



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-138069- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 10:49:24

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 123

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
COMPOSICIONES Y METODOS PARA EL TRATAMEINTO DE LA MIELOFIBROSIS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
TARGEEN, INC.

DOMICILIO _____
BRIDGEWATER, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

le radicación



No. 13-138069- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 10:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/059643	Fecha 2011/11/07
Publicación Internacional No.		WO 2012/061833 A1	Fecha 2012/05/10
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIELOFIBROSIS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/048, A61K 031/497, A61P 007/000			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
TARGEGEN, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Bridgewater	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		New Jersey	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	Estados Unidos de América
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. JAYAN		Arvind	Británico
2. CACACE		Janice	Estadounidense
3. TEFFERI		Ayalew	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. Estados Unidos de América		California	La Jolla
2. Estados Unidos de América		Florida	Miami
3. Estados Unidos de América		Minnesota	Rochester
DIRECCIÓN			
7509 Draper Avenue, Apt. 303, La Jolla, California 92037, Estados Unidos de América			
527 NE 57th Street, Miami, Florida 33137, Estados Unidos de América			
Hematology, Mayo Clinic, 200 First Street S.w., Rochester, Minnesota 55905, Estados Unidos de América			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

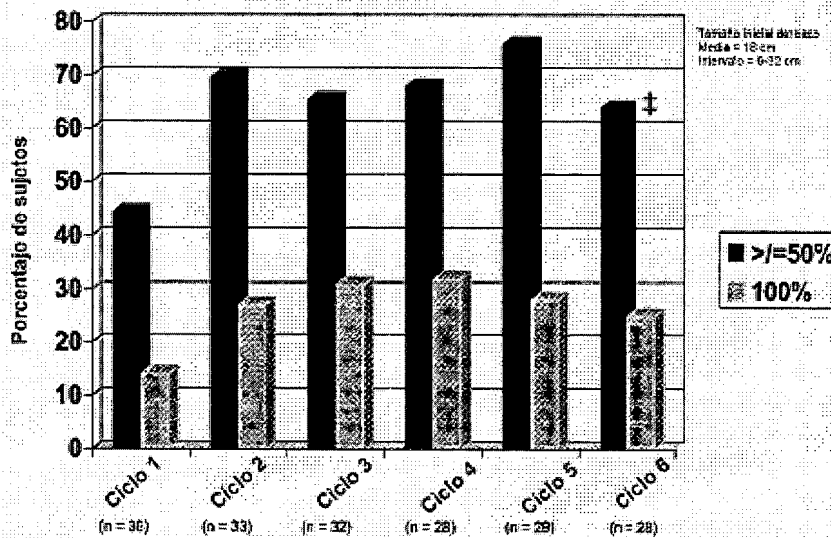
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia		IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
DIRECCIÓN Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com	
CIUDAD BOGOTA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
PAÍS COLOMBIA					
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN U.S.A.		CÓDIGO PAÍS US		(31) NÚMERO 61/410,924	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/11/07
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS				
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.					
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES				
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.					
13	REDUCCIÓN DE TASAS				
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.					
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐					
Universidades públicas o privadas ☐					
Entidades sin ánimo de lucro ☐					
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos					
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO				
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.					
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		No. 13-0051592		Fecha: 2013/05/28
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL				
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>					
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ			Firma <i>Luz Clemencia De Paez</i> <i>TPA23555-ASJ</i>		
C.C 35.456.344 de Usaqué			Tarjeta Profesional 23.555		

7

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>72</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>69</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>25</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación correspondiente a la inscripción del cambio de dirección del solicitante TARGEEN, INC.	Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente prueba la cesión de los inventores Arvind JAYAN y Janice CACACE al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

FIGURA CARACTERISTICA

Figura 1 Disminución de tamaño de bazo palpable por ciclo en pacientes (N = 37) tratados con 680 mg/día* de TG101348



*Dosis de partida. Dosis (mg/día) del ciclo 1, 520-800; de los ciclos 2-6, 390-680 mg/día. Aumento de 22-47% en 3 sujetos con crónicamente del tamaño durante ~2-3 semanas inmediatamente antes de la medición.

WO 2012/061833 A1



- (51) International Patent Classification:
A61K 31/497 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/059643

(22) International Filing Date:
7 November 2011 (07.11.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/410,924 7 November 2010 (07.11.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
TARGEEN, INC. [US/US]; 9380 Judicial Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors; and

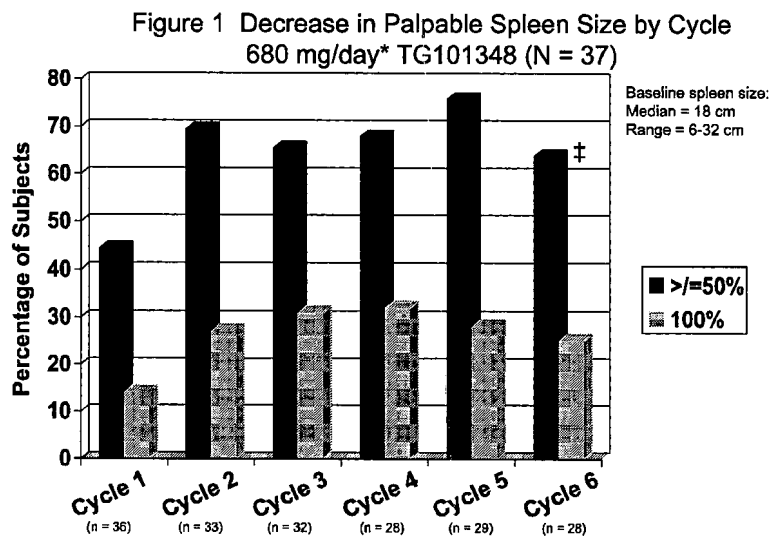
(75) Inventors/Applicants (for US only): JAYAN, Arvind [GB/US]; 7509 Draper Avenue, Apt. 303, La Jolla, CA 92037 (US). CACACE, Janice [US/US]; 527 NE 57th Street, Miami, FL 33137 (US). TEFFERI, Ayalew [US/US]; Hematology, Mayo Clinic, 200 First Street S.w., Rochester, MN 55905 (US).

(74) Agents: ZHOU, Jie et al.; Morrison & Foerster LLP, 755 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1018 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING MYELOFIBROSIS



*Starting dose. Doses (mg/day) Cycle 1, 520-800; Cycles 2-6, 360-680 mg/day.
‡22-47% increase in 3 subjects with drug held for ~2-3 weeks immediately prior to measurement.

(57) Abstract: Provided herein are compositions and methods for treating myelofibrosis in a subject. The methods comprise administering to the subject an effective amount of compound which is which is N-tert-butyl-3-[(5-methyl-2-{ [4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzenesulfonamide or a pharmaceutical salt thereof or a hydrate thereof.

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIELOFIBROSIS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos N° de Serie 61/410,924, presentada el 7 de Noviembre del 2010, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

[0002] En el presente documento se proporcionan composiciones y métodos para el tratamiento de la mielofibrosis. Las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento se refieren al tratamiento de la mielofibrosis con compuestos que inhiben JAK2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

ANTECEDENTES

[0003] La mielofibrosis ("MF") es una enfermedad poco habitual que afecta principalmente a personas de edad avanzada. La MF es un neoplasma mieloproliferativo ("NMP") *BCR-ABL1* negativo que se presenta *de novo* (primario) o puede ir precedido de por policitemia vera ("PV") o trombocitemia esencial ("TE"). Las características clínicas incluyen anemia progresiva, esplenomegalia marcada, síntomas constitucionales (por ejemplo fatiga, diaforesis nocturna, dolos óseo, prurito y tos) y pérdida de peso (Tefferi A, N Engl J Med 342: 1255-1265, 2000). La supervivencia media varía de menos de 2 años a más de 15 años basándose en factores de pronóstico actualmente identificados (Cervantes F *et al.*, Blood 113: 2895-2901, 2009; Hussein K *et al.* Blood 115: 496-499, 2010; Patnaik MM *et al.*, Eur J Haematol 84: 105-108, 2010). Se han descrito mutaciones que implican a *JAK2* (James C *et al.*, Nature 434: 1144-1148, 2005; Scott LM *et al.*, N Engl J Med 356: 459-468, 2007), a *MPL* (Pikman Y *et al.*, PLoS Med 3:e270, 2006), a *TET2* (Delhommeau F *et al.*, N Engl J Med 360: 2289-2301, 2009), a *ASXL1* (Carbuccia N *et al.*, Leukemia 23: 2183-2186, 2009), a *IDH1/IDH2* (Green A *et al.*, N Engl J Med 362: 369-370, 2010; Tefferi A *et al.*, Leukemia 24: 1302-1309, 2010), a *CBL* (Grand FH *et al.*, Blood 113: 6182-6192, 2009), a *IKZF1* (Jager R *et al.*, Leukemia 24: 1290-1298, 2010), a *LNK* (Oh ST *et al.*, Blood 116: 988-992, 2010), o a *EZH2* (Ernst T *et al.*, Nat Genet 42: 722-726) en pacientes con NMP, incluyendo a pacientes con MF. Algunas mutaciones se producen a una alta frecuencia en la MF (por ejemplo mutaciones en *JAK2* en ~50% pacientes) y bien indirecta (por ejemplo mutaciones en *JAK2* o *MPL*) o indirectamente (por ejemplo mutaciones en *LNK* o *CBL*) inducen la hiperactivación de JAK-STAT.

[0004] Los tratamientos actualmente disponibles no son eficaces en la inversión del proceso de la MF, sea una enfermedad primaria o secundaria. Hasta ahora, la única posibilidad de curar la enfermedad es el trasplante de médula ósea. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no son candidatos idóneos para el trasplante de médula ósea debido a su edad media avanzada en el momento del diagnóstico, y en los que la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el trasplante tienden a ser elevadas. Por tanto, las opciones de tratamiento de la MF son actualmente inadecuadas para satisfacer las necesidades de todos los pacientes. Las principales opciones de intervención activa incluyen terapia citorreductora, por ejemplo, con hidroxiurea, el tratamiento de la anemia con andrógenos, eritropoyetina y esplenectomía. No se ha demostrado que estas opciones mejoren la supervivencia y en gran medida se han observado como paliativas (Cervantes F., Myelofibrosis: Biology and treatment options, European Journal of Haematology, 2007, 79 (suppl.68) 13-17). Por lo tanto existe una necesidad de proporcionar opciones de terapia adicionales para pacientes con MF.

COMPENDIO DE LA INVENCION

[0005] En el presente documento se proporcionan cápsulas adecuadas para administración oral. En algunas realizaciones, la cápsula comprende una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) una celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato sódico en donde la mezcla está incluida en la cápsula.

[0006] En algunas realizaciones, la cápsula contiene aproximadamente de 10 mg a aproximadamente 680 mg del compuesto, en donde el peso especificado es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la cápsula contiene aproximadamente de 10 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto. En algunas realizaciones, la cápsula contiene aproximadamente cualquiera de 10 mg, 40 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, o 600 mg del compuesto. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto a la celulosa microcristalina en la cápsula es entre aproximadamente 1:1,5 a 1:15, en donde el peso para el compuesto en la proporción en peso es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto al estearil fumarato sódico en la cápsula es entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1, y en donde el peso para el compuesto en la proporción en peso es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es una combinación de celulosa

microcristalina al 98% y dióxido de silicio coloidal al 2%.

[0007] En el presente documento también se proporcionan formas de dosificación unitarias que comprenden una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) una celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, las formas de dosificación unitarias son para el tratamiento de la mielofibrosis tal como el tratamiento de la mielofibrosis según un método descrito en el presente documento.

[0008] En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria comprende una mezcla de (i) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 680 mg (o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg) de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, en donde el peso especificado es el peso del resto como base libre del compuesto, (ii) una celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria está en forma de una cápsula, y la mezcla está incluida en la cápsula. En algunas realizaciones, el compuesto en la mezcla es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, en donde el peso especificado es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la mezcla comprende (i) aproximadamente 10 mg (o aproximadamente cualquiera de 40 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg) del compuesto, (ii) una celulosa microcristalina, y (iii) estearil fumarato sódico, en donde el peso especificado es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto es diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto a celulosa microcristalina en la cápsula es entre aproximadamente 1:1,5 a 1:15, en donde el peso para el compuesto en la proporción en peso es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones la proporción en peso del compuesto con respecto al estearil fumarato sódico en la cápsula es entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1, y en donde el peso para el compuesto en la proporción en peso es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es una combinación de celulosa microcristalina al 98% y dióxido de silicio coloidal al 2%.

[0009] En algunas realizaciones, el estearil fumarato sódico es aproximadamente el 1% p/p del peso del relleno de la cápsula. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con

respecto a la celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada es de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 10:90 (por ejemplo, de aproximadamente 40:60 o de aproximadamente 1:1.5, o de aproximadamente 10:90 o de aproximadamente 1:9).

[0010] En algunas realizaciones, el compuesto es de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria o cápsula contiene una mezcla de aproximadamente 12 mg de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato, aproximadamente 122 mg de celulosa microcristalina silicificada y aproximadamente 1 mg de estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria o cápsula contiene una mezcla de aproximadamente 47 mg de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato, aproximadamente 448 mg de celulosa microcristalina silicificada y aproximadamente 5 mg de estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria o cápsula contiene una mezcla de aproximadamente 117 mg de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria o cápsula contiene una mezcla de aproximadamente 235 mg de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato, aproximadamente 357 mg de celulosa microcristalina silicificada, y aproximadamente 6,00 mg de estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de gelatina dura.

