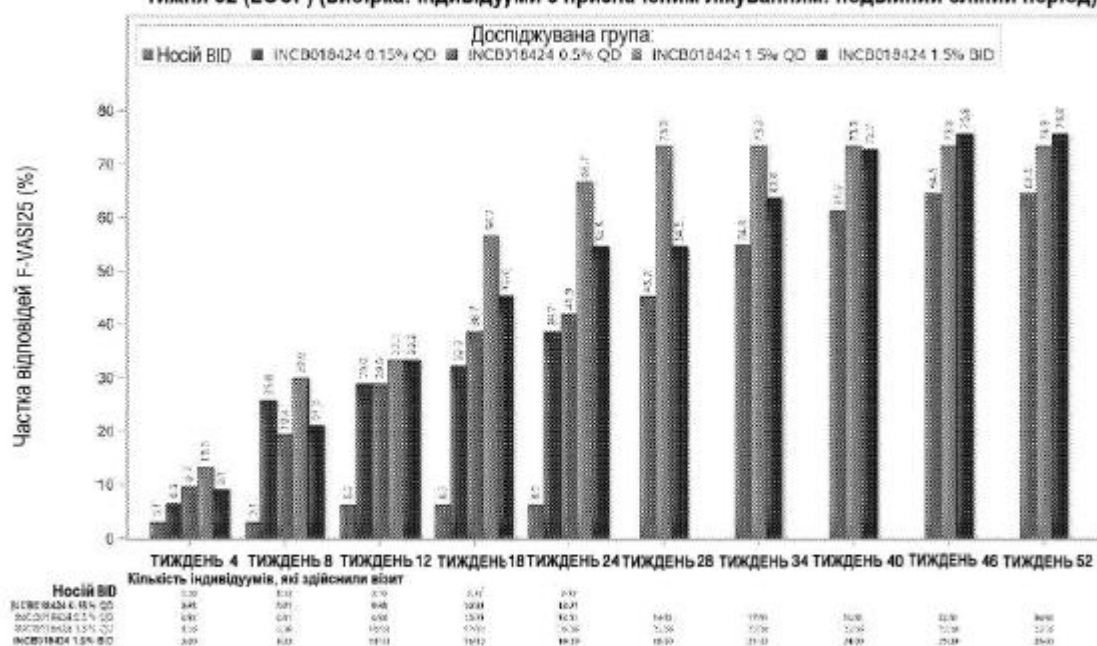
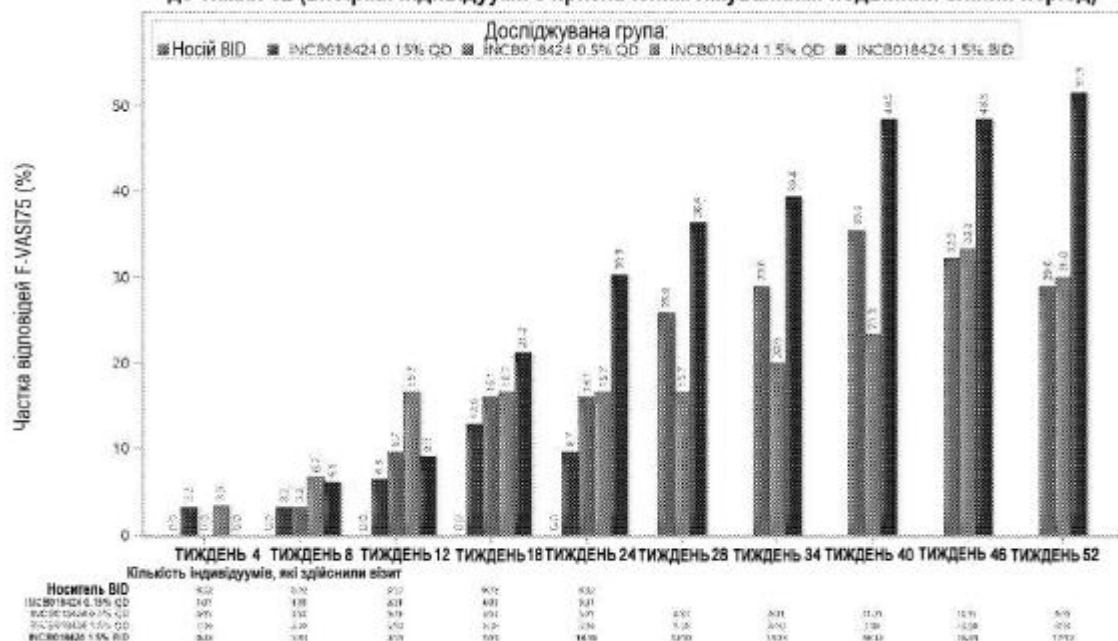


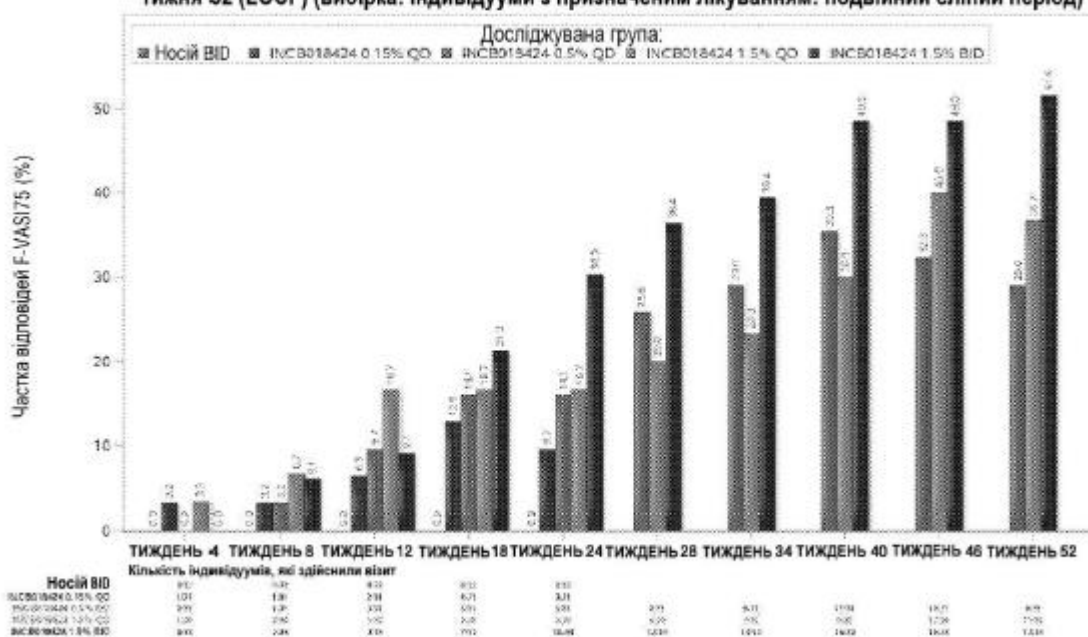
Fig. 8

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді F-VAS175, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)



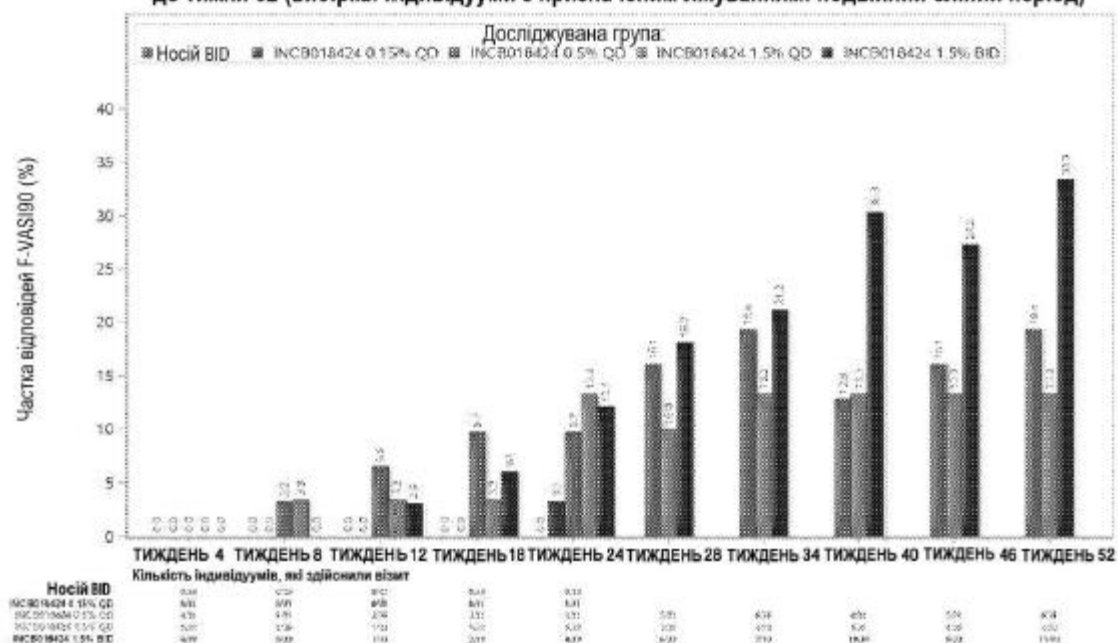
Фіг. 9

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді F-VAS175, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (LOCF) (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)



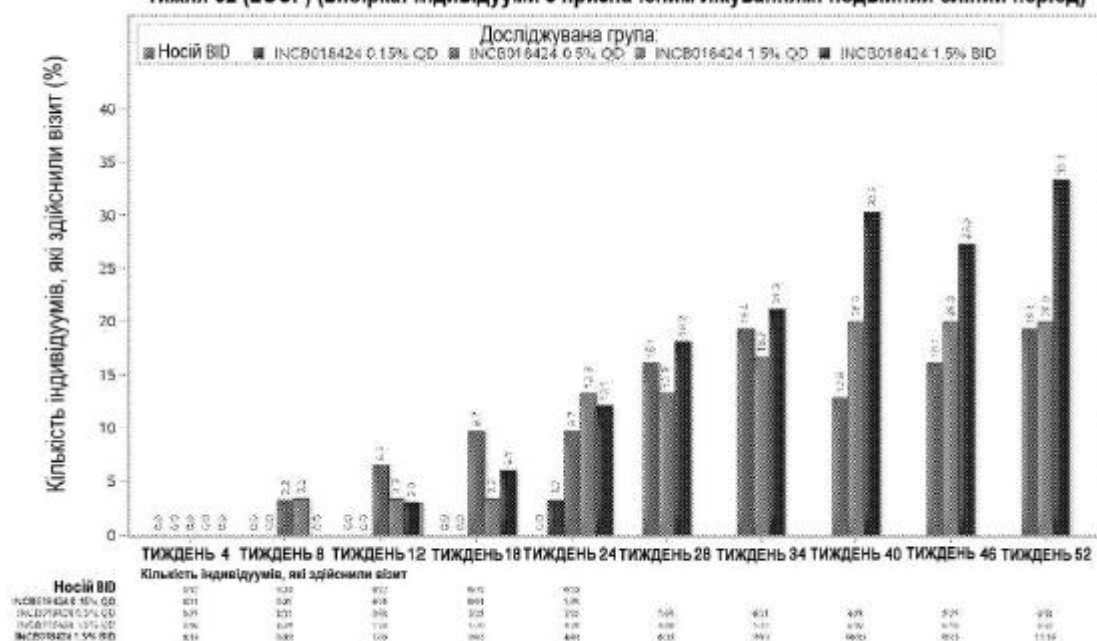
Фіг. 10

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді F-VAS190, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)

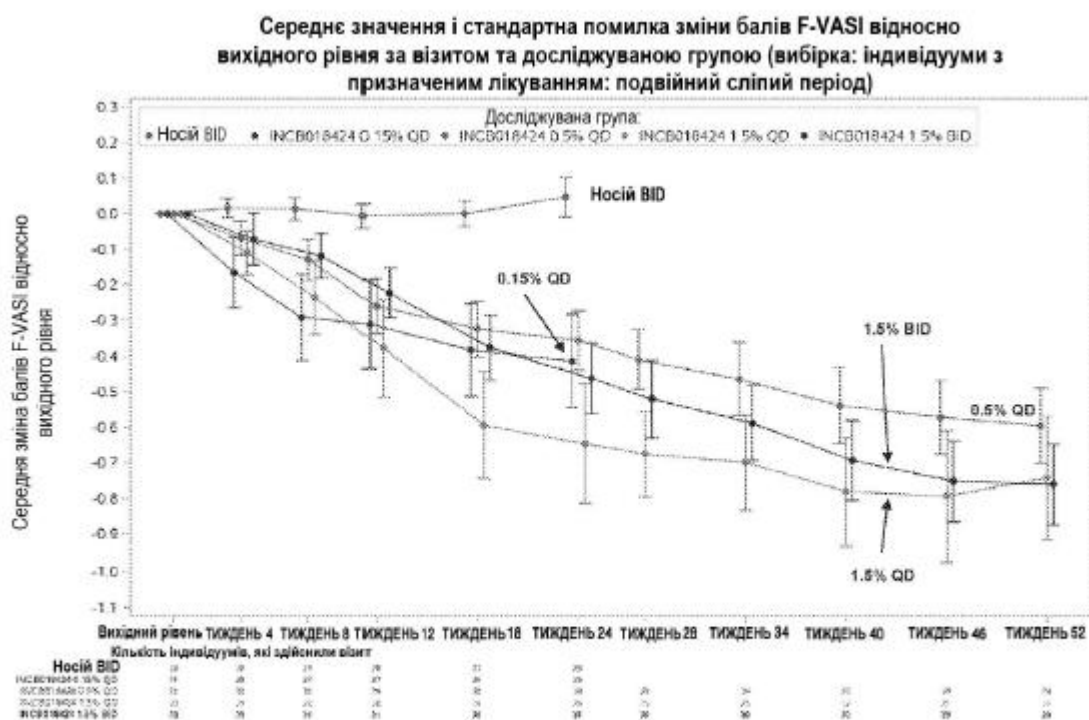


Фіг. 11

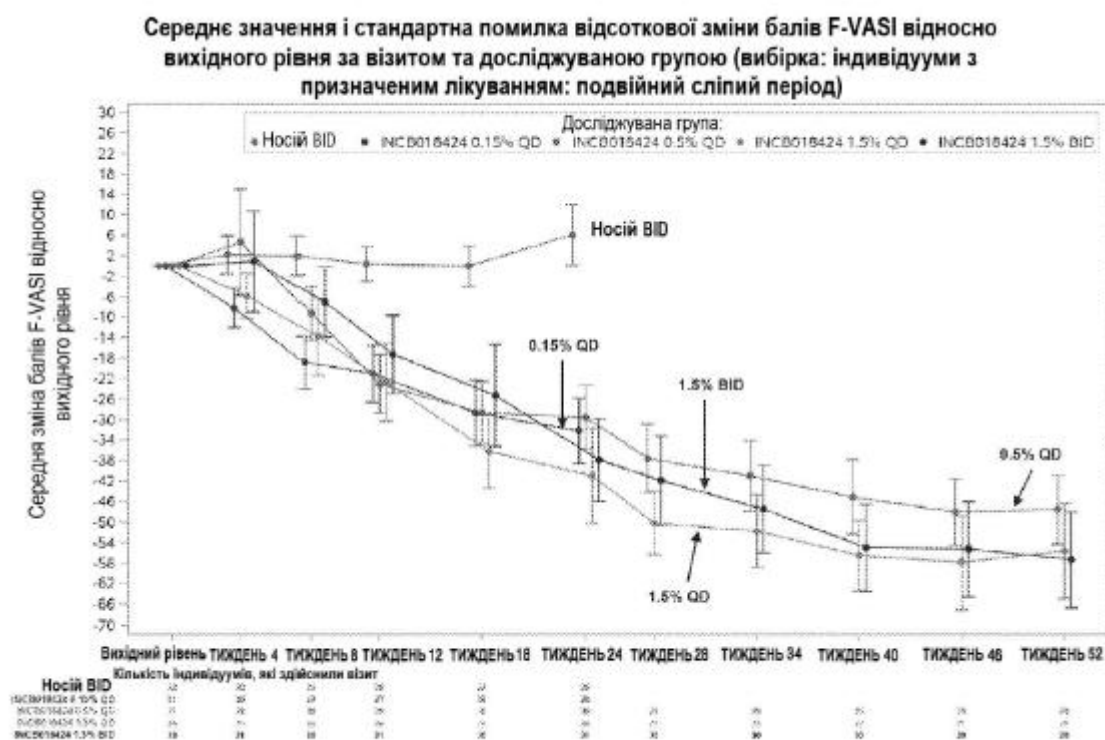
Частка індивідуумів, які досягнули відповіді F-VAS190, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (LOCF) (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)