[0011] En el presente documento también se proporcionan métodos de preparación de un producto farmacológico en cápsulas que comprende a) combinar un lubricante con un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo para generar gránulos y b) mezclar los gránulos de a) con un excipiente. En algunas realizaciones, el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, el excipiente es celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada. En algunas realizaciones, el estearil fumarato sódico es aproximadamente el 1% p/p del peso del relleno de la cápsula. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto a la celulosa microcristalina silicificada es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:9. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto a la celulosa microcristalina silicificada es de aproximadamente 1:1,5. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto a la celulosa microcristalina silicificada es de aproximadamente 1:9. En

algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de gelatina dura.

[0012] En el presente documento también se proporcionan métodos de tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, que comprende administrar, por vía oral, un compuesto que es *N-terc-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, y en donde el compuesto está en una mezcla de (i) el compuesto, (ii) un excipiente (por ejemplo, una celulosa microcristalina), y (iii) un lubricante (por ejemplo estearil fumarato sódico). Cualquiera de las formas de dosificación unitaria o cápsulas descritas en el presente documento pueden usarse. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto que comprende administrar, por vía oral, un compuesto que es *N-terc-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo y en donde el compuesto está en una cápsula que contiene una mezcla de (i) el compuesto, (ii) una celulosa microcristalina (por ejemplo celulosa microcristalina silicificada (iii) estearil fumarato sódico.

[0013] En el presente documento también se proporcionan métodos de tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, en donde el sujeto es negativo para la mutación de valina por fenilalanina en la posición 617 de la Janus Quinasa 2 (JAK2) humana o negativo para la mutación correspondiente a la mutación de la valina por fenilalanina en la posición 617 de la JAK2 humana.

[0014] En el presente documento también se proporcionan métodos de tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, en donde el sujeto ha recibido previamente otra terapia para la mielofibrosis. En algunas realizaciones, la terapia previa es un tratamiento con un inhibidor de JAK2 que no es *N-terc-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, la terapia previa comprende la administración de INCB018424 (ruxolitinib). En algunas realizaciones, el sujeto es insensible a la terapia previa. En algunas realizaciones, la terapia previa es un tratamiento con *N-terc-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida* o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, la terapia previa se ha suprimido por indicación de niveles elevados de amilasa, lipasa, aspartato aminotransferasa (“AST”), alanina aminotransferasa (“ALT”), y/o creatinina. En algunas realizaciones, la terapia previa se ha suprimido por indicación de una afección hematológica seleccionada del grupo que consiste en anemia, trombocitopenia y neutropenia.

[0015] En el presente documento también se proporcionan métodos de mejora de la celularidad de la médula ósea o fibrosis de la médula ósea asociada con mielofibrosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

[0016] En el presente documento también se proporcionan métodos de mejora del prurito asociado con la mielofibrosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

[0017] En el presente documento también se proporcionan métodos de tratamiento de control de la mielofibrosis en un sujeto, que comprende (a) administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo; (b) controlar un parámetro no hematológico seleccionado del grupo que consiste en nivel de amilasa, nivel de lipasa, nivel de aspartato aminotransferasa (AST), nivel de alanina aminotransferasa (ALT) y nivel de creatinina en un sujeto y (c) determinar si el sujeto debe continuar o suprimir el tratamiento. En el presente documento también se proporcionan métodos de tratamiento de control de la mielofibrosis en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, y suprimir el tratamiento por indicación de niveles elevados de una o más enzimas o moléculas seleccionadas del grupo que consiste en amilasa, lipasa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y creatinina en el suero del sujeto sin reducción previa de la dosis. En algunas realizaciones, uno o más de los niveles elevados son acontecimientos de Grado 4.

[0018] En el presente documento también se proporcionan métodos para el control de un tratamiento de mielofibrosis en un sujeto, que comprende (a) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-

iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo; (b) controlar un parámetro hematológico seleccionado del grupo que consiste en anemia, trombocitopenia, y neutropenia en el suero del sujeto y (c) determinar si el sujeto debe continuar o suprimir el tratamiento. En el presente documento también se proporcionan métodos para el control del tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo y suprimir el tratamiento por indicación de una o más afecciones hematológicas seleccionadas el grupo que consiste en anemia, trombocitopenia y neutropenia sin reducción previa de la dosis. En algunas realizaciones, una o más afecciones hematológicas son acontecimientos de grado 4.

[0019] En algunas realizaciones de los métodos de control del tratamiento proporcionados en el presente documento, los métodos comprenden adicionalmente administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo después de que el sujeto haya suprimido el tratamiento durante al menos 2 semanas. En algunas realizaciones, el sujeto ha suprimido el tratamiento durante al menos 3 semanas. En algunas realizaciones, el sujeto ha suprimido el tratamiento durante al menos 4 semanas. En algunas realizaciones, el tratamiento se ha suprimido sin reducción previa de la dosis.

[0020] En algunas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto humano a una dosis de aproximadamente 240 mg al día a aproximadamente 680 mg al día, y en donde el peso especificado es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 300 mg al día a aproximadamente 500 mg al día (por ejemplo, de aproximadamente 300 mg al día a aproximadamente 400 mg al día, o de aproximadamente 400 mg al día a aproximadamente 500 mg al día), y en donde el peso especificado es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente cualquiera de 240 mg al día, 250 mg al día, 300 mg al día, 350 mg al día, 400 mg al día, 450 mg al día, 500 mg al día, 550 mg al día, 600 mg al día, 650 mg al día, o 680 mg al día, y en donde el peso especificado es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto se administra diariamente y/o por vía oral. En algunas realizaciones, el compuesto se administra durante un periodo de al menos 1 ciclo, al menos 2 ciclos, al menos 3 ciclos, al menos 4 ciclos, al menos 5 ciclos, o al

menos 6 ciclos (*por ejemplo*, al menos 7 ciclos, al menos 8 ciclos, al menos 9 ciclos, al menos 10 ciclos, al menos 11 ciclos, al menos 12 ciclos, al menos 15 ciclos, al menos 18 ciclos, o al menos 24 ciclos) de un ciclo de tratamiento de 28 días. En algunas realizaciones, el compuesto está en una cápsula y se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el compuesto está en una forma de dosificación unitaria. Cualquiera de las cápsulas o formas de dosificación unitaria descritas en el presente documento pueden administrarse. En algunas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, el compuesto está en una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) una celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto a la celulosa microcristalina en la mezcla es entre aproximadamente 1:1,5 a 1:15, y en donde el peso para el compuesto es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto al estearil fumarato sódico en la mezcla es entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1, y en donde el peso para el compuesto es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto es diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

[0021] En algunas realizaciones de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto padece mielofibrosis primaria. En algunas realizaciones de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto padece mielofibrosis posterior a policitemia vera. En algunas realizaciones de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto padece mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial. En algunas realizaciones, el sujeto padece mielofibrosis de alto riesgo. En algunas realizaciones, el sujeto padece mielofibrosis de riesgo intermedio (tal como nivel 2 de riesgo intermedio). En algunas realizaciones de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto es positivo para la mutación de la valina por fenilalanina en la posición 617 de la Janus Quinasa 2 (JAK2) humana o positivo para la mutación correspondiente a la mutación de la valina por fenilalanina en la posición 617 de la JAK2 humana. En algunas realizaciones de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto es negativo para la mutación de la valina por fenilalanina en la posición 617 de la Janus Quinasa 2 (JAK2) humana o negativo para la mutación correspondiente a la mutación de la valina por fenilalanina en la posición 617 de la JAK2 humana. En algunas realizaciones de las

composiciones y métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto posee esplenomegalia palpable. En algunas realizaciones, el sujeto con mielofibrosis posee un bazo de al menos 5 cm por debajo del margen costal medido por palpación. En algunas realizaciones de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto es dependiente de transfusión. En algunas realizaciones de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto no es dependiente de transfusión.

[0022] En algunas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, después de la administración del compuesto a un sujeto humano, la C_{max} del compuesto se consigue en aproximadamente de 2 a aproximadamente 4 horas después de la dosis. En algunas realizaciones, después de la administración del compuesto a un sujeto humano, la semivida de eliminación del compuesto es de aproximadamente 16 a aproximadamente 34 horas. En algunas realizaciones, el ABC media del compuesto aumenta más que proporcionalmente con dosis en incremento que varían de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 800 mg al día. En algunas realizaciones, la acumulación del compuesto es de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 4,0 veces en estado de equilibrio estacionario cuando el compuesto se administra una vez al día. En algunas realizaciones, el compuesto está en una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto a la celulosa microcristalina en la mezcla es entre aproximadamente 1:1,5 a 1:15, y en donde el peso para el compuesto es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto al estearil fumarato sódico en la mezcla es entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1, y en donde el peso para el compuesto es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto es diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada.

[0023] En el presente documento también se proporcionan artículos de fabricación o kits que comprenden (a) una cualquiera de las cápsulas proporcionadas en el presente documento y (b) un prospecto de envase o una etiqueta que indica que la cápsula es útil para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto. En el presente documento también se proporcionan artículos de fabricación o kits que comprenden (a) una cualquiera de las formas de dosificación unitaria proporcionadas en el presente documento, y (b) un prospecto de envase o una etiqueta que indica que la cápsula es útil para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto. En algunas

realizaciones, se proporciona un artículo de fabricación o kit que comprende (a) una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato sódico y (b) un prospecto de envase o una etiqueta que indica que la mezcla es útil para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto.

[0024] En el presente documento también se proporcionan artículos de fabricación o kits que comprenden (a) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo y (b) un prospecto de envase o una etiqueta que indica que el compuesto puede usarse para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, en donde el sujeto es negativo para la mutación de la valina por fenilalanina en la posición 617 de la Janus Quinasa 2 (JAK2) humana o negativo para la mutación correspondiente a la mutación de la valina por fenilalanina en la posición 617 de la JAK2 humana.

[0025] En el presente documento también se proporcionan artículos de fabricación o kits que comprenden (a) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéutica del mismo o un hidrato del mismo y (b) un prospecto de envase o una etiqueta que indica que el compuesto puede usarse para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, en donde el sujeto ha recibido previamente otra terapia para la mielofibrosis. En algunas realizaciones, la terapia previa es un tratamiento con un inhibidor de JAK2 que no es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

[0026] En el presente documento también se proporcionan artículos de fabricación o kits que comprenden (a) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéutica del mismo o un hidrato del mismo y (b) un prospecto de envase o una etiqueta que indica que el compuesto puede usarse para mejorar la celularidad de la médula ósea y/o para la fibrosis de la médula ósea.

[0027] En el presente documento también se proporcionan artículos de fabricación o kits que comprenden (a) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéutica del mismo o un hidrato del mismo y (b) un prospecto de envase o una etiqueta que indica que el compuesto puede usarse para mejorar el prurito asociado con la mielofibrosis.

[0028] En el presente documento también se proporcionan artículos de fabricación o kits que

comprenden un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéutica del mismo o un hidrato del mismo y un prospecto de envase o una etiqueta que indica que el compuesto puede usarse para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, y que el sujeto debe suprimir el tratamiento por indicación de niveles elevados de una o más enzimas o moléculas seleccionadas del grupo que consiste en: amilasa, lipasa, aspartato, aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y creatinina en el suero del sujeto, y/o por indicación de una o más afecciones hematológicas seleccionadas del grupo que consiste en anemia, trombocitopenia y neutropenia. En algunas realizaciones, el prospecto de envase o la etiqueta indica adicionalmente que el compuesto puede suprimirse sin reducción previa de la dosis. En algunas realizaciones, uno o más de los niveles elevados de las enzimas o moléculas son acontecimientos de Grado 4. En algunas realizaciones, una o más de las afecciones hematológicas son acontecimientos de Grado 4.

[0029] En algunas realizaciones, el prospecto de envase o la etiqueta está en una posición que es visible a los posibles compradores. En algunas realizaciones, el compuesto está en una forma de dosificación unitaria o en forma de cápsula.

[0030] En algunas realizaciones, el prospecto de envase o la etiqueta indica que, después de la administración de la mezcla al sujeto humano, la C_{max} del compuesto se consigue en aproximadamente de 2 a aproximadamente 4 horas después de la dosis. En algunas realizaciones, el prospecto de envase o la etiqueta indica que, después de la administración del compuesto a un sujeto humano, la semivida de eliminación del compuesto es de aproximadamente 16 a aproximadamente 34 horas. En algunas realizaciones, el prospecto de envase o la etiqueta indica que el ABC media del compuesto aumenta más que proporcionalmente con dosis en aumento que varían de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 800 mg al día. En algunas realizaciones, el prospecto de envase o la etiqueta indica que la acumulación del compuesto es de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 4,0 veces en estado de equilibrio estacionario cuando el compuesto se administra una vez al día. En algunas realizaciones, el compuesto está en una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) una celulosa microcristalina, y (iii) estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto a la celulosa microcristalina en la mezcla es entre aproximadamente 1:1,5 a 1:15, y en donde el peso para el compuesto es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto al estearil fumarato sódico en la mezcla es

entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1, y en donde el peso para el compuesto es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto es diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada.

[0031] En algunas realizaciones, se proporciona el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, en el que el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en una mezcla de (i) el compuesto (ii) un excipiente (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) y (iii) un lubricante (por ejemplo, estearil fumarato sódico). En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el uso es según un método descrito en el presente documento.

[0032] En algunas realizaciones, se proporciona el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, en donde el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, en donde el sujeto es negativo para la mutación de la valina por fenilalanina en la posición 617 de la Janus Quinasa 2 (JAK2) humana o negativo para la mutación o negativo para la mutación correspondiente a la mutación de la valina por fenilalanina en la posición 617 de la JAK2 humana. En algunas realizaciones, se proporciona el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, en donde el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, en donde el sujeto ha recibido previamente otra terapia para la mielofibrosis. En algunas realizaciones, la terapia previa comprende un inhibidor de JAK2 que no es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el uso es según un método descrito en el presente documento.

[0033] En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, en donde el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en una

mezcla de (i) el compuesto, (ii) un excipiente (por ejemplo celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) y (iii) un lubricante (por ejemplo, estearil fumarato sódico). En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el tratamiento es según un método descrito en el presente documento.

[0034] En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, en el que el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, en donde el sujeto es negativo para la mutación de la valina por fenilalanina en la posición 617 de la Janus Quinasa 2 (JAK2) humana o negativo para la mutación correspondiente a la mutación de la valina por fenilalanina en la posición 617 de la JAK2 humana. En algunas realizaciones se proporciona un compuesto para el tratamiento de la mielofibrosis en un sujeto, en donde el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, en donde el sujeto ha recibido previamente otra terapia para la mielofibrosis. En algunas realizaciones, la terapia previa comprende un inhibidor de JAK2 que no es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el tratamiento es según un método descrito en el presente documento.

[0035] Debe entenderse que, una, alguna o todas, las propiedades de las diversas realizaciones descritas en el presente documento pueden combinarse para formar otras realizaciones de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento. Estos y otros aspectos de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento resultarán obvios para un experto en la técnica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0036] La Figura 1 muestra la disminución de tamaño de bazo palpable por ciclo para pacientes tratados con TG101348 a una dosis de 680 mg/día (dosis de partida) (N = 37). Las dosis del ciclo 1 fueron de 520-800 mg/día y las dosis de los ciclos 2-6 fueron de 360-680 mg/día. Para el ciclo 6 $\geq$ 50% de los sujetos, hubo un aumento del 22-47% en 3 sujetos con mantenimiento del fármaco durante ~2-3 semanas inmediatamente antes de la medición.

[0037] La Figura 2 muestra el recuento de leucocitos (WBC, White Blood Cell) en sujetos tratados con TG101348. El recuento inicial de WBC fue $> 11 \times 10^9/l$. Las dosis de seguimiento variaron de 360 a 680 mg/día. La última visita de seguimiento varió de 8 a 24 semanas (media de

24 semanas). “LNS” significa límite normal superior.

[0038] La Figura 3 muestra el recuento de plaquetas en sujetos tratados con TG101348. El recuento inicial de plaquetas fue $> 450 \times 10^9/l$. Las dosis de seguimiento variaron de 360 a 680 mg/día. La última visita de seguimiento varió de 12 a 24 semanas (media de 24 semanas). “LNS” significa límite normal superior.

[0039] La Figura 4 muestra los porcentajes de sujetos con síntomas constitucionales (fatiga, saciedad temprana, tos, diaforesis nocturna y prurito) empeorados, inalterados, mejorados o remitidos en sujetos tratados con TG101348. La última la visita varió de 4 a 24 semanas (media de 20 semanas). Los datos de esta figura reflejan variaciones de los síntomas presentes al inicio. Durante el estudio, 18 sujetos declararon la nueva aparición de ≥ 1 síntoma; en la última visita de seguimiento, se remitieron los síntomas de 12 sujetos de estos 18 sujetos. Los sujetos valoraron la gravedad en una escala de 1-10: 0 = ausente; 1-3 = leve; 4-7 = moderada; 8-10 = grave. Mejoría = de disminución a ausente o de leve o moderada desde una valoración inicial más grave.

[0040] La Figura 5 muestra los niveles de citocinas (IL-6, IL-8, IL-2 y TNF- α) en sujetos tratados con TG101348. Los valores mostrados son valores medios.

[0041] La Figura 6 muestra la variación en la carga alélica de V617F desde el inicio como una proporción de referencia en sujetos con un valor inicial $>20\%$ (N = 22) tratados con TG101348. La figura muestra el subconjunto de sujetos JAK2V617F positivos en la población global (N = 48). Las dosis de seguimiento fueron 360 a 680 mg/día. La última visita de seguimiento varió de 20 a 72 semanas (media de 24 semanas).

[0042] La Figura 7 muestra la celularidad inicial de la médula ósea (celularidad al 60%) y después 18 ciclos de tratamiento con TG101348 (celularidad del 5-10%) en un varón de 76 años con MFP V617F negativo. La dosis de partida fue de 30 mg/día y la dosis de seguimiento fue de 520 mg/día.

[0043] La Figura 8 muestra la fibrosis inicial de la médula ósea (3+) y después de 18 ciclos de tratamiento con TG101348 (0) en un varón de 56 años con MFP V617F negativo. La dosis de partida fue de 240 mg/día y la dosis de seguimiento fue de 440 mg/día.

[0044] La Figura 9 muestra diversas mediciones de un sujeto con MFP JAK2V617F positivo tratado con TG101348 (dosis de partida de 680 mg/día).

[0045] Las Figuras 10A-10G muestran la distribución de dosis de TG101348 al final de cada ciclo para sujetos que iniciaron una administración de dosis de 30 mg/día, 60 mg/día, 120 mg/día, 240 mg/día, 360 mg/día, 530 mg/día y 800 mg/día, respectivamente, (n = 25).

[0046] La Figura 11 muestra la distribución de dosis de TG101348 al final de cada ciclo para sujetos que iniciaron una administración de dosis de 680 mg/día (n = 34).

[0047] La Figura 12A muestra un gráfico de concentraciones plasmáticas medias de TG101348 frente al tiempo en una escala semilogarítmica (Ciclo 1, Día 1). La Figura 12B muestra un gráfico de concentraciones plasmáticas de TG101348 frente al tiempo en una escala semilogarítmica (Ciclo 1, Día 28).

[0048] La Figura 13 muestra la respuesta a la esplenomegalia con terapia con TG101348. Esta figura muestra la disminución de tamaño de bazo palpable desde el inicio por ciclo para sujetos en la cohorte de dosis tolerada máxima (n=37). Se muestra la proporción de sujetos con disminución $\geq 50\%$ y 100% de esplenomegalia palpable. Para sujetos que completaron 6 ciclos de tratamiento, el 90% poseía una reducción $\geq 25\%$ del tamaño de bazo palpable, el 66% poseía una reducción $\geq 50\%$ y en el 31% el bazo se hizo no palpable.

[0049] Las Figuras 14A-14C muestran los efectos de TG101348 sobre síntomas de mielofibrosis. (A): Proporción de sujetos en la cohorte de dosis tolerada máxima con remisión completa de saciedad temprana por ciclo desde una puntuación de síntomas inicial de “leve” (puntuación=1-3), “moderada” (puntuación=4-7) o “grave” (puntuación=8-10). Se evaluaron veintisiete (79%) y 19 (56%) pacientes para la mejora en cuanto a la saciedad temprana al final de 1 y 6 ciclos, respectivamente. Después de 2 ciclos de tratamiento, el 56% declaró remisión completa de este síntoma con beneficio duradero. (B): Proporción de sujetos en la cohorte de dosis tolerada máxima con remisión completa de fatiga por ciclo desde una puntuación de síntomas inicial de “leve” (puntuación=1-3) o mejora o remisión completa de fatiga desde una puntuación inicial de “moderada” (puntuación=4-7) o “grave” (puntuación=8-10). Se evaluaron veinticuatro (71%) y 16 (47%) pacientes para la mejora en cuanto a la fatiga al final de 1 y 6 ciclos, respectivamente. Después de 6 ciclos, el 63% declaró mejora y el 25% tuvo una remisión completa de este síntoma. (C): Proporción de sujetos en la cohorte de dosis tolerada máxima con remisión completa de diaforesis nocturna por ciclo desde una puntuación de síntomas inicial de “leve” (puntuación=1-3), “moderada” (puntuación=4-7) o “grave” (puntuación=8-10). Se evaluaron catorce (40%) y 9 (26%) pacientes para la mejora en cuanto a la diaforesis nocturna al final de 1 y 6 ciclos, respectivamente. Después de 1 ciclo, el 64% de los sujetos tuvo una remisión completa de este síntoma; después de 6 ciclos, esta proporción había aumentado al 89%.

[0050] La Figura 15 muestra la respuesta de la leucocitosis a la terapia con TG101348. Las variaciones en el recuento de leucocitos (WBC) después de 6 ciclos para sujetos con leucocitosis que participaron en el estudio (recuento WBC $> 11 \times 10^9/l$). Después de 6 ciclos, 16 sujetos a través de dosis (57%) y 13 sujetos en la cohorte de dosis tolerada máxima, DTM, (72%) consiguieron un recuento de WBC normal con beneficio duradero.

[0051] Las Figuras 16A-16D muestran el efecto de la terapia con TG101348 sobre la carga

alélica de JAK2V617F. El diagrama de caja representa datos de carga alélica de JAK2V617F para todos los sujetos positivos a mutaciones (n=51; figuras A y B) y para el subgrupo con una carga alélica inicial >20% (n=23; figuras 16C y 16D). El eje y representa la carga alélica de JAK2V617F de 1,0 (100%) a 0,0 (0%). Para los dos grupos, se muestra la variación de la carga alélica de JAK2V617F por ciclo de tratamiento (hasta el final del ciclo 12; es decir C13D1) en comparación con el inicio previo al estudio (figuras 16A y 16C); la variación al final del ciclo 6 (es decir C7D1) y ciclo 12 se muestra en las figuras 16B y 16D. Al final del ciclo 6 se observó una disminución significativa en la carga alélica de JAK2V617F en comparación con el inicio previo al estudio para el grupo positivo a la mutación (figura 16B; p=0,04) y para el subgrupo con una carga alélica inicial > 20% (figura 16D; p=0,002); se observó una disminución similar significativa al final del ciclo 12 para el primer grupo (figura 16B; p=0,01) y último grupo (figura 16D; p=0,002). Para realizar comparaciones se utilizó el ensayo de rangos con signos de muestras relacionadas de Wilcoxon para comparar la carga alélica media de JAK2V617F.

[0052] La Figura 17 muestra variaciones absolutas en los niveles de citocinas proinflamatorias desde el inicio al ciclo 6: IL-6 (A), TNF- α (B), IL-8 (C) e IL-2 (D). Para un sujeto (101-039), en las figuras 17A y 17D se omiten las diferencias absolutas en IL-6 (-4719 pg/ml) e IL-2 (-1827 pg/ml), respectivamente, porque desvirtúan la presentación de datos de otros sujetos.

[0053] La Figura 18 muestra un gráfico de concentraciones plasmáticas medias de TG101348 frente al tiempo en un gráfico lineal después de dosis diarias por vía oral (Ciclo 1; Día 28).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Definiciones

[0054] Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" se refiere a un planteamiento para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: disminución de síntomas resultantes de la enfermedad, aumento de la calidad de vida de los pacientes que padecen la enfermedad, disminución de la dosis de otras medicaciones necesarias para tratar la enfermedad, retraso del avance de la enfermedad y/o prolongación de la supervivencia de los individuos. En algunas realizaciones, para el tratamiento de la mielofibrosis, los resultados clínicos beneficiosos incluyen uno o más de reducción de esplenomegalia, mejora de los síntomas constitucionales (tales como saciedad temprana, fatiga, diaforesis nocturna, tos y prurito), reducción de leucocitosis, reducción de trombocitosis, disminución de la carga alélica de JAK2V617F, reducción de la fibrosis de la médula ósea y/o reducción de la celularidad de la

médula ósea.

[0055] Como se usa en el presente documento “retrasar el desarrollo de una enfermedad” significa aplazar, detener, reducir, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad (tal como mielofibrosis) o síntomas de la enfermedad, y puede incluir “supervivencia libre de avance”. Este retraso puede ser de diversas duraciones de tiempo, dependiendo del historial de la enfermedad y/o del individuo que vaya a tratarse. Como resulta obvio para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, incluir prevención, en cuanto a que el individuo no desarrolla la enfermedad.

[0056] Como se usa en el presente documento, una “dosificación eficaz” o “cantidad eficaz” de fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados. Para el uso profiláctico, los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, por ejemplo, uno o más resultados tales como la eliminación o la reducción del riesgo, disminución de la gravedad, o retraso de la aparición de la enfermedad, incluyendo síntomas bioquímicos, histológicos y/o conductuales de la enfermedad, sus complicaciones y fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. Para el uso terapéutico, los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, por ejemplo, uno o más resultados clínicos tales como disminución de uno o más de los síntomas y afecciones patológicas resultantes de o asociadas con la enfermedad, aumentar la calidad de vida de las personas que padecen la enfermedad, disminuir la dosis de otras medicaciones necesarias para tratar la enfermedad, potenciar el efecto de otra medicación tal como mediante direccionamiento, retrasar el avance de la enfermedad y/o prolongar la supervivencia. En el caso de la mielofibrosis, una cantidad eficaz de un fármaco puede tener el efecto en la reducción de uno o más de esplenomegalia, mejoría de síntomas constitucionales (tales como, saciedad temprana, fatiga, diaforesis nocturna, tos y prurito), reducir la leucocitosis, reducir la trombocitosis, disminuir la carga alélica de JAK2V617F, reducir la fibrosis de la médula ósea y/o reducir la celularidad de la médula ósea. Una dosis eficaz puede administrarse en una o más administraciones. Una dosis eficaz del fármaco, compuesto o composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, una cantidad suficiente para conseguir un tratamiento profiláctico o terapéutico bien directa o indirectamente. Como se entiende en el contexto clínico, una dosificación eficaz de un fármaco, compuesto o composición farmacéutica puede conseguirse o no junto con otro fármaco, compuesto o composición farmacéutica. Por tanto, una “dosificación eficaz” puede considerarse en el contexto de administrar uno o más agentes terapéuticos, y un solo agente puede considerarse para proporcionarse en una cantidad eficaz si, junto con uno o más de otros agentes, puede conseguirse o se consigue un resultado deseable.