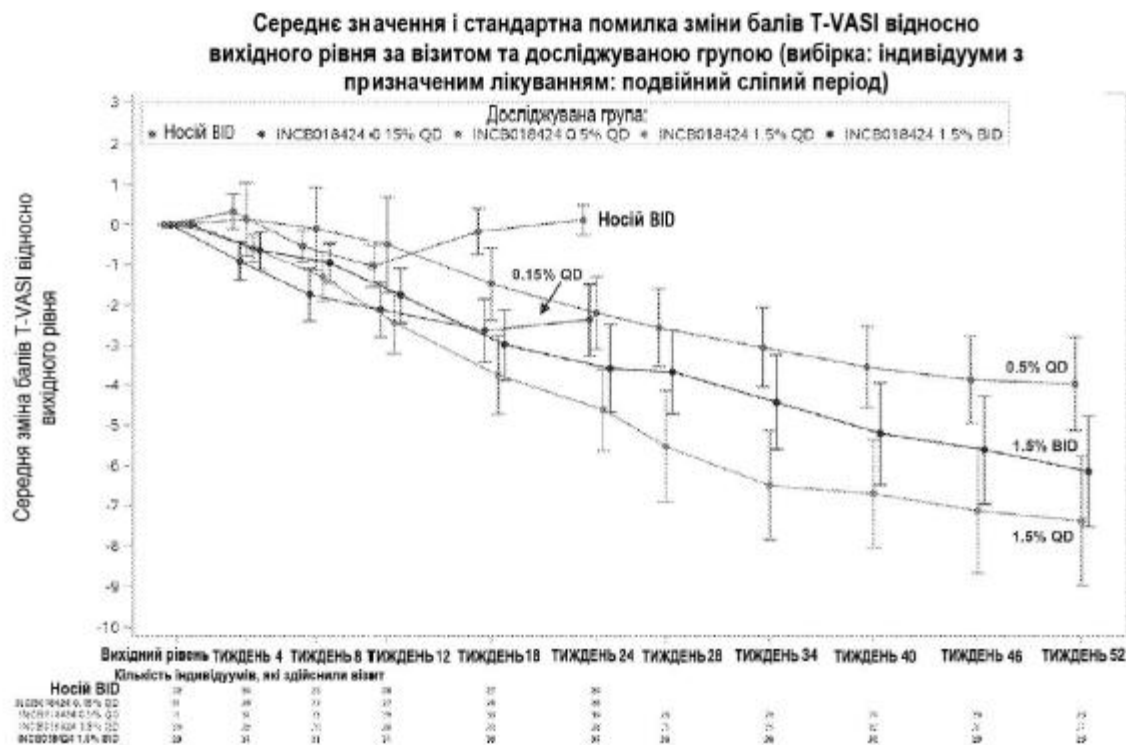
Фіг. 12



Фіг. 13



Фіг. 14

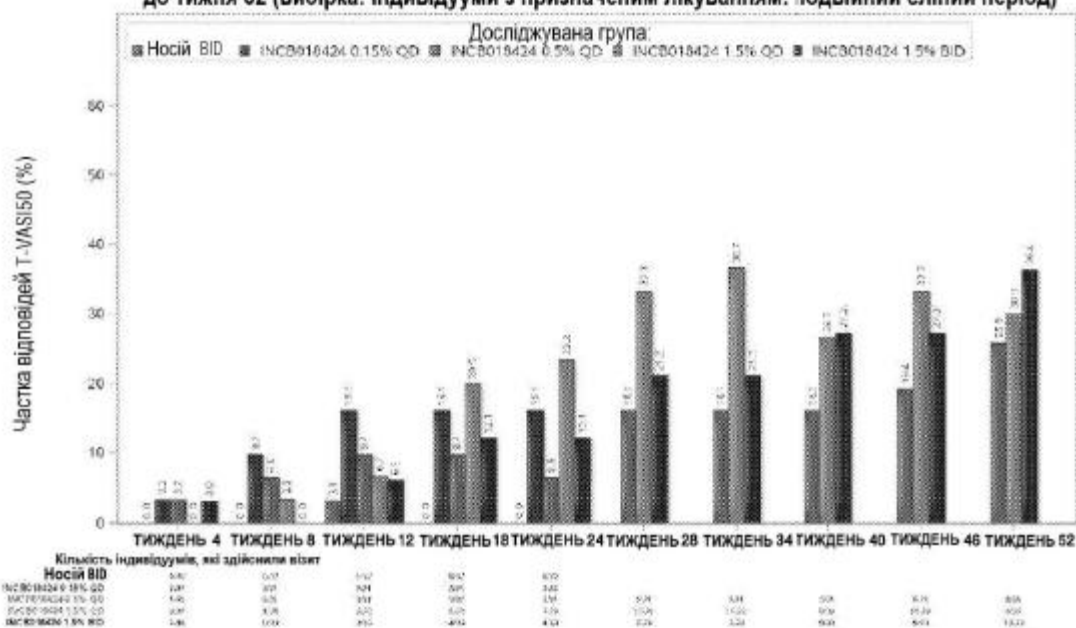


Фіг. 15



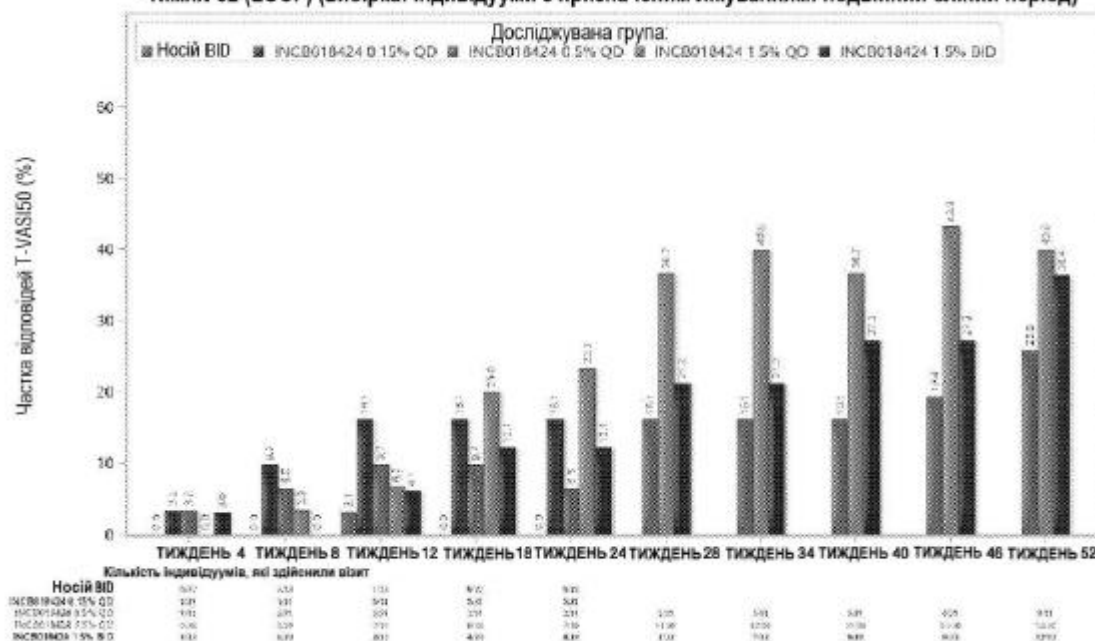
Фіг. 16

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASIS50, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)

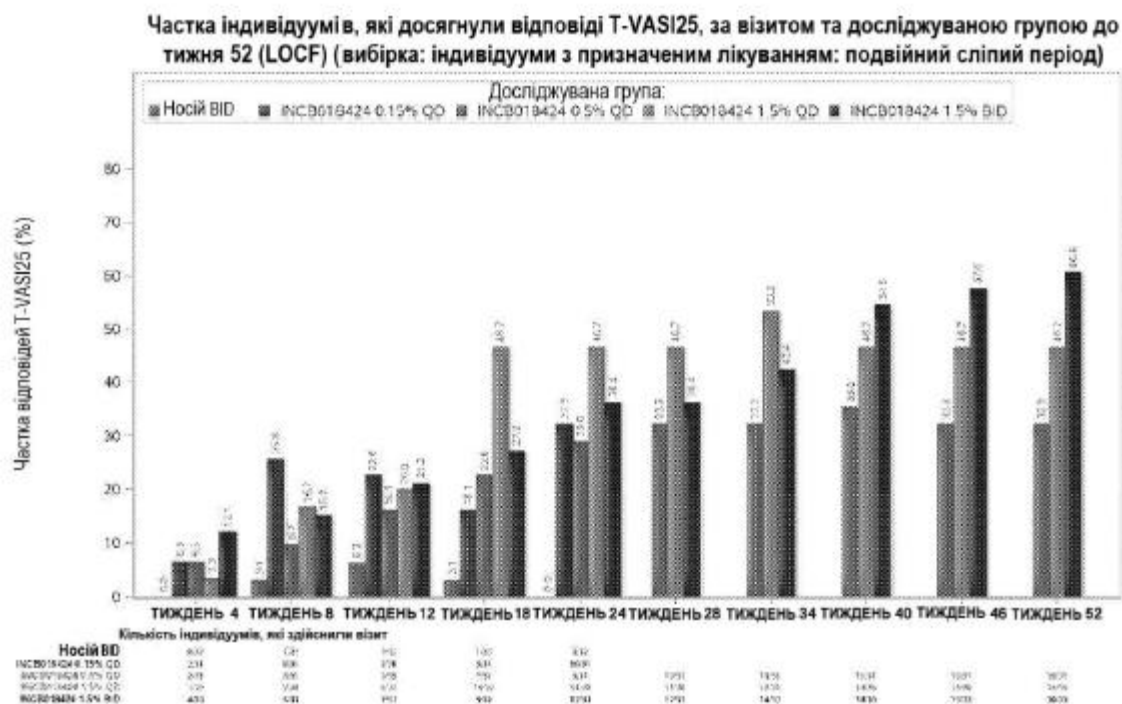


Фіг. 17

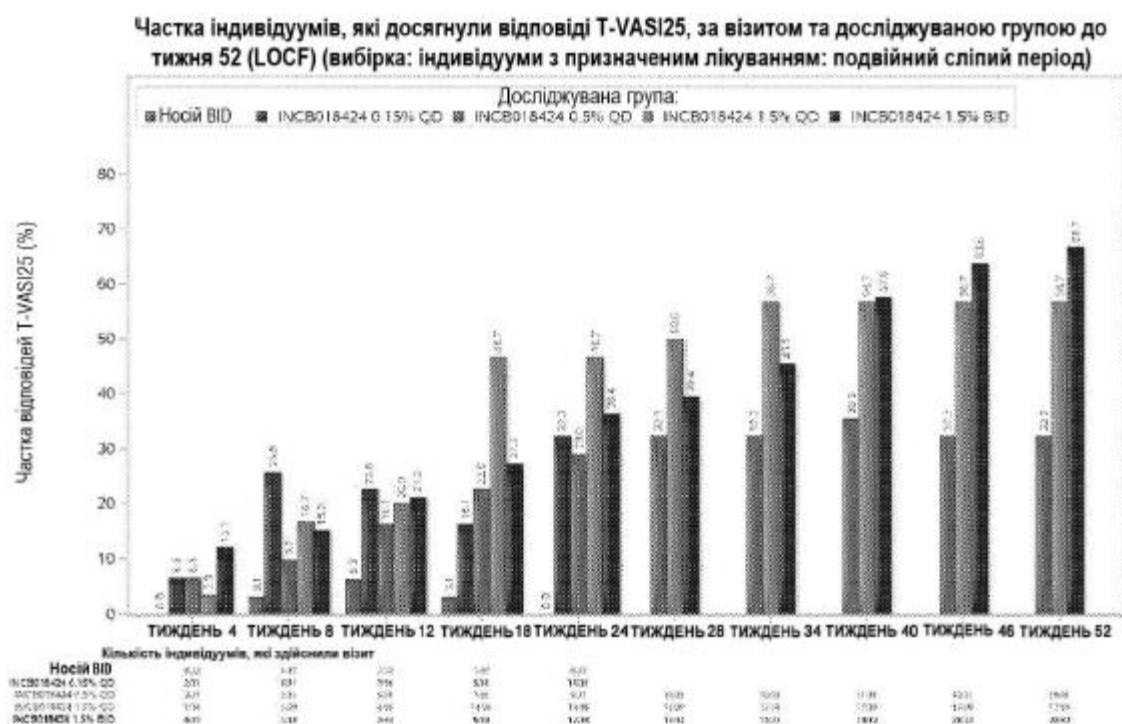
Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASIS50, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (LOCF) (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)



Фіг. 18

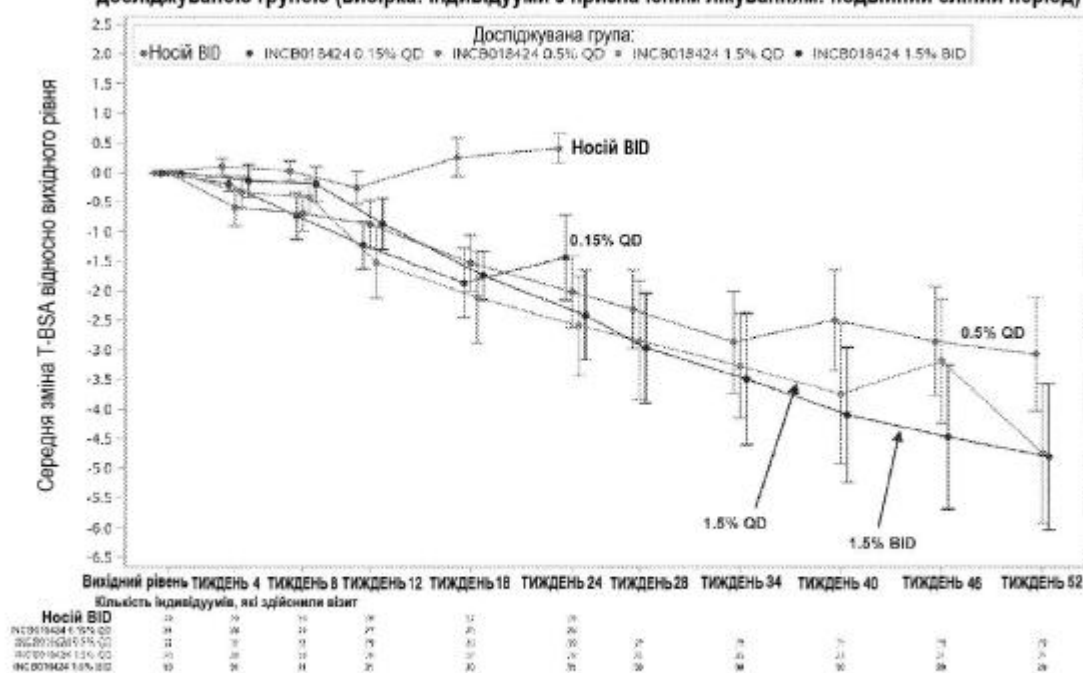


Фіг. 19



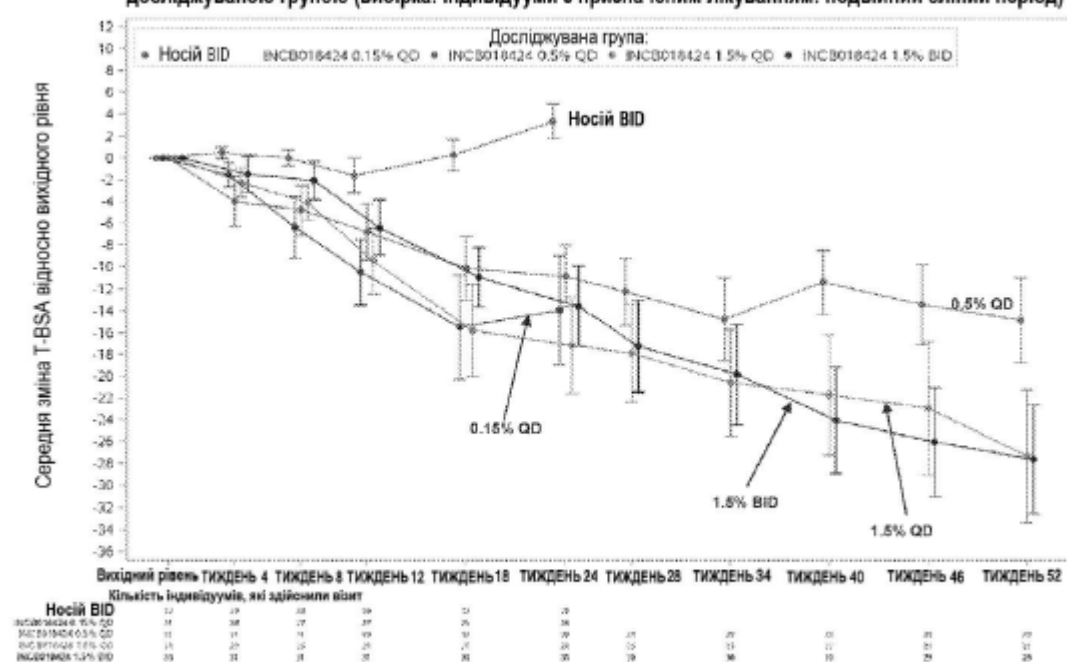
Фіг. 20

Середнє значення і стандартна помилка зміни балів T-BSA відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)