[0057] Como se usa en el presente documento, “mejora” de la celularidad de la médula ósea o de la fibrosis de la médula ósea se refiere a reducir el nivel de celularidad de la médula ósea o de la fibrosis de la médula ósea en un sujeto en comparación con el nivel de celularidad de la médula ósea o fibrosis de la médula ósea antes de comenzar el tratamiento con el compuesto proporcionado en el presente documento. La reducción de la celularidad de la médula ósea o fibrosis de la médula ósea puede ser al menos del 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 %.

[0058] Como se usa en el presente documento, “junto con” se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento. Como tal, “junto con” puede referirse a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento al individuo.

[0059] Como se usa en el presente documento un “paciente” o un “sujeto” se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano, un perro, un caballo, una vaca o un gato, *etc.*

[0060] La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y puede administrarse a un sujeto.

[0061] Como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos descritos en el presente documento en donde el precursor se modifica constituyendo sales de ácidos o de bases de los mismos.

[0062] Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular, “uno”, “un”, “una”, “el” y “la”, incluyen referencias en plural salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

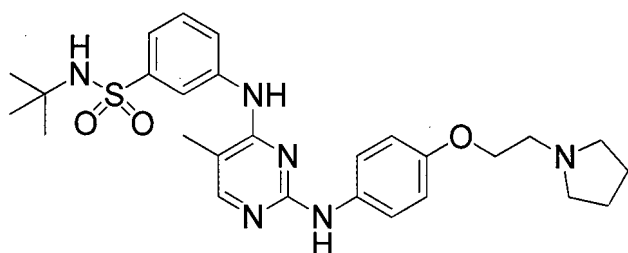
[0063] La referencia “aproximadamente” de un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que de por sí se refieren a este valor o parámetro. Por ejemplo, la descripción referente a “aproximadamente X” incluye la descripción de “X”.

[0064] Se entiende que los aspectos y las variaciones de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento pueden incluir “que consiste” y/o “que consiste esencialmente de” aspectos y variaciones.

II. Compuestos y composiciones farmacéuticas

[0065] En el presente documento se proporciona un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, y un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable. El compuesto y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden usarse para tratar o retrasar el desarrollo de la mielofibrosis en un sujeto. El compuesto *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida tiene la siguiente estructura química:



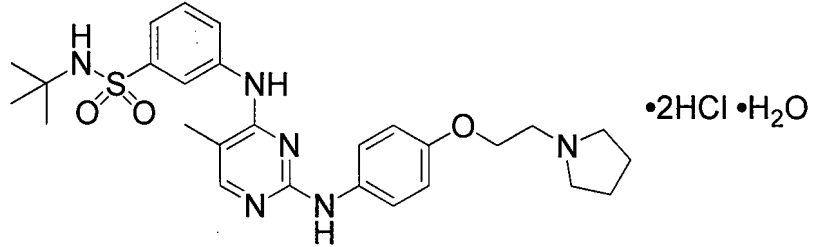
[0066] El compuesto proporcionado en el presente documento puede formularse en composiciones terapéuticas como formas naturales o salinas. Las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de bases (formadas con grupos carboxílicos libres y otros grupos aniónicos) que pueden derivar de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, hidróxido férrico y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino-etanol, histidina, procarina y similares. Dichas sales también pueden formarse como sales de adición de ácidos con cualquiera de los grupos catiónicos libres y se formarán generalmente con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido mandélico y similares.

[0067] Las sales de los compuestos proporcionadas en el presente documento pueden incluir sales de amina formadas por la protonación de un grupo amino con ácido inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Las sales de los compuestos proporcionadas en el presente documento también pueden incluir sales de amina formadas por la protonación de un grupo amino con ácidos orgánicos adecuados, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido metanosulfónico y similares. Son excipientes adicionales que se contemplan para su uso en la realización práctica de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento los disponibles para los expertos habituales en la técnica, por ejemplo, los encontrados en la Farmacopea de los Estados Unidos Vol. XXII y en el Formulario Nacional Vol. XVII, de la Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, Inc., Rockville, Md. (1989) cuyos contenidos importantes se incorporan en el presente documento por referencia.

[0068] Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden incluir polimorfos. El compuesto descrito en el presente documento puede estar en formas alternativas. Por ejemplo, el compuesto descrito en el presente documento puede incluir una forma de hidrato. Como se usa en el presente documento, “hidrato” se refiere a un compuesto proporcionado en el presente documento que está asociado con agua en forma molecular, es decir, en el que el enlace H-OH no está escindido y puede representarse, por ejemplo, mediante la fórmula $R \cdot H_2O$, en donde R es un compuesto proporcionado en el presente documento. Un compuesto determinado puede formar más de un hidrato incluyendo, por ejemplo, monohidratos ($R \cdot H_2O$) o polihidratos ($R \cdot nH_2O$ en donde n es un número entero mayor de 1) incluyendo, por ejemplo, dihidratos ($R \cdot 2H_2O$), trihidratos ($R \cdot 3H_2O$) y similares o hidratos fraccionales tales como, por ejemplo, $R \cdot n/2H_2O$, $R \cdot n/3H_2O$, $R \cdot n/4H_2O$ o similares en donde n es un número entero.

[0069] Los compuestos descritos en el presente documento también pueden incluir formas de hidrato de sales de ácido. Como se usa en el presente documento, “hidrato de sales de ácido” se refiere a un complejo que puede formarse a través de la asociación de un compuesto que tiene uno o más restos básicos con al menos un compuesto que tiene uno o más restos ácidos o a través de la asociación de un compuesto que tiene uno o más restos ácidos con al menos un compuesto que tiene uno o más restos básicos, estando adicionalmente dicho complejo asociado con moléculas de agua para así formar un hidrato, en donde dicho hidrato es como se ha definido previamente y R representa el complejo del presente documento descrito anteriormente.

[0070] En algunas realizaciones, el compuesto es diclorhidrato de *N*-terc-butil-3-[(5-metil-2-[[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato y tiene la siguiente estructura química:



[0071] Las composiciones farmacéuticas para la administración del compuesto descrito en el presente documento, solo o en combinación con otros agentes terapéuticos, puede presentarse convenientemente en forma unitaria de dosificación y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia y los métodos descritos en los Ejemplos 4, 5 y 6. Dichos métodos pueden incluir poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo

que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo de manera uniforme e íntima el ingrediente activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si fuera necesario, dar forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado después del proceso o afección de enfermedades. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como cápsulas duras o blandas. La carcasa de cápsula adecuada puede ser gelatina dura o hidropropilmetil celulosa ("HPMC").

[0072] En el presente documento se proporcionan formulaciones que comprenden (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) uno o más excipientes y (iii) uno o más lubricantes. Las formulaciones pueden estar en forma de cápsula y administrarse por vía oral. Las formulaciones pueden ser en forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, el excipiente es lactosa (tal como Fast-Flo), manitol (tal como Parteck M200), celulosa microcristalina ("CMC") (tal como Avicel PH102), CMC (tal como ProSolv 90 HD). En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio, estearil fumarato sódico (tal como Pruv), o lauril fumarato sódico. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada. En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de gelatina dura.

[0073] En algunas realizaciones, se proporciona una cápsula adecuada para la administración oral que comprende una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) un excipiente (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) y (iii) un lubricante (por ejemplo estearil fumarato sódico), en el que la mezcla está incluida en la cápsula. Los métodos conocidos en la técnica y descritos en el presente documento pueden usarse para la preparación de cápsulas. Véase, *por ejemplo*, el Ejemplo 3. La celulosa microcristalina puede usarse como un relleno y/o diluyente en las cápsulas proporcionadas en el presente documento. El estearil fumarato sódico puede usarse como un lubricante en las cápsulas proporcionadas en el presente documento. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada. Por ejemplo, la celulosa microcristalina silicificada puede estar compuesta por celulosa microcristalina y partículas de dióxido de silicio coloidal. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es una combinación de celulosa microcristalina al 98% y

dióxido de silicio coloidal al 2%. e

[0074] En algunas realizaciones, la cápsula contiene aproximadamente de 10 mg a aproximadamente 680 mg del compuesto, en donde el peso especificado es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la cápsula contiene aproximadamente de 10 mg a aproximadamente 650 mg (o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 550 mg o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg), en donde el peso especificado es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la cápsula contiene aproximadamente de 100 mg a aproximadamente 600 mg (o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 550 mg o de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg), en donde el peso especificado es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la cápsula contiene aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 650 mg del compuesto, en el que el peso especificado es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de gelatina dura. En algunas realizaciones, el compuesto es monohidrato de dihidroclorato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida.

[0075] En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto al excipiente (por ejemplo celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) en la cápsula es entre aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:15 (*por ejemplo*, entre aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10, entre aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:12, o entre aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:15), en donde el peso del compuesto es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto con respecto al lubricante (por ejemplo, estearil fumarato sódico) en la cápsula es entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1 (*por ejemplo*, entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1, entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1, entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 40:1, entre aproximadamente 7:1 a aproximadamente 34:1, o entre aproximadamente 8:1 a aproximadamente 34:1), en donde el peso del compuesto es el peso del resto como base libre del compuesto.

[0076] En algunas realizaciones, la cápsula contiene aproximadamente del 5% a aproximadamente el 50% (*por ejemplo*, aproximadamente del 5% a aproximadamente el 10% o aproximadamente del 5% a aproximadamente el 35%) del compuesto del peso de relleno total de

la cápsula, en donde el peso del compuesto es el peso del resto como base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la cápsula contiene aproximadamente del 40% a aproximadamente el 95% (*por ejemplo*, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 90% o de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90%) de excipiente (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) del peso de relleno total de la cápsula. En algunas realizaciones, la cápsula contiene de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 5% (*por ejemplo*, aproximadamente del 0,2% a aproximadamente el 2% o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 1,5%, o aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 1%, o aproximadamente el 1,5%) de lubricante (por ejemplo estearil fumarato sódico) del peso de relleno total de la cápsula.

[0077] Se proporcionan también en la presente memoria formas de dosificación unitarias que comprenden una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) un excipiente (tal como celulosa microcristalina) y (iii) un lubricante (tal como estearil fumarato sódico). Puede usarse una cualquiera de las cápsulas descritas en la presente memoria en una forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria es para tratar mielofibrosis. En algunas realizaciones, el tratamiento es de acuerdo con un método descrito en la presente memoria.

[0078] En algunas realizaciones la forma de dosificación unitaria comprende una mezcla de (i) de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 680 mg (o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg) de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, en el que el peso especificado es el peso del resto de base libre del compuesto, (ii) una celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, el compuesto en la mezcla es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, en el que el peso especificado es el peso del resto de base libre del compuesto.

[0079] En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria está en forma de una cápsula y la mezcla está contenida en la cápsula. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg,

aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg o aproximadamente 650 mg del compuesto, en el que el peso especificado es el peso de base libre del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto es diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato. En algunas realizaciones, la mezcla comprende (i) de aproximadamente 10 mg (o aproximadamente cualquiera de 40 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg) del compuesto, (ii) una celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato sódico, en el que el peso especificado es el peso del resto de base libre del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto es diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato.

[0080] En algunas realizaciones, la relación en peso del compuesto y excipiente (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) en la forma de dosificación unitaria es de entre aproximadamente 1:1,5 y aproximadamente 1:15 (por ejemplo, entre aproximadamente 1:5 y aproximadamente 1:10, entre 1:5 y aproximadamente 1:12 o entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 1:15), en donde el peso del compuesto es el peso del resto de base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la relación en peso del compuesto y lubricante (por ejemplo, estearil fumarato sódico) en la forma de dosificación unitaria está entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 50:1 (por ejemplo, entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 10:1, entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 25:1, entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 40:1, entre aproximadamente 7:1 y aproximadamente 34:1 o entre aproximadamente 8:1 y aproximadamente 34:1), en el que el peso del compuesto es el peso del resto de base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es una combinación de 98% de celulosa microcristalina y 2% de dióxido de silicio coloidal.

[0081] En algunas realizaciones, el lubricante (por ejemplo, estearil fumarato sódico) es de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 1,5% del peso del relleno de la cápsula. En algunas realizaciones, el lubricante (por ejemplo, estearil fumarato sódico) es al menos aproximadamente uno cualquiera de 0,1%, 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5% o 5% del peso del relleno de la cápsula. En algunas realizaciones, el lubricante (por ejemplo, estearil fumarato sódico) es aproximadamente uno cualquiera de 0,1%, 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%,

4,5% o 5% del peso del relleno de la cápsula.

[0082] En algunas realizaciones, la relación en peso de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma y un excipiente (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) en una cápsula o forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 10:90. En algunas realizaciones, la relación en peso del compuesto y un excipiente (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) en una cápsula o forma de dosificación unitaria es aproximadamente una cualquiera de 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90 o 5:95. En algunas realizaciones, la relación en peso del compuesto y un excipiente (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:9,5, tal como aproximadamente cualquiera de 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:5,5, 1:6, 1:6,5, 1:7, 1:7,5, 1:8, 1:8,5, 1:9 o 1:9,5. En algunas realizaciones, el compuesto es diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato.

[0083] En algunas realizaciones, la cápsula contiene de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% (por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% o de aproximadamente 5% a aproximadamente 35%) de compuesto del peso total de la mezcla, en donde el peso del compuesto es el peso del resto de base libre del compuesto. En algunas realizaciones, la cápsula contiene de aproximadamente 40% a aproximadamente 95% (por ejemplo, de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% o de aproximadamente 60% a aproximadamente 90%) de celulosa microcristalina (tal como celulosa microcristalina silicificada) del peso total de la mezcla. En algunas realizaciones, la cápsula contiene de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5% (por ejemplo, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 2% o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1%, o aproximadamente 1,5%) de estearil fumarato sódico del peso total de la mezcla.

[0084] En algunas realizaciones, la cápsula o forma de dosificación unitaria contiene una mezcla de aproximadamente 12 mg de monohidrato de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosuldonamida, aproximadamente 122 mg de celulosa microcristalina silicificada, y aproximadamente 1 mg de estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la cápsula o forma de dosificación unitaria contiene una mezcla de aproximadamente 47 mg de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-

{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato, aproximadamente 448 mg de celulosa microcristalina silicificada y aproximadamente 5 mg de estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la cápsula o forma de dosificación unitaria contiene una mezcla de aproximadamente 117 mg de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato. En algunas realizaciones, la cápsula o forma de dosificación unitaria contiene una mezcla de aproximadamente 235 mg de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato, aproximadamente 357 mg de celulosa microcristalina silicificada y aproximadamente 6,00 mg de estearil fumarato sódico.

[0085] También se proporcionan en la presente memoria formulaciones de solución oral que comprenden un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma. En algunas realizaciones, la formulación de solución oral comprende además metilcelulosa. En algunas realizaciones, la formulación de solución oral comprende además metilcelulosa y Tween 80. En algunas realizaciones, la formulación de solución oral comprende el compuesto de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 3 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml. En algunas realizaciones, la formulación de solución oral comprende el compuesto a aproximadamente una cualquiera de 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 6,25 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml o 12,5 mg/ml o 15 mg/ml. En algunas realizaciones, la formulación de solución oral comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, de 0,2% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 1% o aproximadamente 0,5% en peso de metilcelulosa. En algunas realizaciones, la formulación de solución oral comprende de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, de 0,02% a aproximadamente 0,3%, de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 0,2%, de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 0,1% o aproximadamente 0,05% en peso de Tween 80.

[0086] En algunas realizaciones, la cápsula no comprende un potenciador de la absorción. En algunas realizaciones, la cápsula comprende un potenciador de la absorción (por ejemplo, Vitamina E TPGS, Gelucire 44/14, Pluronic F127 o gliceril monoestearato).

[0087] Una cápsula o forma de dosificación unitaria proporcionada puede comprender una o

más de las siguientes propiedades: (1) tras la administración a un sujeto tal como un sujeto humano, la $C_{\text{máx}}$ del compuesto se consigue en un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas después de la dosis; (2) tras la administración a un sujeto humano, la semivida de eliminación del compuesto es de aproximadamente 16 a aproximadamente 34 horas; (3) la AUC media del compuesto aumenta más que proporcionalmente con dosis crecientes que varían de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 800 mg por día; (4) la acumulación del compuesto es de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 4,0 veces en estado estacionario cuando el compuesto se dosifica una vez al día.

[0088] También se proporcionan métodos para preparar un producto farmacéutico en cápsula que comprende a) mezclar un lubricante con un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma para generar gránulos y b) mezclar los gránulos de a) con un excipiente. En algunas realizaciones, el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, el excipiente es celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada. Dicho método puede usarse para preparar una cápsula o forma de dosificación unitaria descrita en la presente memoria. El peso (tal como la relación en peso o porcentaje en peso) y componentes con respecto a el compuesto, excipiente y/o lubricante puede ser de acuerdo con cualquiera descrito en la presente memoria.

III. Métodos de tratamiento y prevención de mielofibrosis

[0089] Se proporcionan en la presente memoria métodos para tratar, retardar el desarrollo y/o prevenir la mielofibrosis en un sujeto que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma (por ejemplo, diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato). En algunas realizaciones, el sujeto tiene mielofibrosis. En algunas realizaciones el sujeto está en riesgo de desarrollar mielofibrosis. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto humano. Puede usarse una cualquiera de las formulaciones descritas en la presente memoria tales como cápsulas o formas de dosificación unitarias descritas en la presente memoria para tratar un sujeto con mielofibrosis. En algunas realizaciones, el compuesto está en una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) un excipiente (tal como celulosa microcristalina) y (iii) un lubricante (tal como

estearil fumarato sódico).

[0090] La mielofibrosis que puede tratarse por los compuestos descritos en la presente memoria incluye mielofibrosis primaria (MF) y mielofibrosis secundaria (por ejemplo, mielofibrosis que surge de policitemia vera antecedente (MF post-PV) o trombocitemia esencial (MF post-ET)). La mielofibrosis que puede tratarse por los compuestos descritos en la presente memoria también incluye mielofibrosis de alto riesgo, riesgo intermedio tal como riesgo intermedio de nivel 2. Se conocen en la técnica métodos para diagnosticar diversos tipos de mielofibrosis. Véase, por ejemplo, Cervantes *et al.*, Blood 2009. En algunas realizaciones, el sujeto con mielofibrosis tiene bazo de al menos 5 cm debajo del margen costal como se mide por palpación.

[0091] En algunas realizaciones, el sujeto tiene una mutación puntual de valina 617 a fenilalanina en la quinasa Janus 2 (quinasa JAK2) (JAK2V617F) si el sujeto es un ser humano, o una mutación puntual correspondiente a la valina 617 a fenilalanina en la quinasa Janus 2 (quinasa JAK2) si el sujeto no es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es negativo para la mutación de valina 617 a fenilalanina de JAK2 si el sujeto es un ser humano, o negativo para una mutación correspondiente a la valina 617 a fenilalanina en la quinasa Janus 2 (quinasa JAK2) si el sujeto no es un ser humano. Si un sujeto es positivo o negativo para JAK2V617F puede determinarse por un análisis por reacción en cadena de la polimerasa ("PCR") usando ADN genómico de células de la médula ósea o células sanguíneas (por ejemplo, leucocitos de sangre completa). El análisis por PCR puede ser una PCR específica de alelo (por ejemplo, PCR cuantitativa específica de alelo) o secuenciación por PCR. Véase Kittur J *et al.*, Cancer 2007, 109(11): 2279-84 y McLornan D *et al.*, Ulster Med J, 2006, 75(2): 112-9, cada uno de los cuales se incorpora expresamente en la presente memoria por referencia.

[0092] En algunas realizaciones, el sujeto tratado con los métodos descritos en la presente memoria ha recibido previamente otro tratamiento o terapia de mielofibrosis. En algunas realizaciones, el sujeto no es sensible a las otras terapias de mielofibrosis o tiene una recaída después de recibir la otra terapia de mielofibrosis. La terapia previa puede ser un inhibidor de JAK2 (por ejemplo INCB018424 (también conocido como ruxolitinib, disponible de Incyte), CEP-701 (lestaurtinib, disponible de Cephalon) o XL019 (disponible de Exelixis)) (véase Verstovsek S., Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009: 636-42) o un no inhibidor de JAK2 (tal como hidroxiurea). En algunas realizaciones, el sujeto ha recibido tratamiento de ruxolitinib para mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera (MF Post-PV), mielofibrosis post-trombocitemia esencial (MF Post-ET), policitemia vera, o trombocitemia esencial durante al menos 14 días e interrumpió el tratamiento durante al menos 30 días. En

algunas realizaciones, la terapia anterior es un tratamiento con un compuesto descrito en la presente memoria y la terapia anterior se ha interrumpido tras el indicio de uno o más niveles elevados de amilasa, lipasa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y/o creatinina en el suero del sujeto, y/o tras el indicio de una afección hematológica seleccionada del grupo que consiste en anemia, trombocitopenia y neutropenia. En algunas realizaciones, la dosis del compuesto en el segundo tratamiento es la misma o menor que la dosis en la terapia anterior.

[0093] El sujeto puede tratarse por vía oral y/o diariamente. El sujeto (tal como un ser humano) puede tratarse mediante la administración a una dosis de aproximadamente 240 mg por día a aproximadamente 680 mg por día (o aproximadamente 300 mg por día a aproximadamente 500 mg por día), siendo el peso especificado el peso del resto de base libre del compuesto. En alguna realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente cualquiera de 240 mg/día, 250 mg/día, 300 mg/día, 350 mg/día, 400 mg/día, 450 mg/día, 500 mg/día, 550 mg/día, 600 mg/día, 650 mg/día o 680 mg/día. El compuesto puede estar en una cápsula y/o una forma de dosificación unitaria descrita en la presente memoria. En algunas realizaciones, el compuesto administrado está en una mezcla con una celulosa microcristalina y estearil fumarato sódico y la mezcla está en una cápsula. En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral.

[0094] También se proporcionan en la presente memoria métodos para aliviar uno o más síntomas asociados con mielofibrosis. Por ejemplo, el tratamiento usando el compuesto descrito en la presente memoria es eficaz en la reducción del tamaño del bazo, alivio de síntomas constitucionales (tales como saciedad temprana, fatiga, diaforesis nocturna, tos y prurito), reducción de leucocitosis, reducción de trombocitosis, disminución de carga alélica de JAK2V617F, reducción de fibrosis de médula ósea, alivio del prurito, alivio de caquexia y/o reducción de la celularidad de la médula ósea. La reducción, disminución, alivio o mejora puede ser al menos en 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% en comparación con el nivel antes de comenzar el tratamiento con el compuesto proporcionado en la presente memoria. En alguna realización, el bazo se hace no palpable en el sujeto después del tratamiento. En algunas realizaciones, el sujeto tiene resolución completa de leucocitosis y/o trombocitosis después del tratamiento. En algunas realizaciones, el sujeto tiene resolución completa de prurito después del tratamiento.

[0095] En algunas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto diariamente durante al menos 1 ciclo, al menos 2 ciclos, al menos 3 ciclos, al menos 4 ciclos, al menos 5 ciclos o al menos 6 ciclos de un ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto diariamente durante al menos 6 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 8 ciclos de un ciclo

de 28 días, al menos 10 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 12 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 15 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 18 ciclos de un ciclo de 28 días o al menos 24 ciclos de un ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto diariamente durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos cinco meses, al menos seis meses, al menos ocho meses o al menos un año. En algunas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.

[0096] En algunas realizaciones, tras la administración de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo a un sujeto tal como un sujeto humano, la $C_{m\acute{a}x}$ del compuesto se consigue en un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 horas, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas, o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5 horas después de la dosis. En algunas realizaciones, tras la administración del compuesto a un sujeto humano, la semivida de eliminación del compuesto es de aproximadamente 12 a aproximadamente 40 horas, de aproximadamente 16 a aproximadamente 34 horas o de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 horas. En algunas realizaciones, la AUC media del compuesto aumenta más que proporcionalmente con dosis crecientes que varían de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 800 mg por día. En algunas realizaciones, la acumulación del compuesto es de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5 veces, de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 4,0 veces, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 veces, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 veces en estado estacionario cuando el compuesto se dosifica una vez al día.

[0097] En algunas realizaciones, el método comprende instruir al sujeto para ingerir la cantidad eficaz del compuesto con el estómago vacío. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además instruir al sujeto para que evite ingerir agentes que sean al menos inductores o inhibidores moderados de CYP3A4. En algunas realizaciones, el sujeto no recibe tratamiento conjunto con o uso de fármacos con agentes herbales que se sabe que son inhibidores o inductores al menos moderados de CYP3A4. Basándose en las evaluaciones *in vitro*, *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida se metaboliza por CYP3A4 humano. Los agentes que pueden aumentar las concentraciones en plasma de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida (es decir, inhibidores de CYP3A4) o reducir las concentraciones en plasma de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida (es decir, inductores de CYP3A4), incluyendo agentes herbales y

alimentos (por ejemplo pomelo/zumo de pomelo), deberían evitarse en sujetos que se traten como se describe en la presente memoria. Además, los datos *in vitro* han indicado que *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida inhibe CYP3A4 de una manera dependiente del tiempo. Los agentes que sean sustratos sensibles para metabolismo por CYP3A4 deberían usarse con precaución ya que la administración conjunta con *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida puede dar como resultado mayores concentraciones en plasma del agente administrado conjuntamente. Una lista de sustratos clínicamente relevantes de CYP3A4 incluye alfentanilo, Ciclosporina, Diergotamina, etinil estradiol, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus, claritromicina eritromicina, telitromicina, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, indinavir, ritonavir, saquinavir, procinético, cisaprida, astemizol, clorfeniramina, amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamilo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, aripiprazol, gleevec, halopericol, sildenafil, tamoxifeno, taxanos, trazodona y Vincristina. Una lista de inductores clínicamente relevantes de CYP3A4 incluye carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, pioglitazona, rifabutina, rifampina, hierba de San Juan y troglitazona. Una lista de inhibidores clínicamente relevantes de CYP3A4 incluye indinavir, nelfinavir, ritonavir, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, eritromicina, zumo de pomelo, verapamilo, diltiazem, cimetidina, amiodarona, fluvoxamina, mibefradilo y Troleandomicina. Véase la referencia Flockhart *et al.*,

<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinicaltable.aspx>, 2009.