Фіг. 21

Середнє значення і стандартна помилка зміни балів T-BSA відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)



Фіг. 22

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI25, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки голова та шия)

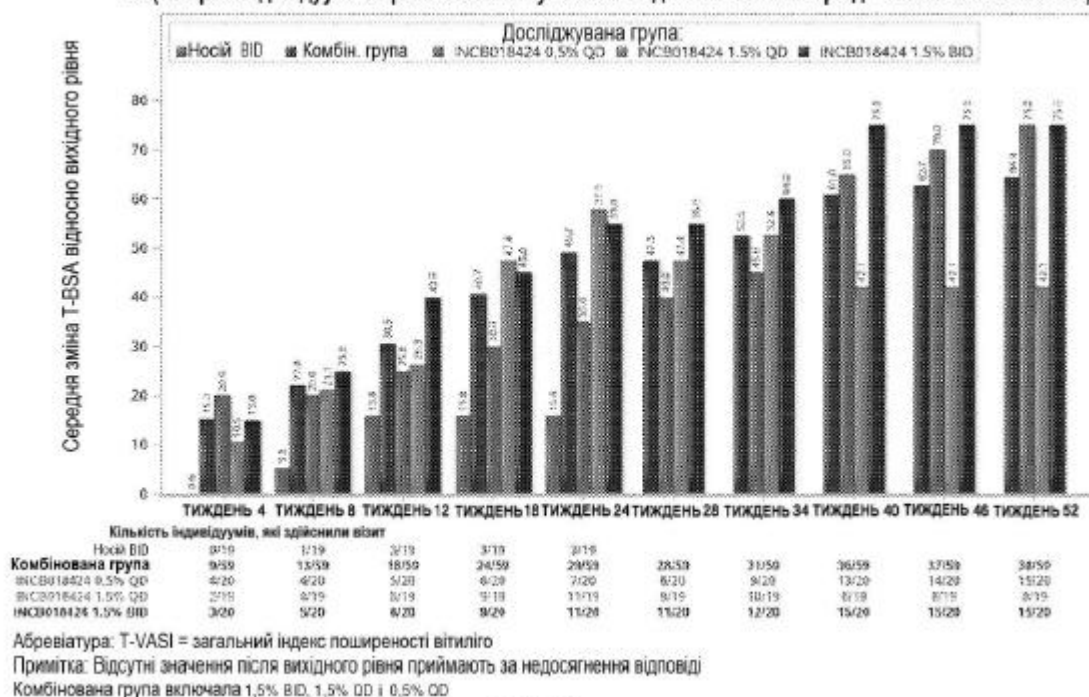


Fig. 23

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI50, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки голова та шия)

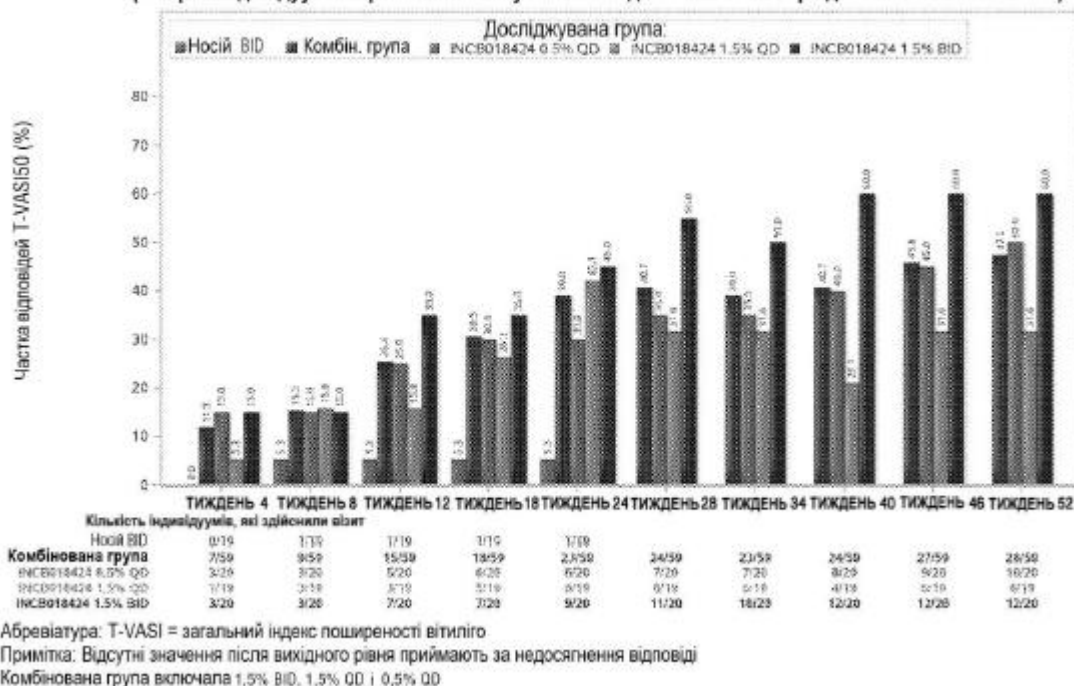
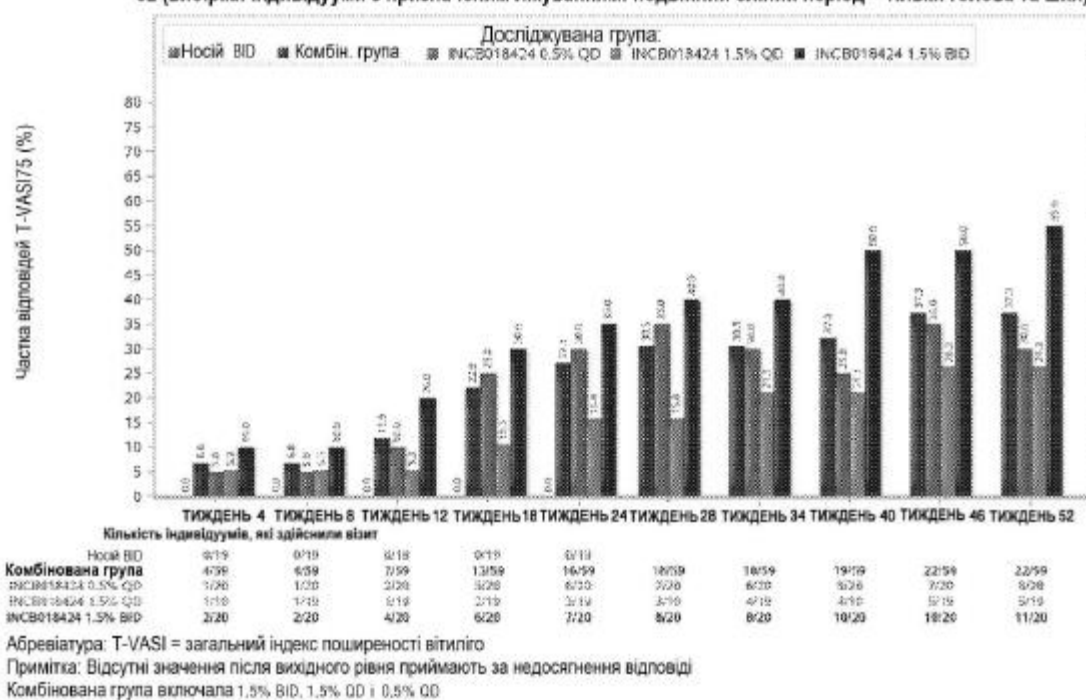


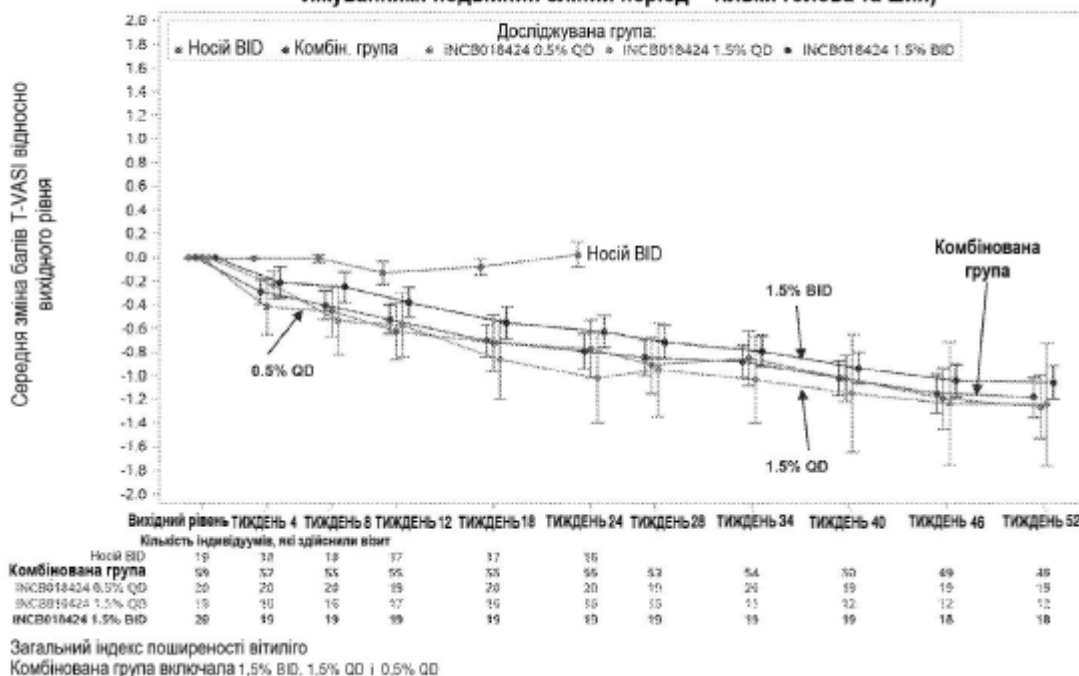
Fig. 24

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI75, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки голова та шия)



Фіг. 25

Середнє значення і стандартна помилка зміни балів T-VASI відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки голова та шия)



Фіг. 26

Середнє значення і стандартна помилка відсоткової зміни балів T-VASI відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки голова та шия)

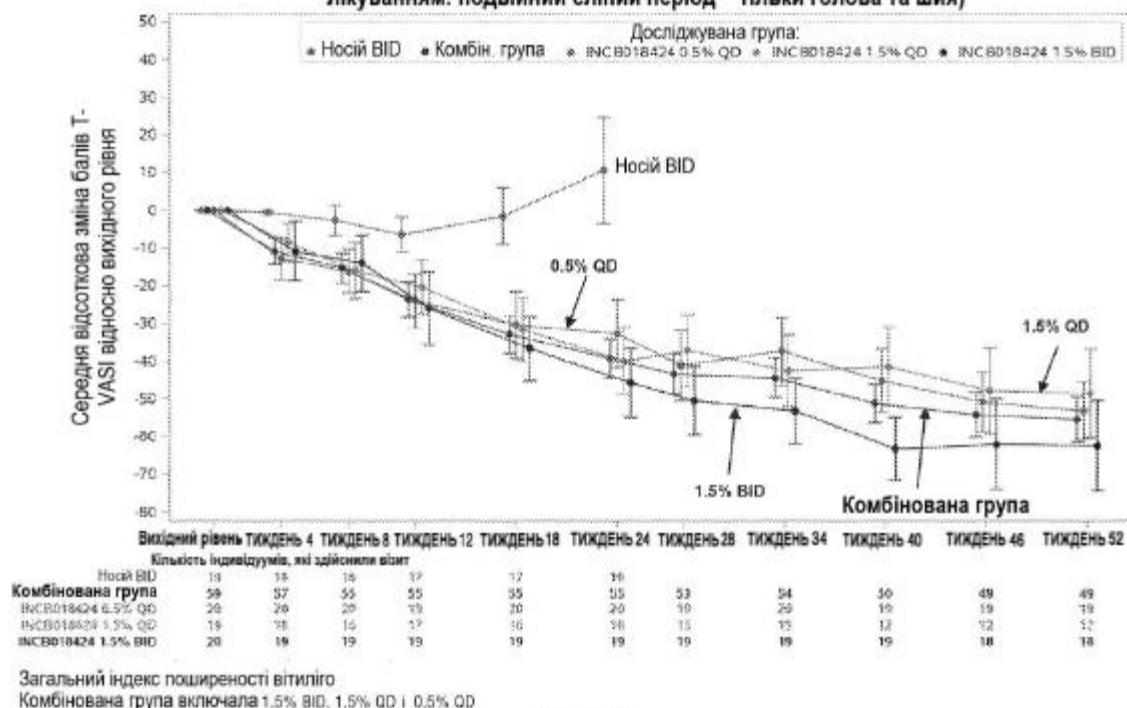


Fig. 27

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI25, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки кисті рук)

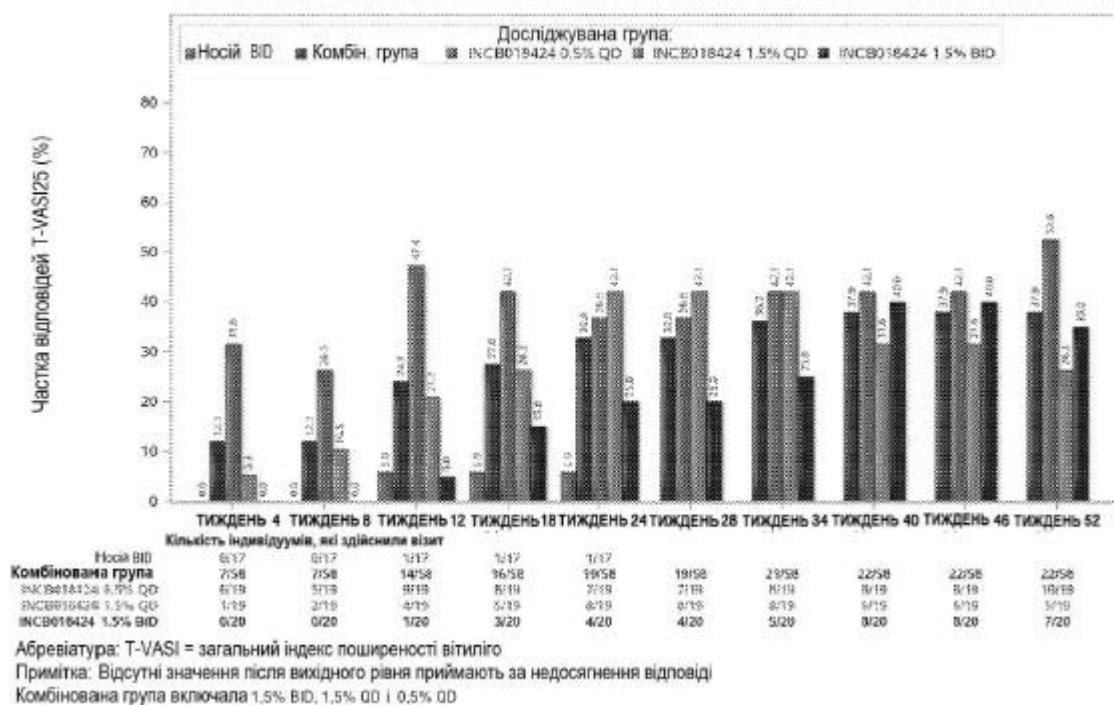


Fig. 28

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI50, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52
(вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки кисті рук)

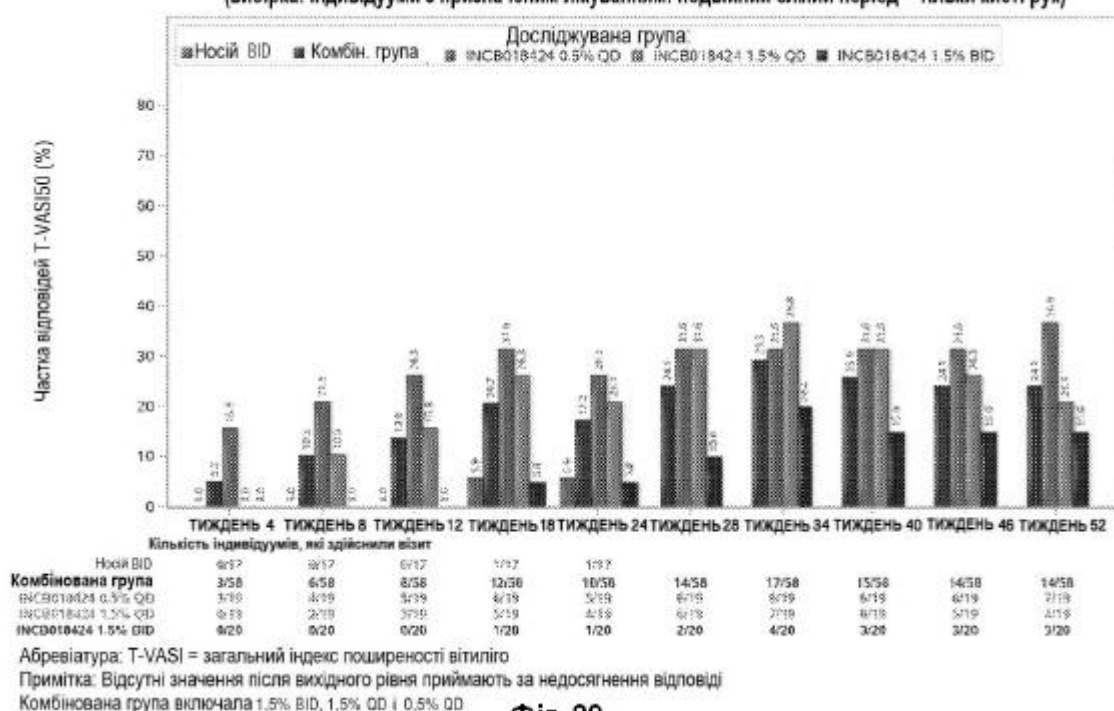


Fig. 29

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI75, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52
(вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки кисті рук)