[0098] También se proporcionan en la presente memoria métodos para supervisar el tratamiento de mielofibrosis en un sujeto, que comprenden (a) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo; (b) supervisar un parámetro hematológico y/o un parámetro no hematológico en el sujeto; y (c) determinar si el sujeto debería continuar o interrumpir el tratamiento. En algunas realizaciones, el parámetro hematológico se selecciona del grupo que consiste en anemia, trombocitopenia y neutropenia. En algunas realizaciones, el parámetro no hematológico es una enzima o molécula en la sangre o suero en donde un nivel elevado de la enzima o molécula es indicativo de daño tisular u orgánico. En algunas realizaciones, la enzima o molécula del suero puede ser, por ejemplo, amilasa, lipasa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), creatinina, fosfatasa alcalina y calcio. Se conocen en la técnica y se describen en la presente memoria métodos para supervisar estos parámetros. Véase Ejemplos 1-3. En algunas realizaciones, el método comprende además

administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto descrito en la presente memoria después de que el sujeto haya interrumpido el tratamiento durante al menos 2 semanas, al menos 3 semanas o al menos 4 semanas. En algunas realizaciones, el tratamiento previo se ha interrumpido sin reducción previa de la dosis.

[0099] También se proporcionan en la presente memoria métodos para supervisar el tratamiento de mielofibrosis en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, e interrumpir el tratamiento tras indicio de niveles elevados de una o más enzimas o moléculas seleccionadas del grupo que consiste en amilasa, lipasa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y creatinina y/o nivel reducido de calcio en la sangre o suero del sujeto sin reducción previa de la dosis. También se proporcionan en la presente memoria métodos para supervisar el tratamiento de mielofibrosis en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, e interrumpir el tratamiento tras indicios de una o más afecciones hematológicas seleccionadas del grupo que consiste en anemia, trombocitopenia y neutropenia sin reducción previa de la dosis. En algunas realizaciones, el tratamiento se interrumpe cuando uno o más de los parámetros (incluyendo parámetros hematológicos y no hematológicos) son acontecimientos de grado 3 o 4.

[0100] Se conocen en la técnica acontecimientos de grado 3 o 4 para parámetros hematológicos y no hematológicos y se muestran en la Tabla a continuación. Véase, por ejemplo, C Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Versión 4.0, Publicada: 28 de mayo de 2009 (v4.03: 14 de junio, 2010).

RESPUESTA (hematológica y no hematológica)	Definición	Grado 3	Grado 4
Hiperlipasemia	Un hallazgo basado en resultados de ensayo de laboratorio que indican un aumento en el nivel de lipasa en una muestra de ensayo biológica.	>2,0 - 5,0 x ULN*	>5,0 x ULN

Amilasa en suero	Un hallazgo basado en resultados de ensayo de laboratorio que indican un aumento en los niveles de amilasa en una muestra de ensayo de suero.	>2,0 - 5,0 x ULN	>5,0 x ULN
Alanina aminotransferasa aumentada	Un hallazgo basado en resultados de ensayo de laboratorio que indican un aumento en el nivel de alanina aminotransferasa (ALT o SGPT) en la muestra de ensayo de sangre.	>5,0 - 20,0 x ULN	>20,0 x ULN
Aspartato aminotransferasa aumentada	Un hallazgo basado en resultados de ensayo de laboratorio que indican un aumento en el nivel de aspartato aminotransferasa (AST o SGOT) en una muestra de ensayo de sangre.	>5,0 - 20,0 x ULN	>20,0 x ULN
Creatinina en sangre aumentada	Un hallazgo basado en resultados de ensayo de laboratorio que indican niveles aumentados de creatinina en una muestra de ensayo biológica.	>3,0 línea basal; >3,0	6,0 x ULN >6,0 x ULN
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Un hallazgo basado en resultados de ensayo de laboratorio que indican un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en una muestra de ensayo de sangre.	>5,0-20,0 x ULN	>20,0 x ULN
Hipocalcemia	Un trastorno caracterizado por resultados de ensayo de laboratorio que indican una baja concentración de calcio (corregido para albúmina) en la sangre.	Calcio en suero corregido de <7,0 - 6,0 mg/dl; <1,75 - 1,5 mmol/l; calcio ionizado <0,9 - 0,8 mmol/l; hospitalización indicada	Calcio en suero corregido de <6,0 mg/dl; <1,5 mmol/l; Calcio ionizado <0,8 mmol/l; consecuencias con riesgo para la vida
Anemia	Un trastorno caracterizado por una reducción en la cantidad de hemoglobina en 100 ml de sangre. Las señales y síntomas de anemia pueden incluir palidez de la piel y membranas mucosas, apnea, palpitaciones del corazón, murmullos sistólicos suaves, letargo y fatiga.	Hgb <8,0 g/dl; <4,9 mmol/l; <80 g/l; transfusión indicada	Consecuencias con riesgo para la vida; intervención urgente indicada

Trombocitopenia	un recuento de plaquetas por debajo del intervalo normal para la población ([+ o -] 2 desviaciones típicas). En la mayoría de los laboratorios, un recuento de plaquetas normal está entre 150.000 y 450.000/ μ l	25.000 hasta <50.000/ μ l	por debajo de 25.000/ μ l
Neutropenia	Un hallazgo basado en resultados de ensayo de laboratorio que indican una reducción del número de neutrófilos en una muestra de ensayo de sangre.	<1000 - 500/mm ³ ; <1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l	<500/mm ³ ; <0,5 x 10 ⁹ /l

* “ULN” se refiere al límite superior de normal.

IV. Artículos de fabricación y kits

[0101] También se proporcionan en la presente memoria artículos de fabricación o kits que contienen un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el artículo de fabricación o el kit incluye además instrucciones para usar los compuestos descritos en la presente memoria en los métodos proporcionados en la presente memoria. En algunas realizaciones, el artículo de fabricación o el kit comprende además una etiqueta o un prospecto que proporciona las instrucciones. En algunas realizaciones, el compuesto está en una cápsula y/o una forma de dosificación unitaria descrita en la presente memoria.

[0102] En algunas realizaciones, el artículo de fabricación o kit puede comprender además un recipiente. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales (por ejemplo, viales de cámara doble), jeringas (tales como jeringas de cámara única o doble) y tubos de ensayo. El recipiente puede estar formado de una diversidad de materiales tales como vidrio o plástico, y el recipiente puede contener el compuesto, por ejemplo en la formulación para administrar. El artículo de fabricación o el kit puede comprender además una etiqueta o un prospecto, que está en o asociado con el recipiente, puede indicar instrucciones para reconstitución y/o uso del compuesto. En algunas realizaciones, el prospecto o la etiqueta están en una posición que es visible para los compradores potenciales.

[0103] La etiqueta o el prospecto pueden indicar adicionalmente que el compuesto es útil o se pretende para tratar o prevenir mielofibrosis en un sujeto. En algunas realizaciones, el prospecto o la etiqueta indica que el compuesto puede usarse para aliviar celularidad de médula ósea y/o fibrosis de médula ósea. En algunas realizaciones, el prospecto o la etiqueta indica que el compuesto puede usarse para tratar mielofibrosis en un sujeto, en donde el sujeto es negativo para

la mutación de valina 617 a fenilalanina de JAK2 humana (JAK2V617F) o negativo para la mutación correspondiente a la mutación de valina 617 a fenilalanina de JAK2 humana. En algunas realizaciones, el prospecto o la etiqueta indica que el compuesto puede usarse para tratar mielofibrosis en un sujeto, y ese sujeto debería interrumpir el tratamiento tras indicios de niveles elevados de uno o más de amilasa, lipasa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), creatinina, y/o alcalina fosfatasa y/o nivel reducido de calcio en el suero del sujeto y/o tras indicios de uno o más de anemia, trombocitopenia y/o neutropenia. En algunas realizaciones, el prospecto o la etiqueta indica además que el compuesto puede dejar de proporcionarse sin reducción de la dosis previa.

[0104] En algunas realizaciones se proporciona un kit o artículo de fabricación que comprende (a) una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma, (ii) excipiente (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) y (iii) lubricante (por ejemplo, estearil fumarato sódico) y (b) un prospecto o una etiqueta que indique que la mezcla es útil para tratar mielofibrosis en un sujeto. En algunas realizaciones, se proporciona un kit o artículo de fabricación que comprende (a) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéutica de la misma o un hidrato de la misma, y (b) un prospecto o una etiqueta que indica que el compuesto puede usarse para tratar mielofibrosis en un sujeto, en donde el sujeto ha recibido previamente otra terapia de mielofibrosis con un inhibidor de JAK2 que no es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma.

[0105] En algunas realizaciones, el prospecto o una etiqueta indica que, tras la administración del compuesto a un sujeto humano, la $C_{\text{máx}}$ del compuesto se consigue en un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 horas, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5 horas después de la dosis. En algunas realizaciones, el prospecto o una etiqueta indica que, tras la administración del compuesto a un sujeto humano, la semivida de eliminación del compuesto es de aproximadamente 12 a aproximadamente 40 horas, de aproximadamente 16 a aproximadamente 34 horas o de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 horas. En algunas realizaciones, la AUC media del compuesto aumenta más que proporcionalmente con dosis crecientes que varían de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 800 mg por día. En algunas realizaciones, la acumulación del compuesto es de

aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5 veces, de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 4,0 veces, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 veces, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 veces en estado estacionario cuando el compuesto se dosifica una vez al día.

[0106] En algunas realizaciones, el prospecto o la etiqueta instruye al sujeto para ingerir la cantidad eficaz del compuesto con el estómago vacío. En algunas realizaciones, el prospecto o etiqueta instruye al sujeto para evitar ingerir agentes que sean inductores o inhibidores al menos moderados de CYP3A4. En algunas realizaciones, el inductor o inhibidor de CYP3A4 es uno cualquiera de los inductores o inhibidores de CYP3A4 descritos en la presente memoria.

[0107] También se proporcionan usos de un compuesto en la fabricación de un medicamento para tratar mielofibrosis en un sujeto, en donde el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma. En algunas realizaciones, el uso es de acuerdo con un método descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, el compuesto está en una mezcla de (i) el compuesto, (ii) un excipiente (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) y (iii) un lubricante (por ejemplo, estearil fumarato sódico). En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el uso es de acuerdo con un método descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, se proporciona uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para tratar mielofibrosis en un sujeto, en donde el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma, en donde el sujeto es negativo para la mutación de valina 617 a fenilalanina de quinasa Janus 2 humana (JAK2) o negativo para la mutación correspondiente a la mutación de valina 617 a fenilalanina de JAK2 humana. En algunas realizaciones, se proporciona uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para tratar mielofibrosis en un sujeto, en donde el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, en donde el sujeto ha recibido previamente otra terapia de mielofibrosis. En algunas realizaciones, la terapia previa comprende un inhibidor de JAK2 que no es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

[0108] Se proporciona también un compuesto para tratar mielofibrosis en un sujeto, en donde el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de

la misma. En algunas realizaciones, el tratamiento es de acuerdo con un método descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, el compuesto está en una mezcla de (i) el compuesto, (ii) un excipiente (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada) y (iii) un lubricante (por ejemplo, estearil fumarato sódico). En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el tratamiento es de acuerdo con un método descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto para tratar mielofibrosis en un sujeto, en donde el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma, en donde el sujeto es negativo para la mutación de valina 617 a fenilalanina de Quinasa Janus 2 (JAK2) humana o negativa para la mutación correspondiente a la mutación de valina 617 a fenilalanina de JAK2 humana. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto para tratar mielofibrosis en un sujeto, en donde el compuesto es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma, en donde el sujeto ha recibido previamente otra terapia de mielofibrosis. En algunas realizaciones, la terapia previa comprende un inhibidor de JAK2 que no es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma.

[0109] Los siguientes son ejemplos de los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Se entiende que pueden practicarse diversas otras realizaciones, dada la descripción general proporcionada anteriormente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 Evaluación de TG101348 en mielofibrosis

[0110] Como se usa en la presente memoria, “TG101348” se refiere a diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato. Se administró a los sujetos de este estudio la forma de cápsula de TG101348 como se describe en el Ejemplo 5. Se evaluó TG101348 en un estudio de Fase I para el tratamiento de mielofibrosis. El estudio estaba en curso en el momento en que se recogieron los datos.

[0111] Antecedentes: TG101348 es una molécula pequeña inhibidora selectiva de JAK2, biodisponible por vía oral, potente que se evaluó en un estudio de Fase I para el tratamiento de mielofibrosis. La toxicidad limitante de dosis fue amilaseemia/lipasemia asintomática de grado 3 o

4 que era reversible, y la dosis tolerada máxima (“MTD”) fue de 680 mg. Las toxicidades no hematológicas más frecuentes fueron náuseas leves, vómitos y/o diarrea que se controlaron fácilmente o se resolvieron de forma espontánea. Se observó neutropenia y trombocitopenia de grado 3/4 en 14% y 25% de los pacientes, respectivamente. TG101348 tuvo actividad en la reducción del tamaño del bazo, recuento de leucocitos y carga alélica de JAK2V617F (“VF”). Este ejemplo describe los resultados centrados en los datos de la cohorte de confirmación de dosis que inició el tratamiento en una dosis de 680 mg/día.

[0112] Resultados: cincuenta y nueve pacientes (mediana de la edad=66 años; intervalo 43-86) se trataron – 28 en la fase de aumento de dosis, y 31 en la fase de confirmación de dosis. En general, 44 pacientes tuvieron PMF, 12 MF post-PV y 3 MF post-ET; 86% fueron positivos para VF. La mediana del tamaño del bazo palpable fue de 18 cm y 22 pacientes requerían transfusión de glóbulos rojos (“RBC”) en el momento de admisión en el estudio. Después de un seguimiento de la mediana de 12 semanas (intervalo <1-76), 18 (31%) de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a toxicidad (n=7; trombocitopenia=3, neutropenia=1), comorbilidades (n=5), retirada del consentimiento (n=4) o no conformidad/falta de respuesta (1 cada uno). Los 41 pacientes restantes estuvieron en los niveles de dosis siguientes cuando se recogieron los datos de este ejemplo: 680 mg (n=14), 520-600 mg (n=16), 360-440 mg (n=10) y 240 mg (n=1). La exposición a fármaco acumulada hasta el momento en que se recogieron los datos de este ejemplo fue de 362 pacientes-meses; la exposición en o por encima de MTD (≥ 680 mg) fue de 154 pacientes-meses. Cuarenta pacientes (68%) comenzaron el tratamiento a ≥ 680 mg.

[0113] Toxicidad: TG101348 se toleró bien. De los pacientes que comenzaron a ≥ 680 mg, se observó neutropenia Gr3/4 en 15/0% y trombocitopenia Gr3/4 en 20/10%. Veinticuatro (60%) pacientes no requirieron transfusiones de RBC en la línea basal (mediana de hemoglobina (“Hgb”) =9,6g/dl; intervalo 7,4-13,1); de estos, 42% y 8% de los pacientes desarrollaron anemia de Grado 3 (“Gr3”) y Grado 4 (“Gr4”), respectivamente. La mayoría de los pacientes que comenzaron a ≥ 680 mg desarrollaron náuseas leves (1 Gr3), vómitos (1 Gr3) y/o diarrea (3 Gr3) que se autolimitaron o se controlaron fácilmente. Otras toxicidades no hematológicas incluyeron transaminitis de Grado 1/2 (“Gr1/2”) (38%), elevación de creatinina en suero Gr1/2 (38%) e hiperlipasemia asintomática (33%).

[0114] Eficacia: treinta y tres pacientes que comenzaron a ≥ 680 mg completaron al menos 3 ciclos de tratamiento; a los 3 meses, la reducción del tamaño de bazo palpable (mediana de la línea basal=18 cm; intervalo 6-32) era al menos 50% en 22 (67%) pacientes; el bazo se hizo no palpable en 9 (27%) pacientes. Los 21 pacientes con leucocitosis en la línea basal (intervalo de WBC de 11 a $203 \times 10^9/l$) que comenzaron a ≥ 680 mg experimentaron una reducción notable de

su recuento de WBC (intervalo de 4 a 90); 70% tuvieron un recuento de WBC normal en su última visita de seguimiento. En general, 48 de los 51 pacientes positivos para VF completaron al menos 1 ciclo y se evaluaron con respecto a respuesta en carga alélica de VF; en el último seguimiento disponible, la mediana de la reducción de la carga alélica de mutantes de granulocitos fue de 48%; 21 pacientes (44%) tuvieron una reducción $\geq 50\%$, y en el grupo que comenzó tratamiento a ≥ 680 mg, 48% habían tenido una reducción de $\geq 50\%$. De los evaluables, hubo beneficio clínicamente significativo o resolución de síntomas constitucionales, incluyendo saciedad temprana, apatía, tos, prurito y diaforesis nocturna.

[0115] Conclusiones: TG101348 se toleró bien en pacientes con mielofibrosis. Las respuestas de bazo y leucocitos fueron frecuentes, se observaron pronto y produjeron beneficio clínico sustancial para los pacientes. Estas respuestas se asociaron con reducción significativa en la carga alélica de VF y apuntaron a la actividad de TG101348 contra el clon maligno en mielofibrosis.

Ejemplo 2 Evaluación de TG101348 en mielofibrosis

[0116] A los sujetos en este estudio se les administró forma de cápsula de TG101348. TG101348 se evaluó en un estudio de Fase I para el tratamiento de mielofibrosis. Este estudio también se describe en el Ejemplo 1. Este ejemplo describe datos disponibles en el momento de la recogida de datos.

[0117] Este estudio fue un estudio abierto, multicentro y de aumento de dosis con confirmación de dosis de cohorte expandida en MTD. El objetivo primario de este estudio fue determinar la seguridad/tolerabilidad, DLT, MTD y farmacocinética de TG101348 en sujetos con MF. El objetivo secundario de este estudio fue evaluar la actividad farmacodinámica y clínica preliminar.

[0118] Los criterios de elegibilidad clave para los sujetos incluyeron: mielofibrosis (PMF o MF post-PV/ET); alto riesgo o riesgo intermedio con esplenomegalia sintomática/insensible a terapia disponible; estado de rendimiento de ECOG ≤ 2 ; ANC $\geq 1 \times 10^9/l$; recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$; creatinina en suero ≤ 2 mg/dl; bilirrubina total ≤ 2 mg/dl; AST/ALT ≤ 3 X límite superior de normal.

[0119] La disposición del sujeto para este estudio se incluye en la Tabla 1.

TABLA 1 Disposición del sujeto

	MTD*	Global
Admitidos	40	59
Incluidos en análisis de seguridad	40	59
Incluidos en análisis de actividad farmacológica	37	55
Interrumpidos	11 (28%)	15 (25%)
Razones para la interrupción		
Acontecimiento adverso	5	6
El sujeto retiró el consentimiento	4	6
Discreción del investigador	2	3
Mediana de la duración del tratamiento (intervalo)	24 semanas (1-24 semanas)	24 semanas (0,3-84 semanas)**

*Incluye todos los sujetos que iniciaron el tratamiento a 680 u 800 mg/día.

**Incluye tratamiento continuado en estudio de extensión.

[0120] Las características demográficas y de línea basal para los sujetos se incluyen en Tabla 2.

TABLA 2 Características demográficas y de línea basal

	MTD (n = 40)	Global (N = 59)
Edad (mediana; años)	65 (43-85)	64 (43-85)
Hombres	22 (55%)	34 (58%)
positivos para JAK-2 ^{V617F}	35 (88%)	51 (86%)
PMF	31 (78%)	44 (75%)
MF Post-PV	6 (15%)	12 (20%)
MF Post-ET	3 (8%)	3 (5%)
Alto riesgo	20 (50%)	26 (44%)
Esplenomegalia palpable	39 (98%)	58 (98%)
Dependiente de transfusión	16 (40%)	22 (37%)

[0121] Este estudio fue un estudio de aumento de dosis con confirmación de dosis de cohorte expandida en MTD. A continuación se describen los datos centrándose en la cohorte de confirmación de dosis que inició el tratamiento a una dosis de 680 mg/día.

[0122] La reducción del tamaño de bazo palpable por ciclo para sujetos tratados con TG101348 680 mg/día (dosis de partida) (N = 37) se muestra en la Figura 1. El tamaño de bazo de línea basal fue: mediana = 18cm; intervalo = 6-32 cm. 49% de los sujetos consiguieron mejora clínica basándose en la reducción de esplenomegalia palpable (respuesta a IWG) (56% de los sujetos en 12 semanas; 100% de los sujetos en 20 semanas). No hubo recaída o progresión de enfermedad en el momento de la recogida de datos.

[0123] El efecto de TG101348 en leucocitosis se muestra en la Figura 2. El recuento de WBC

de línea basal fue $> 11 \times 10^9/l$. El 73% de los sujetos tuvieron recuentos de WBC normales en su visita de seguimiento. El efecto de TG101348 en la trombocitosis se muestra en la Figura 3 (recuento de plaquetas de línea basal $> 450 \times 10^9/l$). TG101348 fue capaz de reducir los recuentos de plaquetas. Los efectos de TG101348 en síntomas constitucionales (línea basal frente a la última visita) se muestran en la Figura 4. TG101348 fue capaz de mejorar los síntomas constitucionales asociados con MF. TG101348 no tuvo cambios significativos en los niveles de citocinas (véase Figura 5, todos los valores mostrados son las medianas). La Figura 6 muestra el efecto de TG101348 en la carga alélica de V617F en sujetos con línea basal $> 20\%$ (N=22). La Figura 6 muestra que TG101348 fue capaz de reducir la carga alélica de V617F de JAK2 en el 59% de los sujetos con línea basal $> 20\%$.

[0124] La Figura 7 muestra los efectos de TG101348 en la celularidad de médula ósea en un hombre de 76 años de edad con PMF negativa para V617F. La dosis de partida fue de 30 mg/día y la dosis en el seguimiento fue de 520 mg/día. La Figura 7 muestra que TG101348 fue capaz de reducir la celularidad en médula ósea en este sujeto del 60% de celularidad de médula ósea en línea basal a 5-10% de celularidad de médula ósea después de 18 ciclos. La Figura 8 muestra el efecto de TG101348 en fibrosis de médula ósea en un hombre de 56 años de edad con PMF negativa para V617F. La dosis de partida fue de 240 mg/día y la dosis en el seguimiento fue de 440 mg/día. La Figura 8 muestra que TG101348 fue capaz de reducir la fibrosis de médula ósea en ese sujeto de 3+ en la línea basal a 0 después de 18 ciclos.

[0125] Las toxicidades hematológicas de grado 3 y 4 que surgen por el tratamiento en sujetos con MTD (N = 40) se muestran en la Tabla 3. Los acontecimientos adversos no hematológicos que surgen por el tratamiento (presentados para al menos 5 sujetos) en sujetos MTD (N = 40) se muestran en la Tabla 4.

TABLA 3 Toxicidades hematológicas de grado 3 y 4 que surgen por el tratamiento en sujetos de MTD (N = 40)

Neutropenia (N = 40)		Trombocitopenia (N = 40)		Anemia (N = 24)*
Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4	Se requiere nueva transfusión en el estudio‡
6 (15%)	0	8 (20%)	5 (13%)	16 (67%)

*Sujetos que no dependían de transfusión en la línea basal.

‡Transfusión en al menos 2 ocasiones para hemoglobina (“Hb”) <10 g/dl.

TABLA 4. Acontecimientos adversos no hematológicos que surgen por tratamiento en sujetos de MTD (N = 40)

Acontecimiento	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	21 (53%)	4 (10%)	5 (13%)	0
Nauseas	20 (50%)	6 (15%)	2 (5%)	0
Vómitos	20 (50%)	7 (18%)	1 (3%)	0
Estreñimiento	6 (15%)	1 (3%)	0	0
Dolor abdominal	5 (13%)	0	0	0
Otros				
Anorexia	7 (18%)	0	1 (3%)	0
Edema periférico	7 (18%)	1 (3%)	0	0
Fatiga	2 (5%)	3 (8%)	1 (3%)	0
Contusión	5 (13%)	0	0	0
Cefalea	4 (10%)	1 (3%)	0	0
Proteinuria	2 (5%)	3 (8%)	0	0

[0126] Los hallazgos de laboratorio no hematológicos que surgen por tratamiento de grado ≥2 en sujetos de MTD (N = 40) se muestran en la Tabla 5.

TABLA 5 Hallazgos de laboratorio no hematológicos que surgen por tratamiento de grado ≥2 en sujetos de MTD (N = 40)

Hallazgo	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Creatinina aumentada	11 (28%)	0	0
Hipocalcemia	8 (20%)	3 (8%)	0
AST aumentada	5 (13%)	1 (3%)	0
ALT aumentada	8 (20%)	2 (5%)	0
Hipercalcemia	3 (8%)	2 (5%)	1 (3%)
Hiperlipasemia	4 (10%)	3 (8%)	2 (5%)
Hiperamilasemia	0	1 (3%)	1 (3%)

Los hallazgos de laboratorio fueron transitorios y reversibles y se resolvieron de forma espontánea o después de interrupción y/o reducción de la dosis.

[0127] La Figura 9 muestra diversas mediciones en un sujeto con PMF positiva para JAK2V617F que comenzó a TG101348 680 mg/día. TG101348 fue capaz de reducir el tamaño del bazo palpable de 9 cm a 0 cm y condujo a resolución completa del prurito en este sujeto.