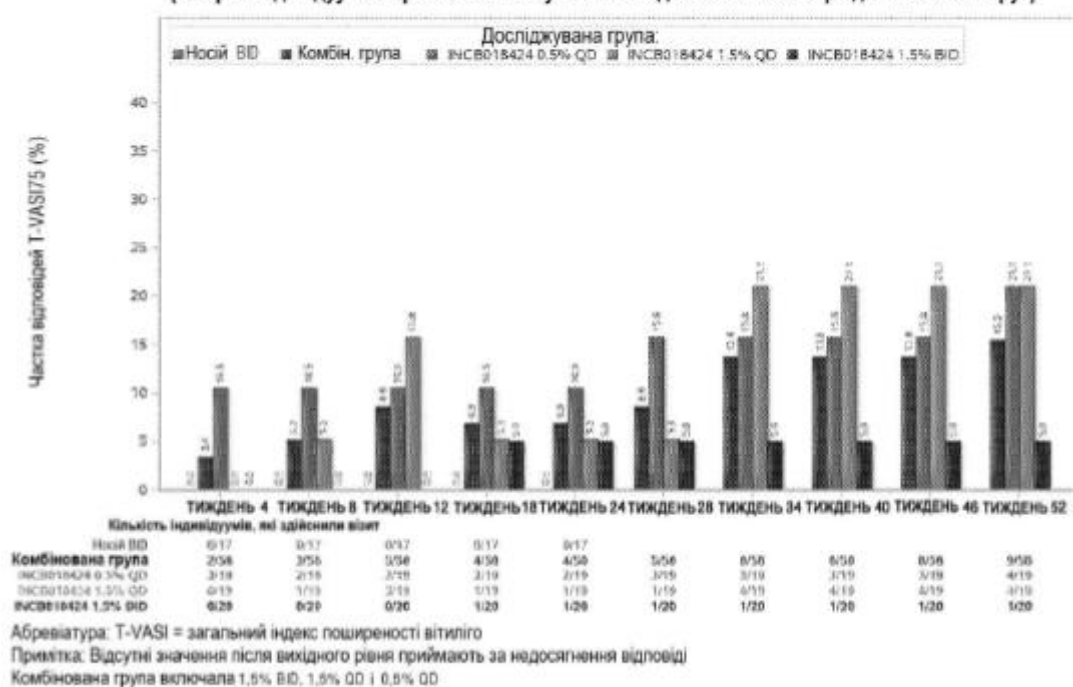
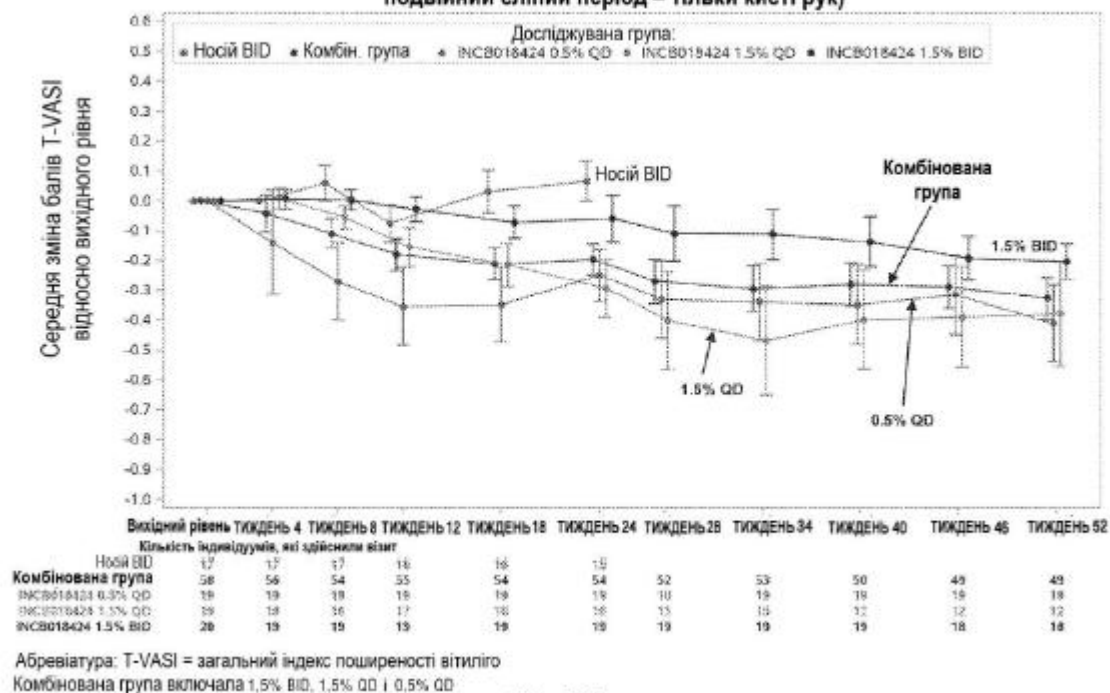


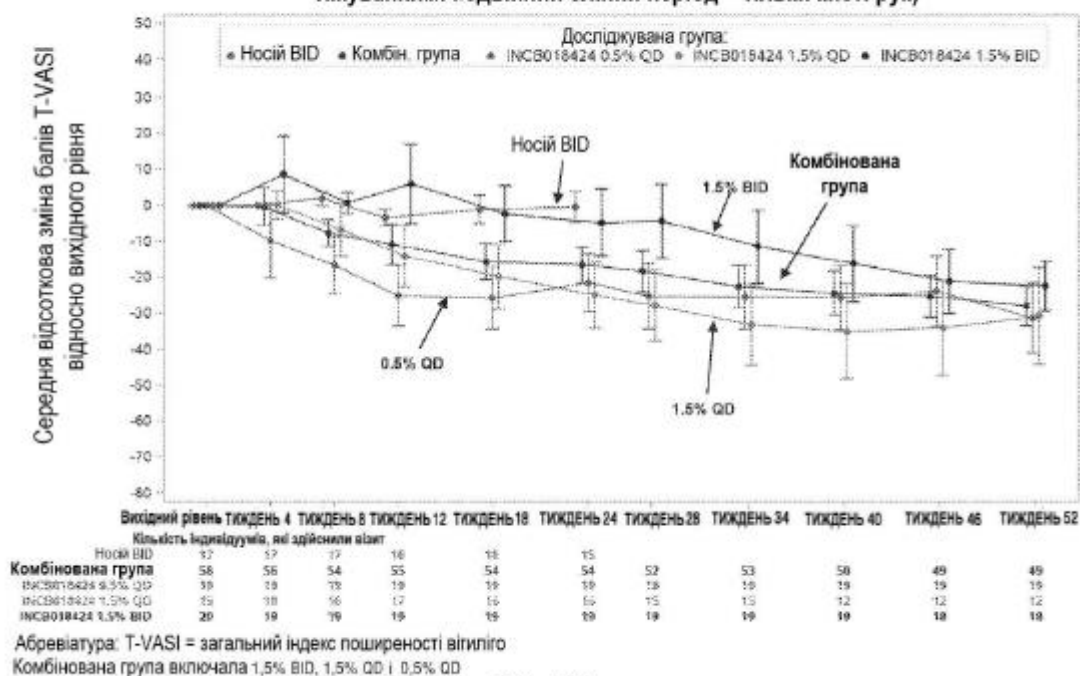
Fig. 30

Середнє значення і стандартна помилка зміни балів T-VASI відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки кисті рук)

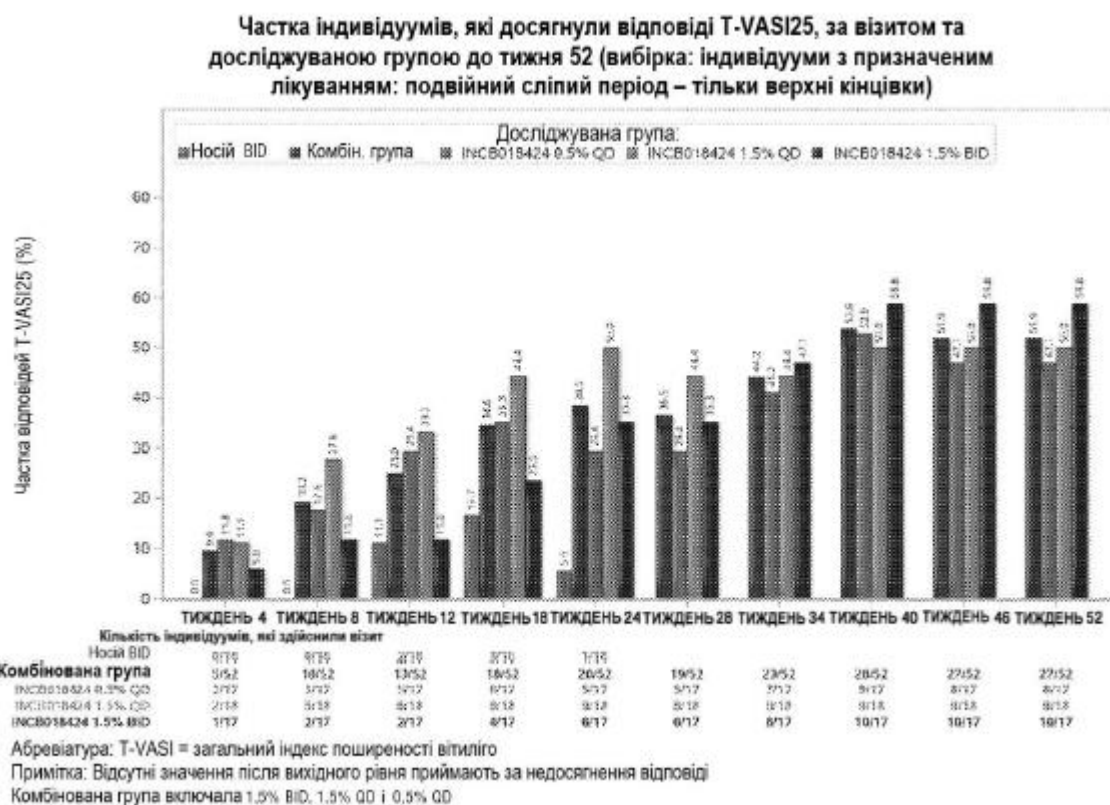


Фіг. 31

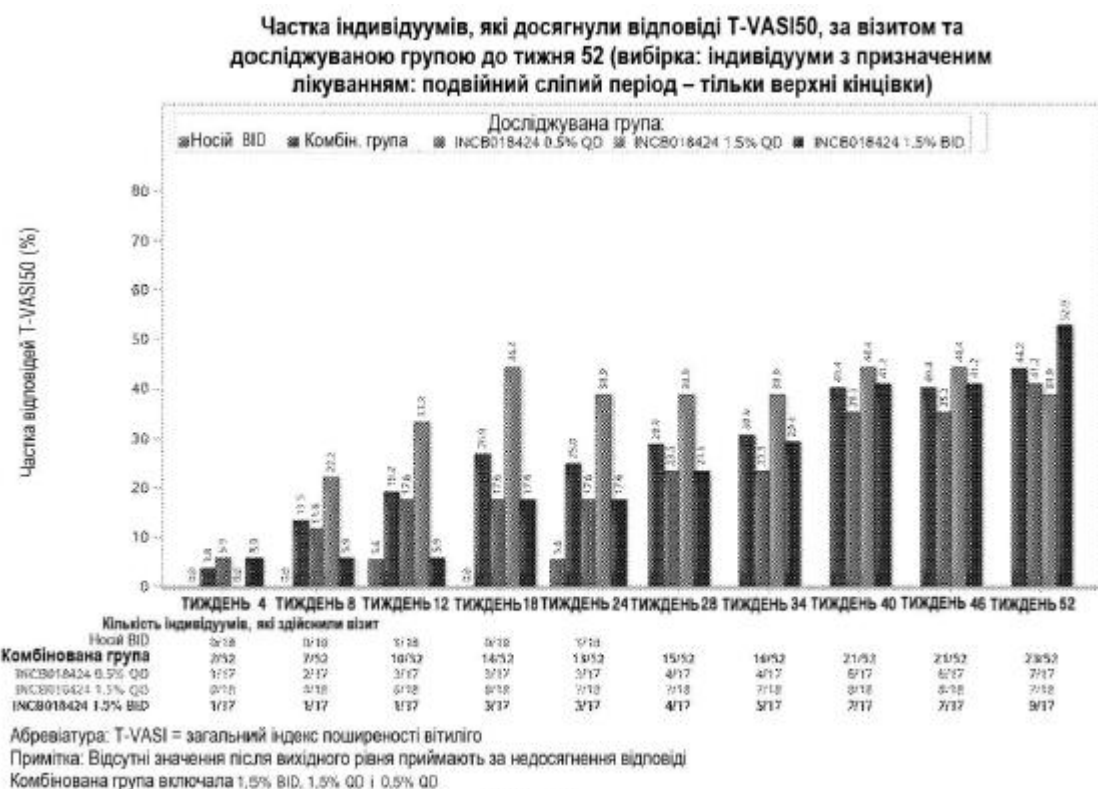
Середнє значення і стандартна помилка зміни балів T-VASI відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки кисті рук)



Фіг. 32

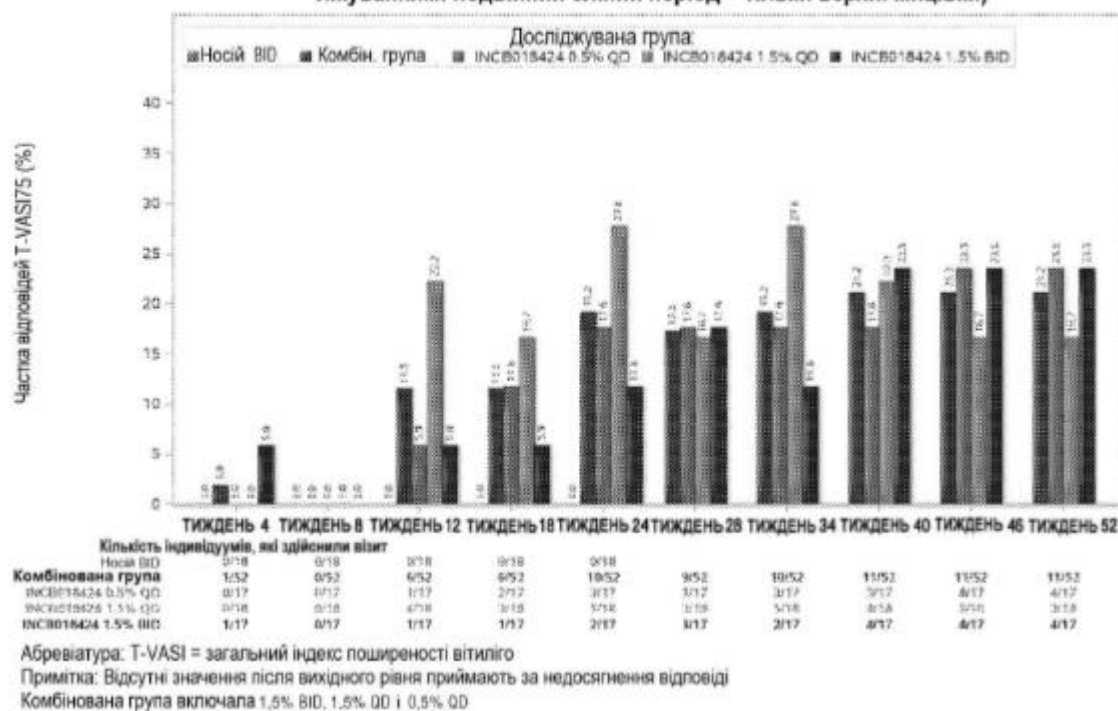


Фіг. 33



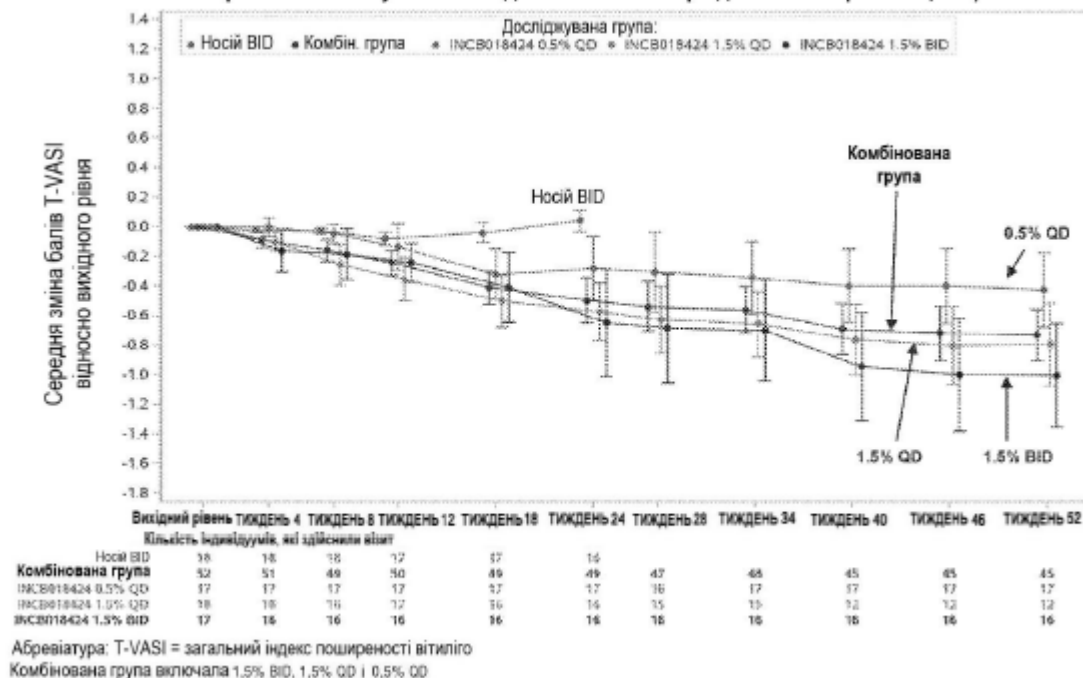
Фіг. 34

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI75, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки верхні кінцівки)



Фіг. 35

Середнє значення і стандартна помилка зміни балів T-VASI відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки верхні кінцівки)



Фіг. 36

Середнє значення і стандартна помилка відсоткової зміни балів T-VASI відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки верхні кінцівки)

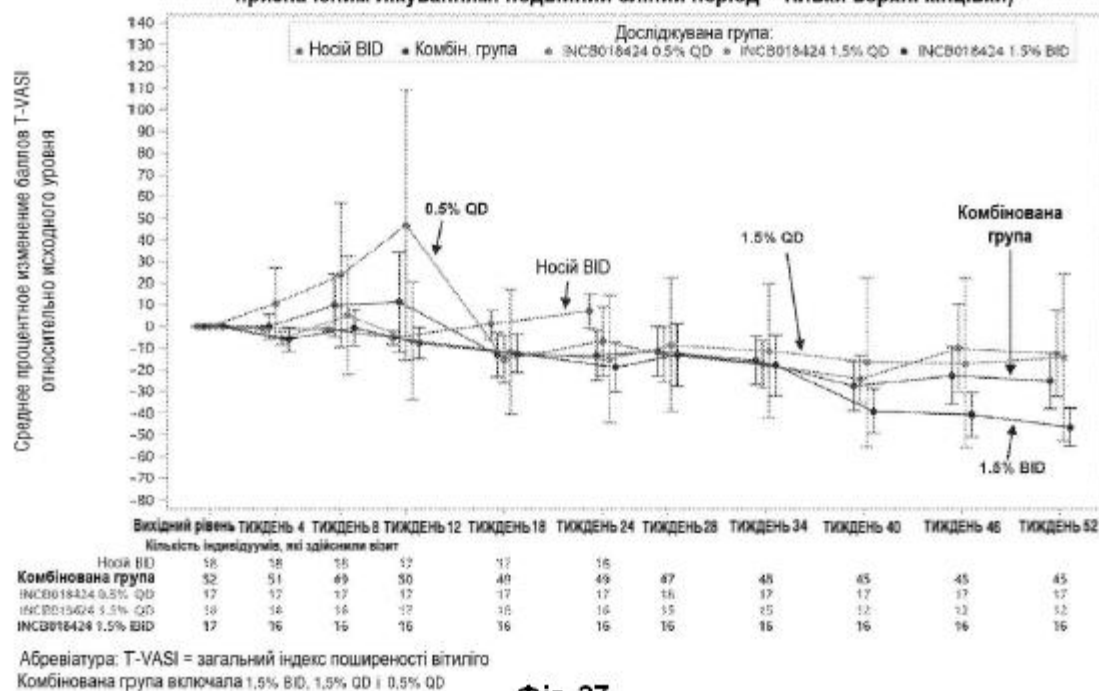


Fig. 37

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI25, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки тулуб)

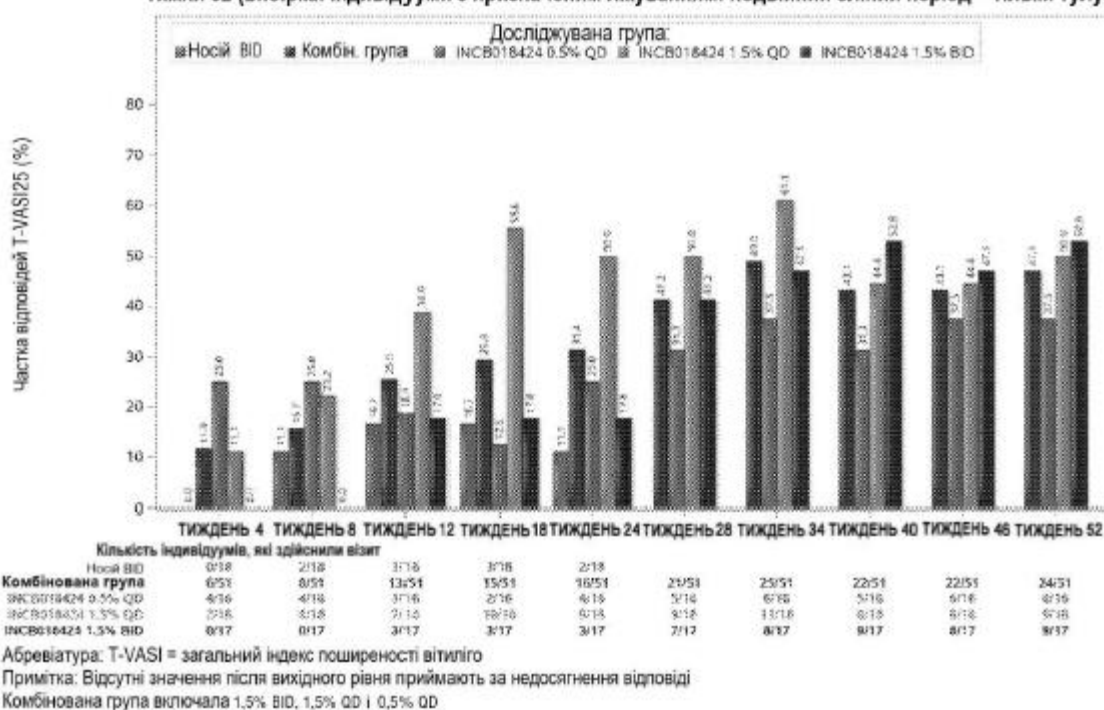
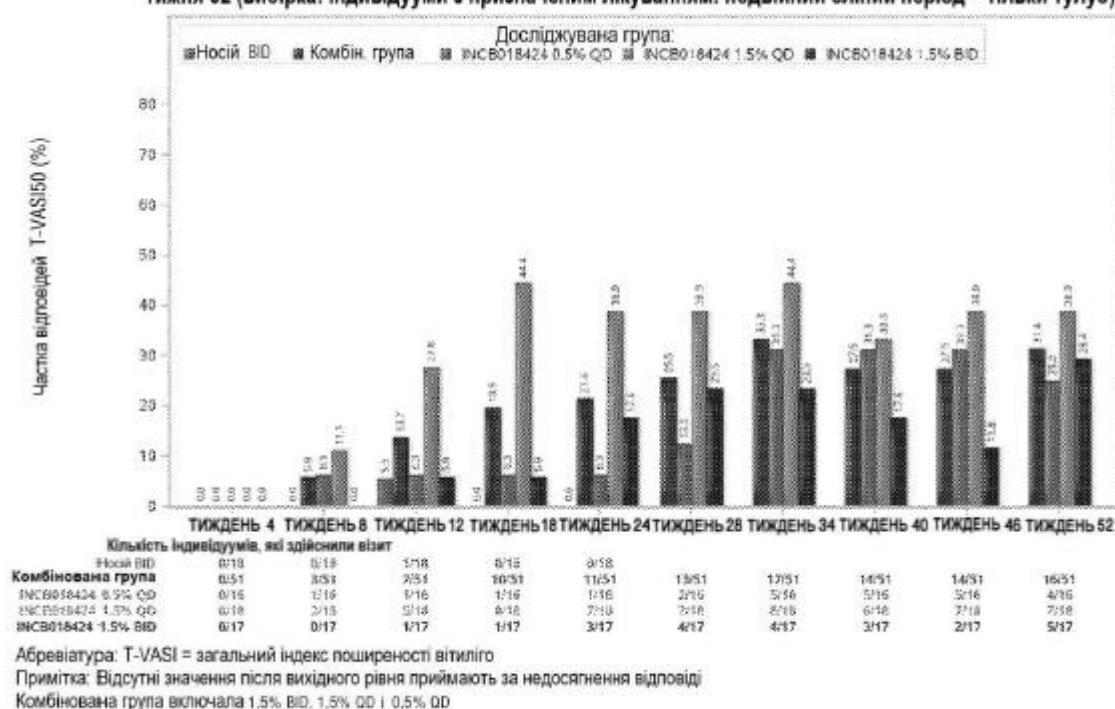


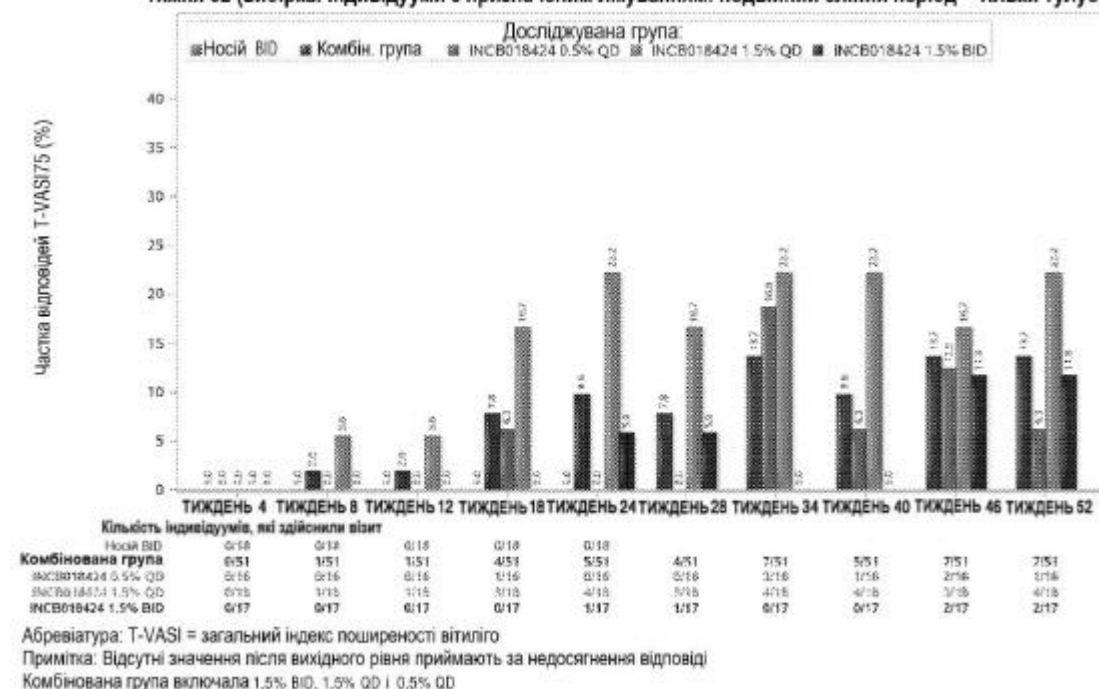
Fig. 38

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI50, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки тулуб)

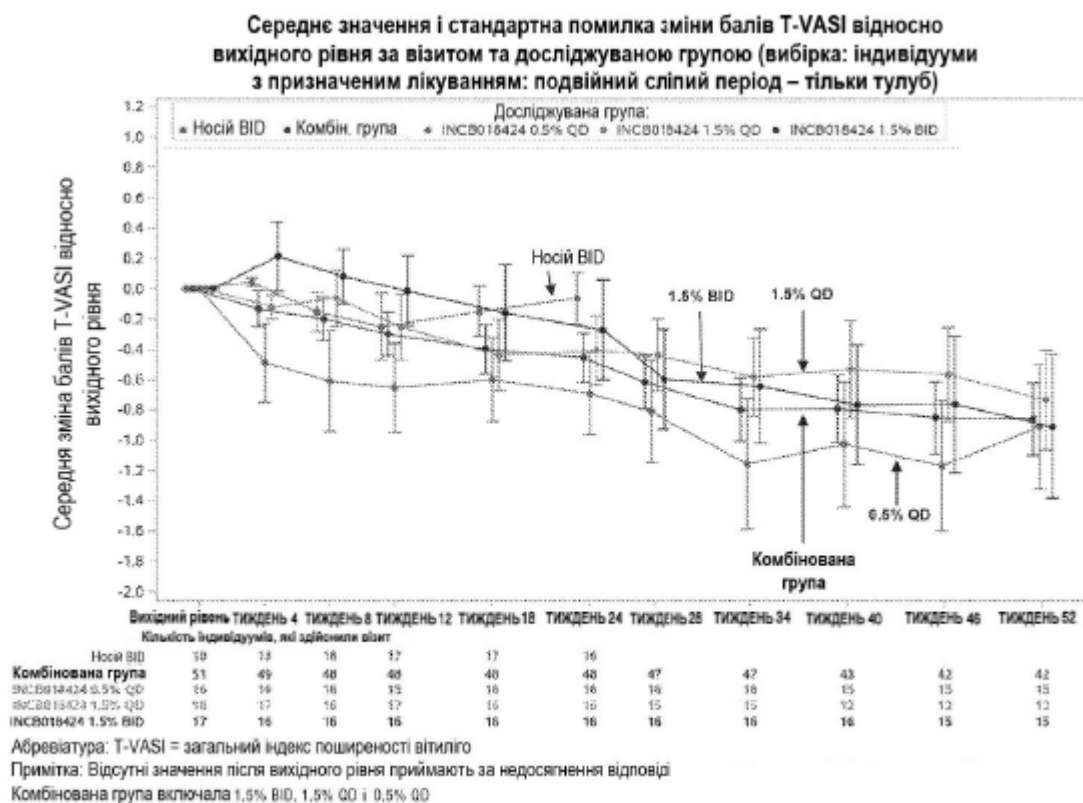


Фіг. 39

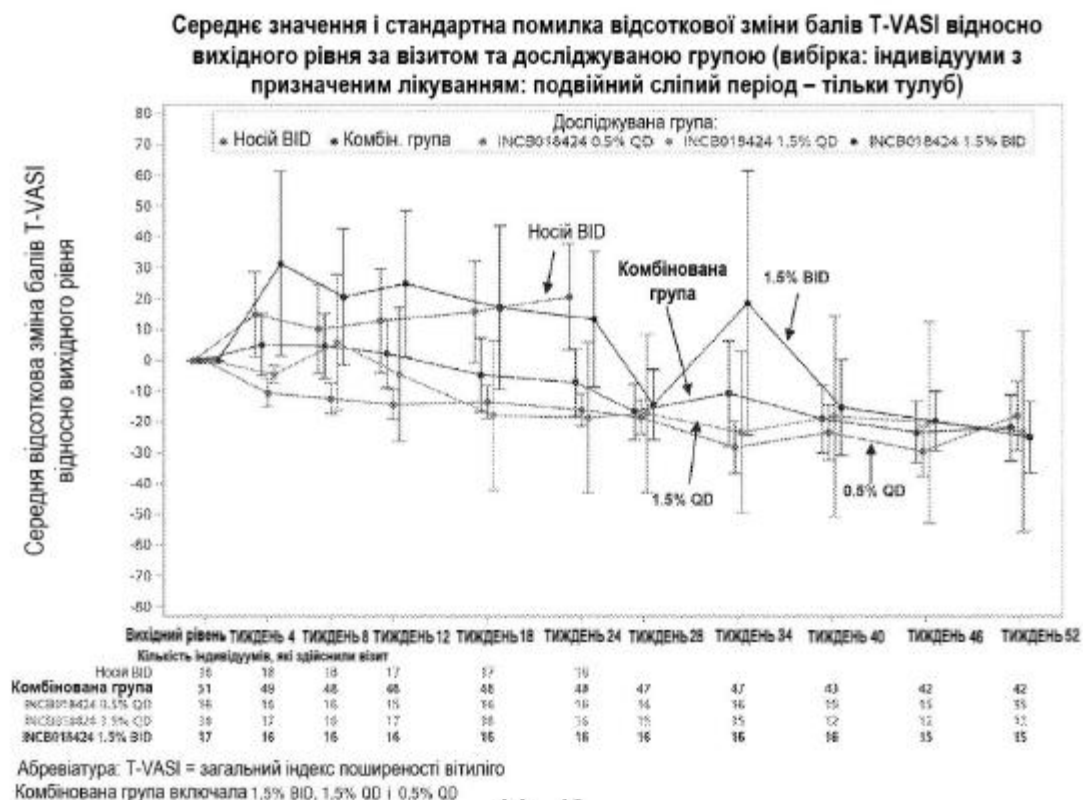
Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI75, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки тулуб)



Фіг. 40

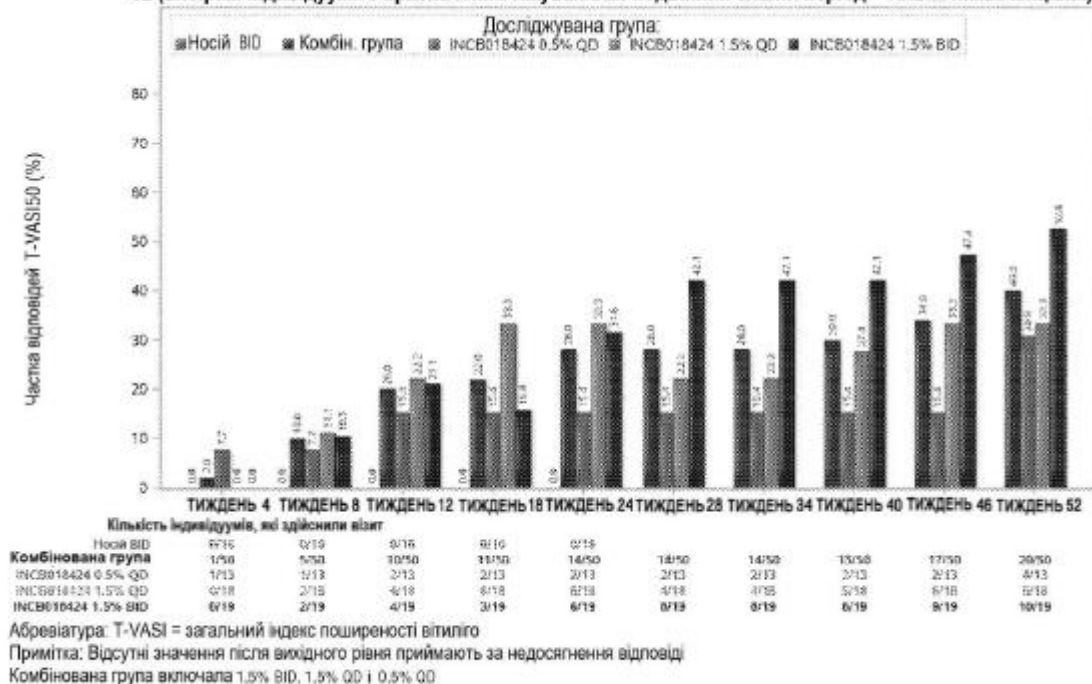


Фіг. 41



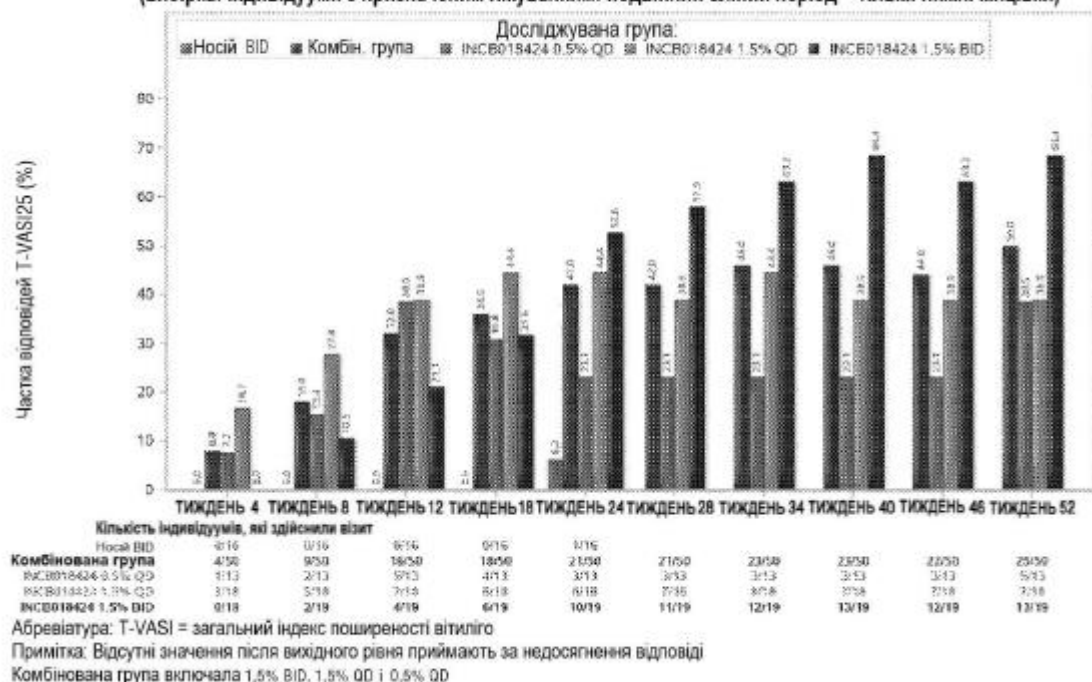
Фіг. 42

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI50, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки нижні кінцівки)



Фіг. 43

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI25, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки нижні кінцівки)



Фіг. 44

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI75, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52
(вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки нижні кінцівки)

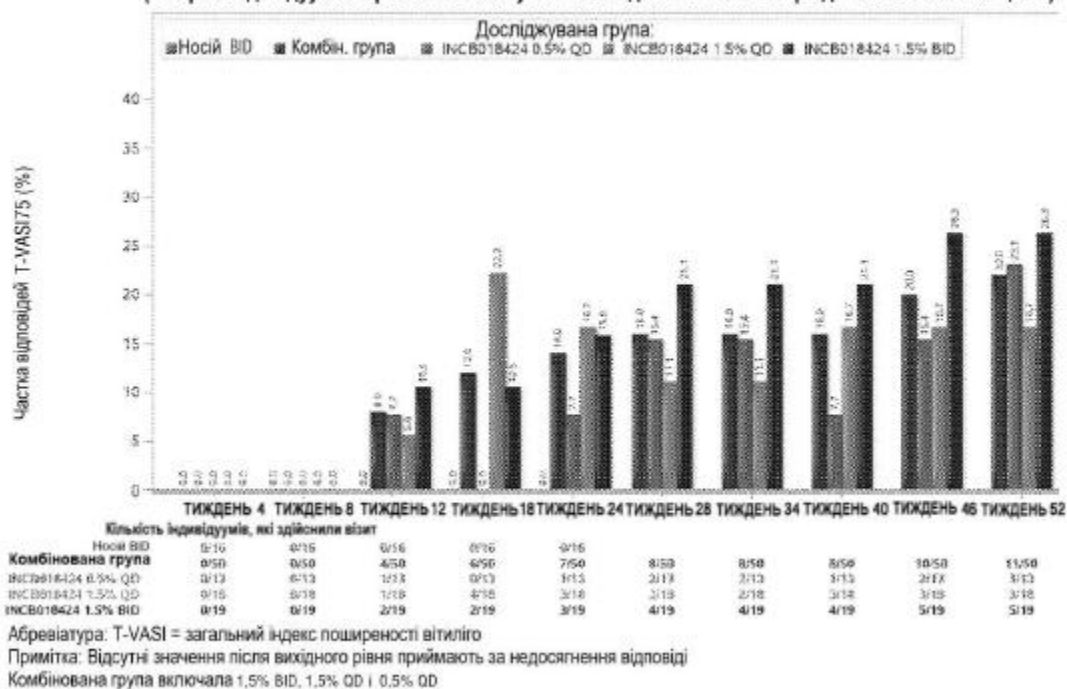


Fig. 45

Середнє значення і стандартна помилка зміни балів T-VASI відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки нижні кінцівки)

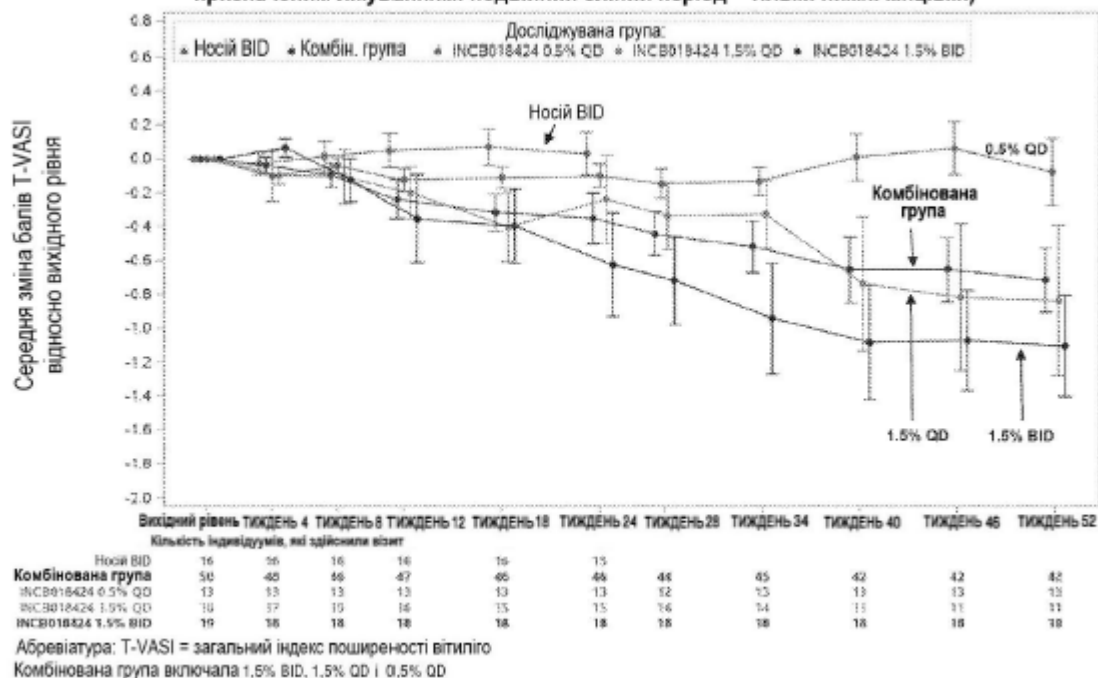
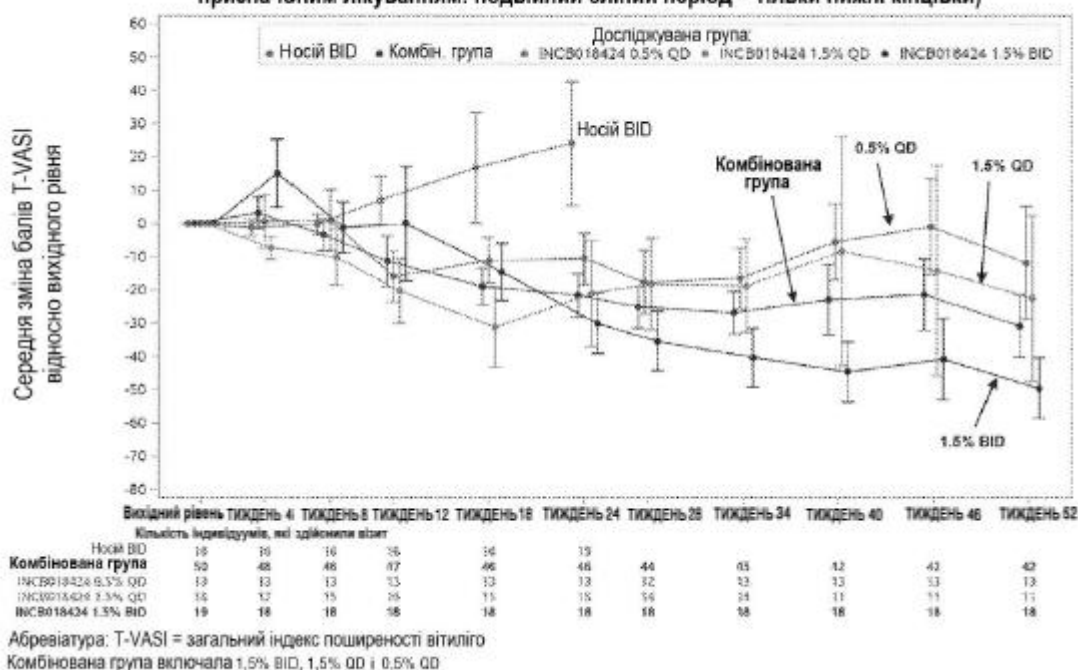


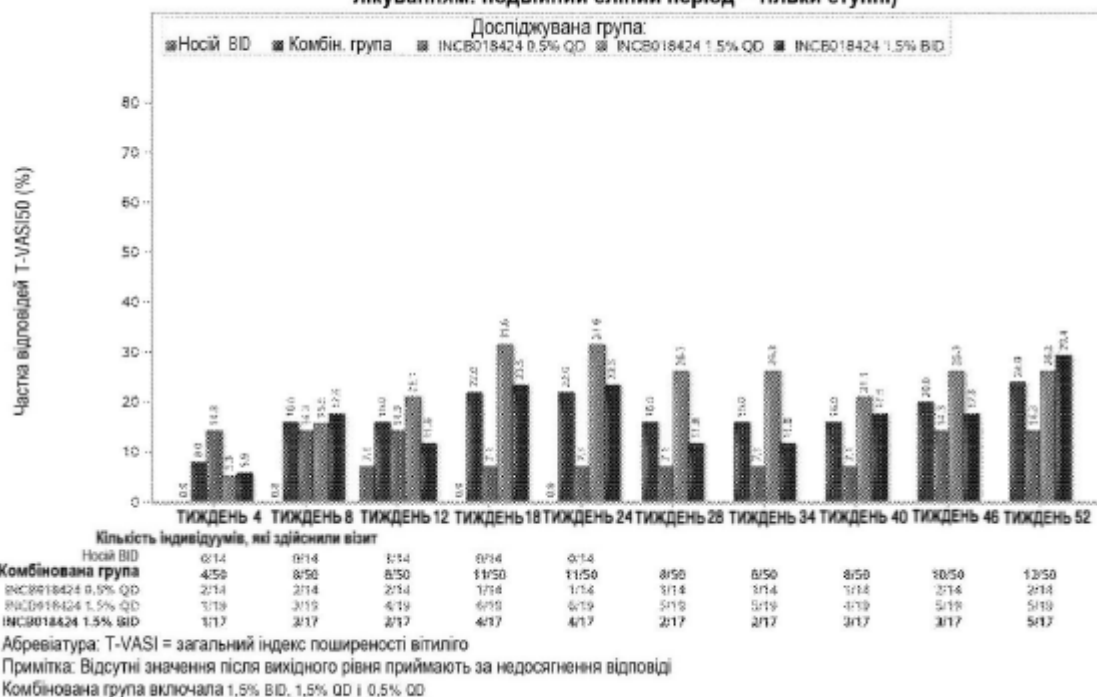
Fig. 46

Середнє значення і стандартна помилка відсоткової зміни балів T-VASI відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки нижні кінцівки)



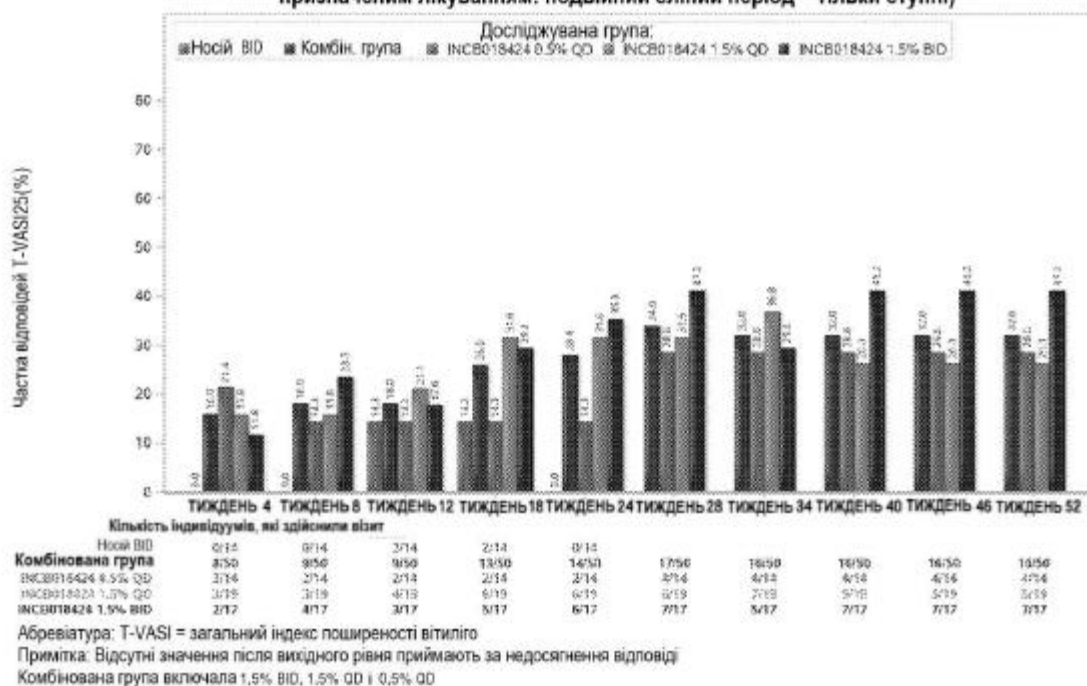
Фіг. 47

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI50, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки ступні)



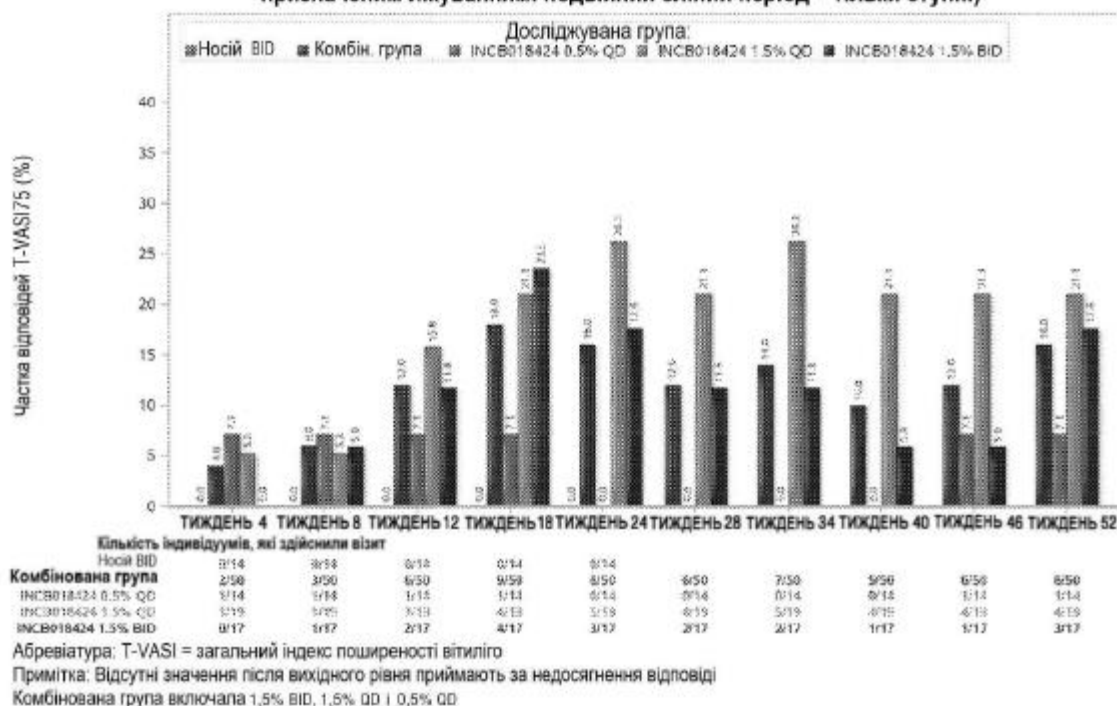
Фіг. 48

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI25, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки ступні)



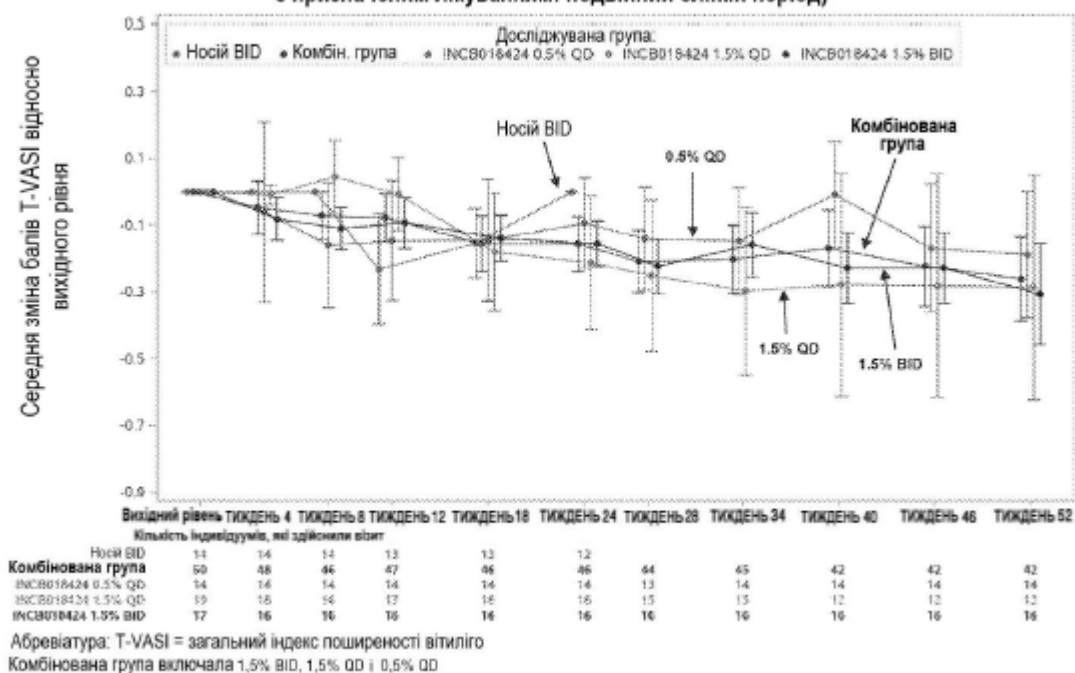
Фіг. 49

Частка індивідуумів, які досягнули відповіді T-VASI75, за візитом та досліджуваною групою до тижня 52 (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період – тільки ступні)



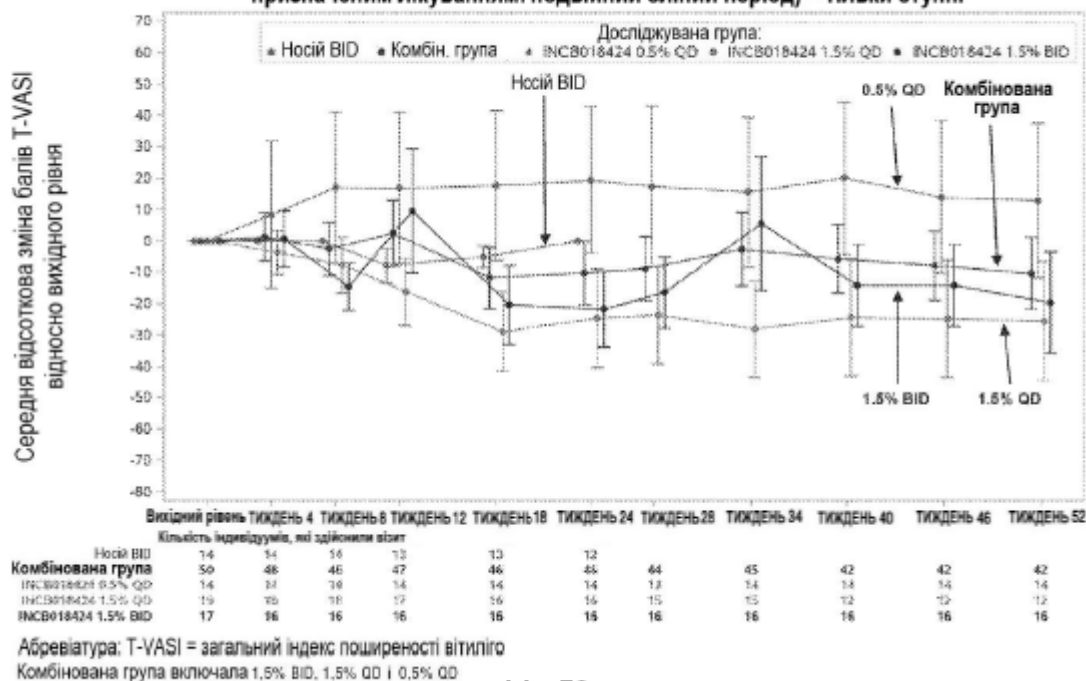
Фіг. 50

Середнє значення і стандартна помилка зміни балів T-VASI відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період)



Фіг. 51

Середнє значення і стандартна помилка відсоткової зміни балів T-VASI відносно вихідного рівня за візитом та досліджуваною групою (вибірка: індивідууми з призначеним лікуванням: подвійний сліпий період) – тільки ступні

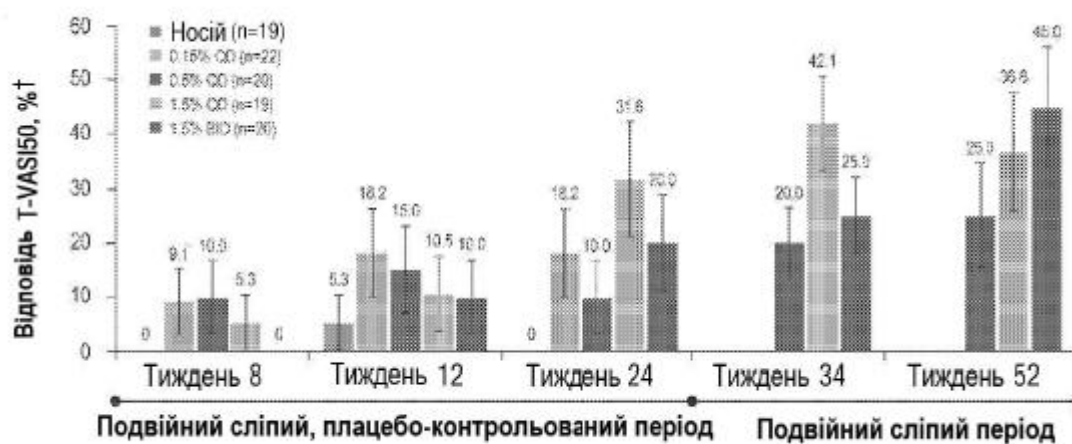


Фіг. 52

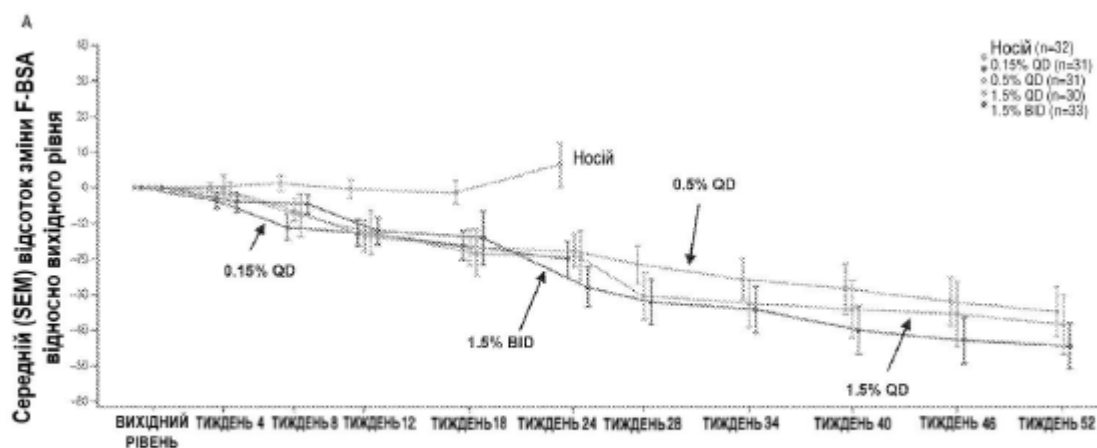
**Значення р точного критерія Фішера при порівнянні
комбінованої групи і групи носія на тиждні 24**

	Голова	Кисті рук	Верхні кінцівки	Тулуб	Нижні кінцівки	Ступні
T-VAS125	0.0147	0.0307	0.0079	0.1236	0.0127	0.0279
T-VAS150	0.0046	0.4382	0.0957	0.0549	0.0151	0.1027
T-VAS175	0.0085	0.5684	0.0545	0.3162	0.1815	0.1831

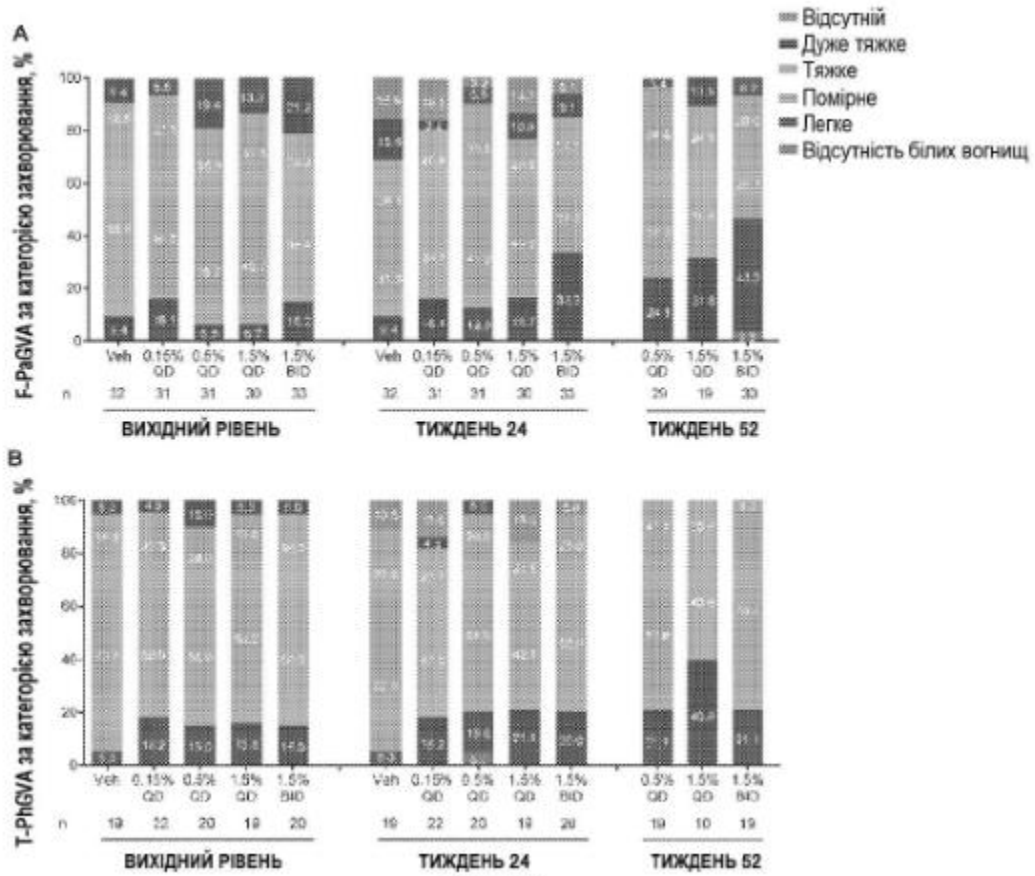
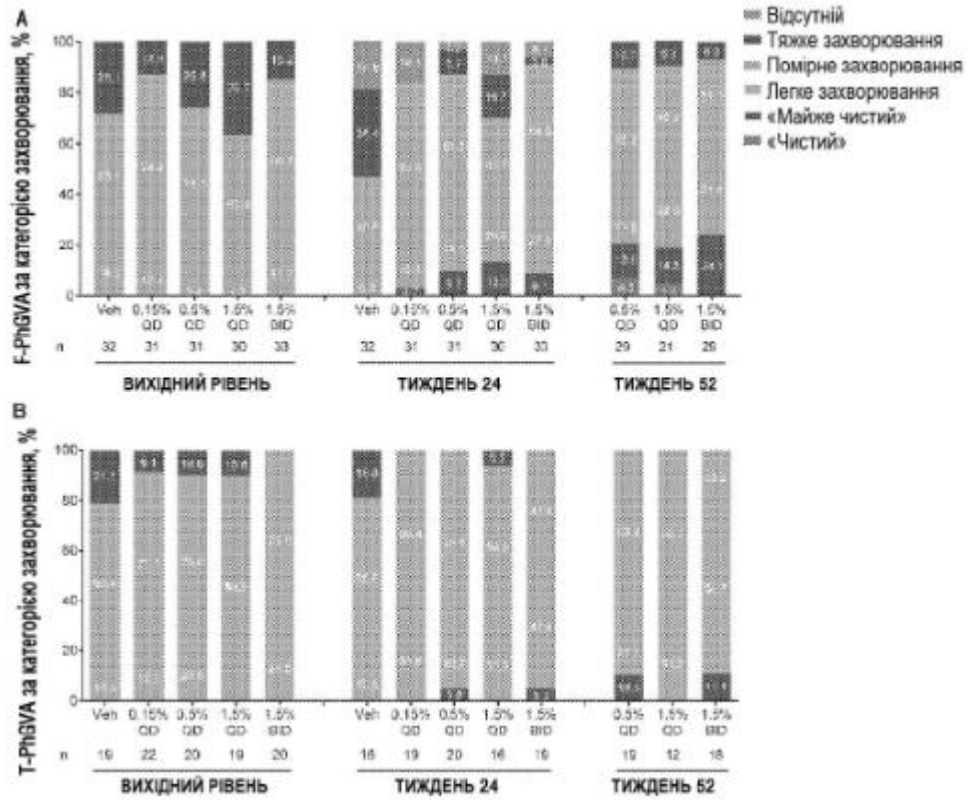
Фіг. 53



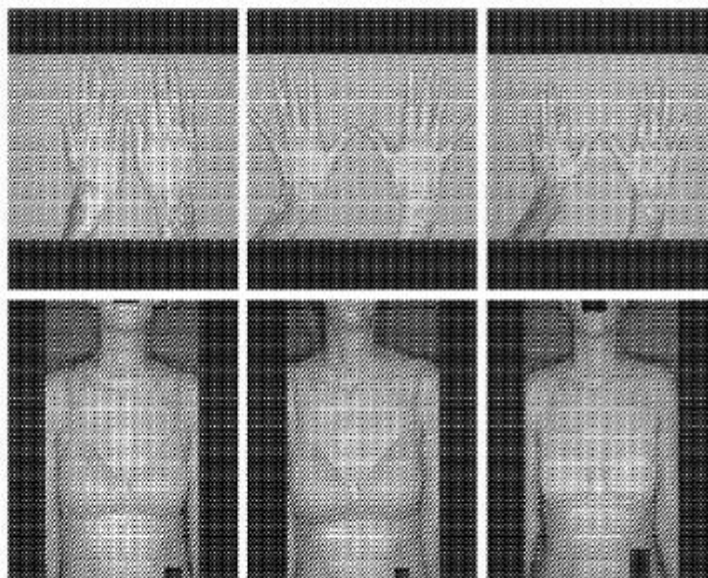
Фіг. 54



Фіг. 55



Учасники з групи носія,
рандомізовані у групу
1,5% QD після тижня 24



1,5% BID

Фіг. 58

ПАРАМЕТР, N (%)	ТИЖДЕНЬ 24		ТИЖДЕНЬ 52		
	НОСІЙ BID (N=32)	0.15% QD (N=31)	0.5% QD (N=31)	1.5% QD (N=30)	1.5% BID (N=33)
ПАЦІЄНТИ З ТЕАЕ	20 (62.5)	20 (64.5)	26 (83.9)	23 (76.7)	23 (69.7)
НАЙБІЛЬШ ПОШИРЕНІ ТЕАЕ*					
АКНЕ	1 (3.1)	4 (12.9)	5 (16.1)	3 (10.0)	6 (18.2)
ВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ	5 (15.6)	3 (9.7)	3 (9.7)	6 (20.0)	1 (3.0)
СВЕРБІЖ У МІСЦІ НАНЕСЕННЯ	3 (9.4)	6 (19.4)	3 (9.7)	3 (10.0)	1 (3.0)
СВЕРБІЖ	3 (9.4)	1 (3.2)	5 (16.1)	4 (13.3)	3 (9.1)
ІНФЕКЦІЯ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ	0	1 (3.2)	5 (16.1)	1 (3.3)	3 (9.1)
ГОЛОВНИЙ БІЛЬ	3 (9.4)	1 (3.2)	0	3 (10.0)	2 (6.1)
СИНУСИТ	1 (3.1)	2 (6.5)	1 (3.2)	2 (6.7)	2 (6.1)
ПАЦІЄНТИ З ТЕАЕ, ПОВ'ЯЗАНИМИ ІЗ ЛІКУВАННЯМ	12 (37.5)	11 (35.5)	12 (38.7)	12 (40.0)	10 (30.3)
НАЙБІЛЬШ ПОШИРЕНІ ТЕАЕ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКУВАННЯМИ					
СВЕРБІЖ У МІСЦІ НАНЕСЕННЯ	3 (9.4)	6 (19.4)	3 (9.7)	3 (10.0)	1 (3.0)
АКНЕ	1 (3.1)	1 (3.2)	3 (9.7)	3 (10.0)	6 (18.2)
СВЕРБІЖ	2 (6.3)	1 (3.2)	4 (12.9)	3 (10.0)	2 (6.1)
ПАЦІЄНТИ ТЕАЕ, ЯКІ ПРИВОДИЛИ ДО ПРИПИНЕННЯ ЛІКУВАННЯ†	1 (3.1)	1 (3.2)‡	0	1 (3.3)	0
ПАЦІЄНТИ З СЕРІОЗНИМИ ТЕАЕ§	0	0	2 (6.5)	1 (3.3)	1 (3.0)

* ВИНИКАЄ У >5% ВСІХ ВИБІРКИ ПАЦІЄНТІВ

† ТЕАЕ, ЯКІ ПРИВОДИЛИ ДО ПРИПИНЕННЯ ЛІКУВАННЯ, НЕ БУЛИ ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКУВАННЯМ, ЯКЩО НЕ ВКАЗАНО ІНШЕ

‡ ГОЛОВНИЙ БІЛЬ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З ЛІКУВАННЯМ

§ ЖОДНЕ ІЗ СЕРІОЗНИХ ТЕАЕ НЕ БУЛО ПОВ'ЯЗАНЕ З ЛІКУВАННЯМ

Фіг. 59

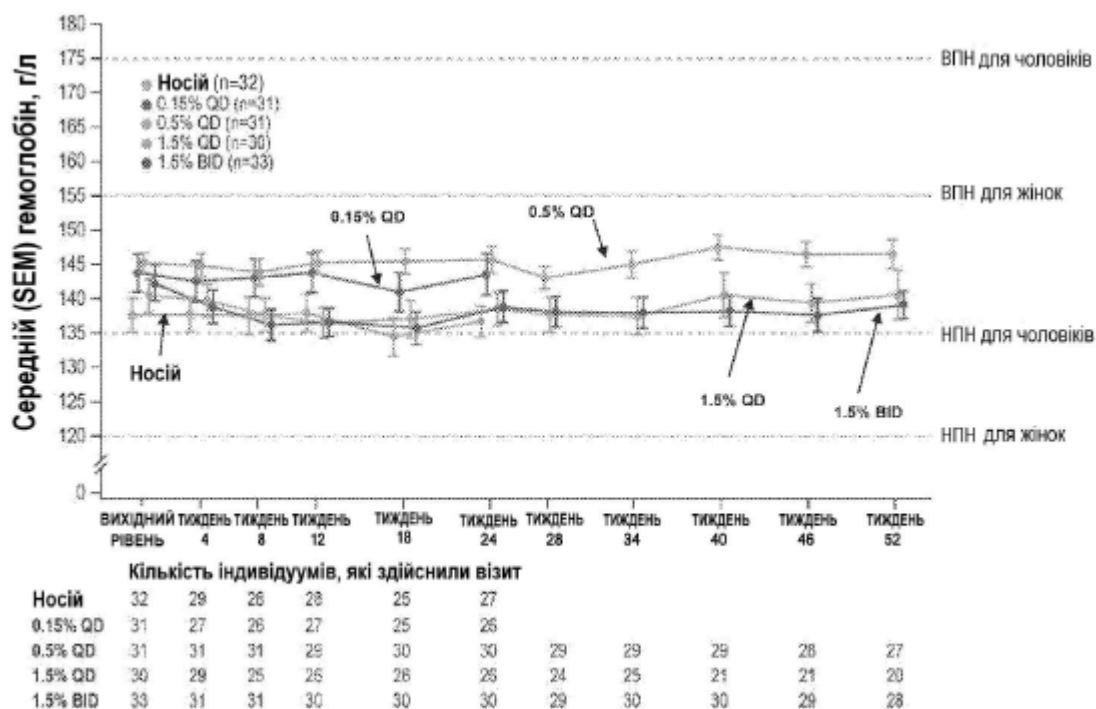


Fig. 60

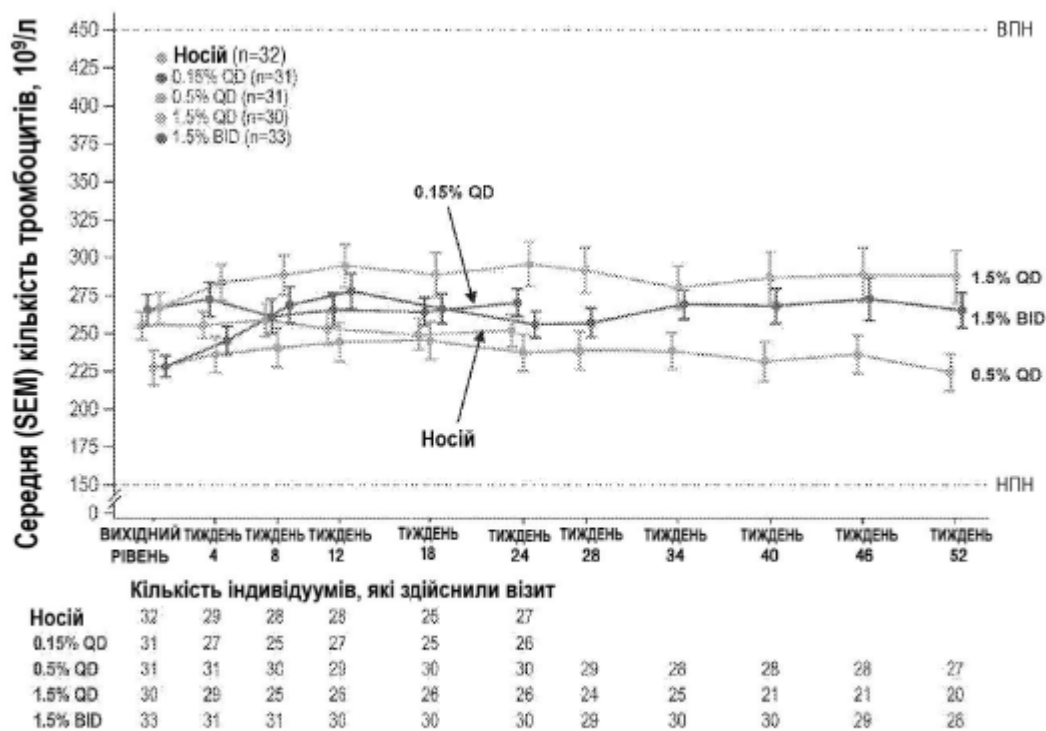
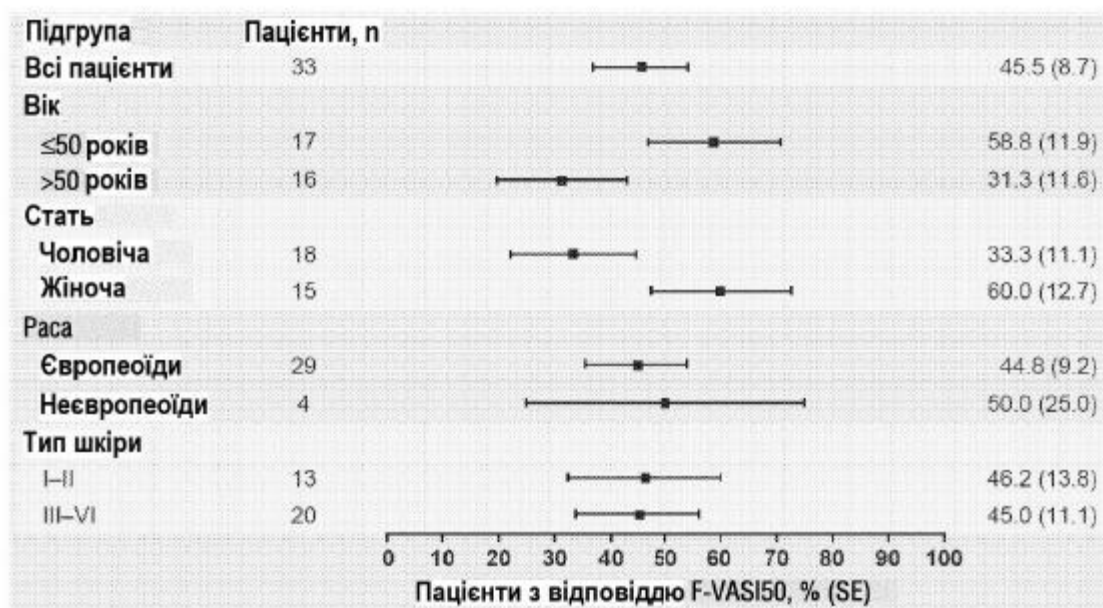
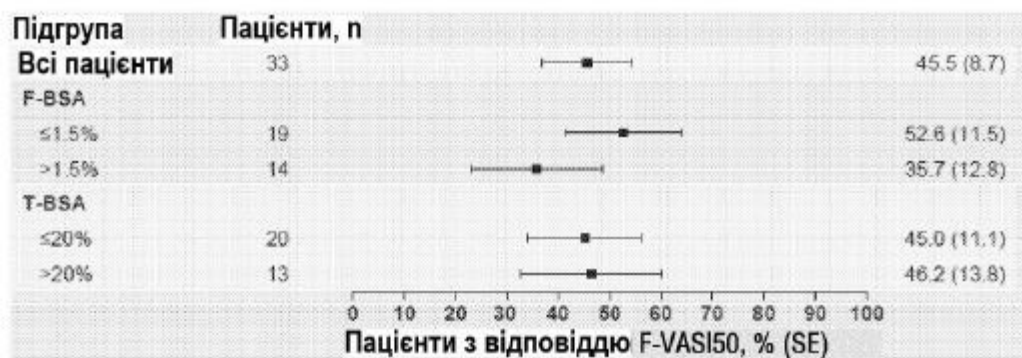


Fig. 61



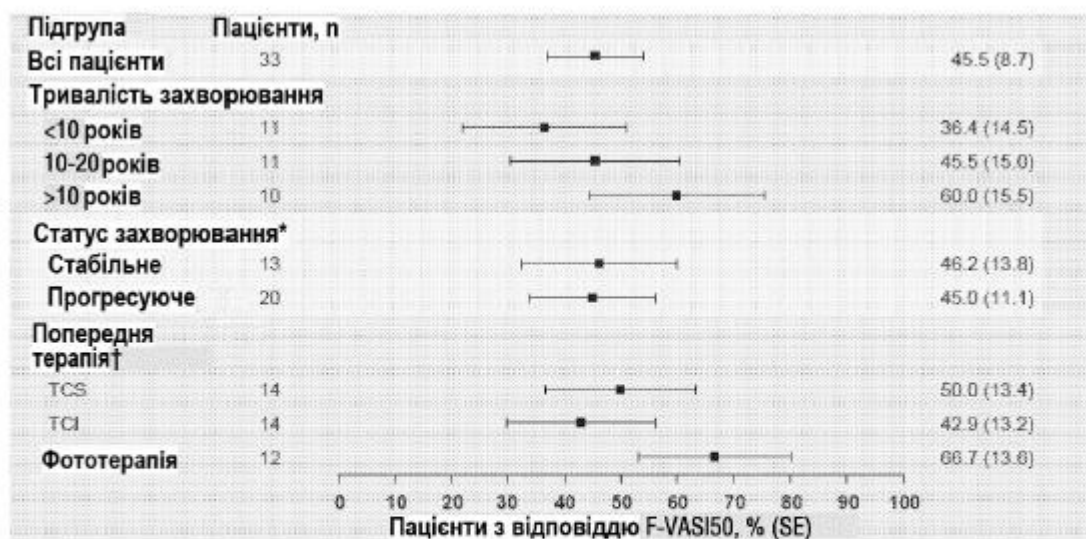
F-VASI50, 50% покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя; SE, стандартна помилка

Фіг. 62



BID, двічі на добу; F-BSA, площа поверхні обличчя; F-VASI50, 50% покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя; SE, стандартна помилка; T-BSA, загальна площа поверхні тіла

Фіг. 63



F-VASI50, 50% покращення Індексу поширеності вітиліго обличчя; SE, стандартна похибка; TCI, топічні інгібітори кальціневрину; TCS, топічні кортикостероїди.

*Визначення стабільності захворювання базувалося на рішенні дослідника.

†Пацієнти могли використовувати ≥ 1 попереднього способу терапії.

Фіг. 64