[0128] Conclusiones: TG101348 se toleró bien en general, con efectos gastrointestinales de grado 1 manejables, especialmente a dosis mayores. Los datos no indicaron toxicidades a largo plazo. El efecto mielosupresor en diana esperado pareció estar limitado principalmente a la eritropoyesis, que puede atenuarse a dosis menores, pero aún eficaces. TG101348 tuvo actividad notable en esplenomegalia asociada con MF: ~dos tercios consiguieron una reducción de ≥50% en esplenomegalia palpable; ~30% tuvieron respuesta completa. TG101348 tuvo actividad anti-

mieloproliferación significativa experimentando prácticamente todos los sujetos tratados resolución completa de leucocitosis y trombocitosis. TG101348 tuvo actividad notable contra síntomas constitucionales asociados con MF, prurito y caquexia. TG101348 indujo una reducción significativa de la carga alélica de JAK2V617F en una proporción sustancial de los sujetos tratados. TG101348 tuvo un efecto mínimo en los niveles en suero de citocinas proinflamatorias; esto fue coherente con la ausencia de fenómeno de rebote de citocina adverso inmediato tras la interrupción del fármaco del estudio. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, la actividad de TG101348 parece ser una consecuencia directa de su actividad inhibidora de JAK2 y no un efecto indirecto de la actividad anticitocinas no específica. Además, las observaciones preliminares mostraron la reducción de la celularidad de BM y reticulinfibrosis con tratamiento prolongado.

Ejemplo 3 Evaluación de TG101348 en mielofibrosis

[0129] Se administró a los sujetos en este estudio la forma de cápsula de TG101348.

[0130] Diseño del estudio: el estudio constituyó un ensayo de aumento de dosis de Fase 1 (MF-TG101348-001). Este estudio también se describe en los Ejemplos 1 y 2. Los pacientes elegibles para el estudio fueron ≥18 años de edad con mielofibrosis primaria de riesgo alto o intermedio (PMF), MF post-PV o MF post-ET (Tefferi A *et al.*, Leukemia 22: 14-22, 2008). Se enumeran criterios de elegibilidad adicionales y centros participantes en la Tabla 6. Todos los pacientes proporcionaron consentimiento informado escrito. Los criterios de valoración primarios fueron la determinación de seguridad y tolerabilidad, toxicidad limitante de dosis (“DLT”), dosis tolerada máxima (“MTD”) y comportamiento farmacocinético (“PK”) de TG101348. El criterio de valoración secundario fue la evaluación de la actividad terapéutica.

TABLA 6 Criterios de admisión detallados para MF-TG101348-001

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
1. Diagnóstico de MF (PMF, MF post-PV o MF post-ET) de acuerdo con los criterios de la OMS revisados.*	1. Cualquier quimioterapia, terapia farmacológica inmunomoduladora, terapia inmunosupresora, corticosteroides > 10 mg/día de prednisona o equivalente o tratamiento con factor de crecimiento en un periodo de 14 días (28 días en el caso de darbepoyetina) antes del inicio de TG101348.
2. MF de alto riesgo (definido por Mayo PSS), o MF de riesgo intermedio de Mayo PSS** acompañada de esplenomegalia sintomática y/o no sensible a terapia disponible.	2. Cirugía importante o radioterapia en un periodo de 28 días antes del inicio de TG101348.
3. Al menos 18 años de edad.	3. Tratamiento conjunto con agentes que se sabe que inhiben o inducen CYP3A4, a no ser que se apruebe por el patrocinador.

4. Peso corporal ≥ 50 kg.	4. Hipersensibilidad conocida a cualquier ingrediente de la formulación farmacológica del estudio.
5. Estado de rendimiento de ECOG ≤ 2 .	5. Infección activa que requiere antibióticos.
6. En un periodo de 4 días antes del inicio de TG101348: ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ Creatinina en suero $\leq 2,0$ mg/dl Bilirrubina total $\leq 2,0$ mg/dl AST o ALT ≤ 3 veces el ULN (a no ser que sea clínicamente compatible con EMH hepática)	6. CHF incontrolada (clasificación NYHA 3 o 4), angina, MI, CVA, cirugía de injerto de derivación arterial periférica/coronaria, TIA o embolia pulmonar en un periodo de 3 meses antes del inicio del estudio farmacológico.
7. Esperanza de vida ≥ 12 semanas.	7. Disritmias cardíacas que requieran tratamiento continuado, bloqueo de rama en duración de ECG o QRS > 120 ms, o prolongación del intervalo de QTc (Fridericia) a > 450 ms para hombres o > 470 ms para mujeres.
8. Resultado de prueba de embarazo en suero negativa para mujeres con potencial para tener hijos.	8. Mujeres embarazadas o lactantes.
9. Ausencia de tumor maligno activo distinto de MF, con la excepción de carcinoma de células basales tratado de forma adecuada y carcinoma de células escamosas de la piel.	9. Mujeres con potencial para tener hijos, a no ser que sean quirúrgicamente estériles durante al menos 3 meses (es decir, histerectomía), postmenopáusicas durante al menos 12 meses (FSH > 30 U/ml), a no ser que accedan a usar métodos anticonceptivos duales eficaces (es decir, método oral, inyectable o de barrera usando la pareja masculina un preservativo) durante el estudio farmacológico.
10. Proporcionar consentimiento informado por escrito para participar.	10. Hombres emparejados con una mujer de potencial para tener hijos, a no ser que accedan a usar métodos anticonceptivos duales eficaces (es decir, un preservativo, usando la pareja femenina método oral, inyectable o de barrera) durante el estudio farmacológico.

11. Voluntad de cumplir con las visitas programadas, planes de tratamiento, evaluaciones de laboratorio y otros procedimientos relacionados con el estudio.	11. Enfermedad relacionada con SIDA o VIH conocida.
	12. Hepatitis B o C clínicamente activa.
	13. Cualquier afección médica, neurológica o psiquiátrica grave, aguda o crónica, o anomalía de laboratorio que pueda aumentar el riesgo asociado con la participación en el estudio o administración de fármaco del estudio, puede interferir con el proceso del consentimiento informado y/o con la conformidad con los requisitos del estudio o puede interferir con la interpretación de los resultados del estudio y, en la opinión del investigador, haría al paciente inapropiado para su entrada en este estudio.

Abreviaturas: SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirido; ALT = alanina aminotransferasa; ANC = recuento de neutrófilos absolutos; AST = aspartato aminotransferasa; CHF = insuficiencia cardíaca congestiva; CVA = accidente cerebrovascular; ECG = electrocardiograma; ECOG = Grupo de Oncología Cooperativa Oriental; EMH = hematopoyesis extramedular; FSH = hormona folículo estimulante; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; MF = mielofibrosis; MI = infarto de miocardio; NYHA = Asociación Cardíaca de Nueva York; PSS = sistema de puntuación de pronóstico; TIA = ataque sistémico transitorio; WBC = glóbulos blancos.

*Tefferi y Vardiman. Leukemia. Ene 2008; 22(1): 14-22

**La enfermedad de alto riesgo requiere dos y la enfermedad de riesgo intermedio requiere uno de los siguientes factores de pronóstico: hemoglobina < 10 g/dl, recuento de WBC < 4 o > 30 × 10⁹/l, recuento de plaquetas < 100 × 10⁹/l, recuento de monocitos absoluto ≥ 1 × 10⁹/l.

[0131] Se asignó a los pacientes a una de 8 cohortes de dosis, que variaban de 30 a 800 mg por día, usando el diseño de cohorte 3+3 convencional. Se administró TG101348 por vía oral una vez al día, con un plan de tratamiento para terapia diaria continua durante 24 semanas (ciclos de 6 x 28 días). Se permitió aumento de dosis dentro del sujeto después de la compleción de al menos 3 ciclos de tratamiento a la dosis de partida. Una vez que se identificó la DLT, una cohorte de confirmación de dosis inició el tratamiento a la MTD. Se permitió el tratamiento más allá de 6 ciclos en un estudio de extensión (MF-TG101348-002; NCT00724334) si se consideró beneficioso para el paciente y si se toleraba bien.

[0132] Evaluación de toxicidad y respuesta: se realizaron evaluaciones de seguridad semanalmente durante el ciclo 1, cada dos semanas durante los ciclos 2 y 3 y cada 4 semanas en lo sucesivo. La toxicidad se clasificó de acuerdo con los Criterios de Terminología Común del Instituto de Carácter Nacional para Acontecimientos Adversos (NCI-CTCAE) versión 3.0.

[0133] Las respuestas se midieron cada 4 semanas según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para Investigación y Tratamiento de MPN (IWG-MRT) (Tefferi A *et al.*, Blood

108: 1497-1503, 2006). La evaluación de la histología de la médula ósea se realizó a la línea basal y cada 24 semanas de terapia. Se midieron los cambios de la carga alélica de *JAK2V617F* en la fracción de granulocitos de la sangre periférica como se ha descrito previamente (Kittur J *et al.*, Cancer 109: 2279-2284, 2007); las evaluaciones fueron a la línea basal y cada 4 semanas durante los primeros 6 ciclos, y cada 6 ciclos de terapia en el estudio de extensión.

[0134] Farmacocinética: las curvas de concentración-tiempo de TG101348 en plasma se evaluaron por un análisis no compartimental (con el uso de software WinNonlin®, versión 5.2).

[0135] Evaluación de citocinas: se recogieron muestras para la medición de citocinas en la línea basal y cada 4 semanas en lo sucesivo. Se midieron los niveles de citocinas usando ELISA de tipo sándwich múltiples (Millipore, St. Charles, MO).

Resultados

[0136] Admisión de pacientes: se admitió un total de 59 sujetos; 28 en la fase de aumento de dosis y 31 en la fase de confirmación de dosis (Tabla 7). Cuarenta y cuatro sujetos tenían PMF, 12 MF post-PV y 3 MF post-ET; 86% eran positivos para *JAK2V617F*. La mediana de la duración de la enfermedad fue de 3,4 años (intervalo de 0,06 a 25,8). En la admisión al estudio, la mediana del tamaño de bazo palpable fue de 18 cm debajo del margen costal izquierdo (83% tenían un tamaño de bazo palpable >10 cm), la mediana del nivel de hemoglobina fue de 9,2 g/dl (intervalo 6,6 a 15,2) y 21 (36%) de los sujetos eran dependientes de transfusión de glóbulos rojos por los criterios IWG-MRT.

TABLA 7. Características de sujetos de línea basal y demográficas

Característica	Dosis de partida de TG101348 (mg/día)								Cohorte de MT	Todas las dosis
	30	60	120	240	360	520	680	800		
	n = 4	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 34	n = 6		
Edad - años	63,5	64,0	63,0	68,0	66,0	57,0	63,5	69,0	65,1 (10,47)†	64,5 (9,70)†
Intervalo	55-76	56-66	53-71	55-79	61-71	50-66	43-83	50-85	43-85	43-85
Sexo										
Hombre	2	3	1	2	2	2	18	4	22 (55,0%)	34 (57,6%)
Mujer	2	0	2	1	1	1	16	2	18 (45,0%)	25 (42,4%)
Raza										
Blanco	3	2	3	3	3	2	29	6	35 (87,5%)	51 (86,4%)
Negro, Afroamericano	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (2,5%)	1 (1,7%)
Asiático	1	1	0	0	0	0	3	0	3 (7,5%)	5 (8,5%)
Otros	0	0	0	0	0	1	1	0	1 (2,5%)	2 (3,4%)

Diagnóstico										
PMF	3	2	1	3	2	2	27	4	31 (77,5%)	44 (74,6%)
MF Post-PV	1	1	2	0	1	1	6	0	6 (15,0%)	12 (20,3%)
MF Post-ET	0	0	0	0	0	0	1	2	3 (7,5%)	3 (5,1%)
Categoría de riesgo (Mayo PSS)										
Alta	0	0	1	2	0	3	14	6	20 (50,0%)	26 (44,1%)
No alta*	4	3	2	1	3	0	20	0	20 (50,0%)	33 (55,9%)
Positivo para JAK2 ^{V617F}	3	3	3	2	3	2	29	6	35 (87,5%)	51 (86,4%)
Dependiente de transfusión	1	1	0	1	0	2	13	3	16 (40,0%)	21 (35,6%)
Tamaño de bazo > 10 cm	3	3	3	2	3	2	28	5	33 (82,5%)	49 (83,1%)

Abreviaturas: ET, trombocitemia esencial; JAK, quinasa Janus; MF, mielofibrosis; PMF, mielofibrosis primaria; PV, policitemia vera; PSS, sistema de puntuación de pronóstico.
*Equivalente a enfermedad de riesgo intermedio refractaria para tratamiento/sintomática
†Media (desviación típica)

[0137] En la fase de aumento de dosis, la dosis de partida de TG101348 fue de 30 mg/día y los niveles de dosis posteriores fueron de 60, 120, 240, 360, 520, 680 y 800 mg/día (Tabla 7). A 800 mg/día, 2 de 6 pacientes experimentaron DLT; posteriormente, la MTD se declaró a 680 mg/día. En la fase de confirmación de dosis, todos los pacientes comenzaron el tratamiento a la MTD. La “cohorte de MTD” (n=40; Tabla 7) incluyó pacientes que recibieron 680 mg/día como su dosis de partida (cohorte de aumento de dosis, n=3; cohorte de confirmación de dosis, n=31) y aquellos cuya dosis farmacológica se redujo de 800 mg/día (n=6) a 680 mg/día después de que se declarara la MTD.

[0138] La mediana (intervalo) de la exposición a TG101348 para las cohortes global (n=59) y MTD (n=40) fue 155 (2-172) y 147 (8-171) días, respectivamente. Las dosis de TG101348 al final de cada ciclo por cohorte de dosis se ilustran en las Figuras 10 y 11. En la cohorte de MTD, 28 sujetos (70%) requirieron reducción de dosis durante los primeros 6 ciclos; las razones primarias fueron: citopenia o citopenias (20%), acontecimientos adversos gastrointestinales (12,5%), elevación de amilasa/lipasa (10%), elevación de ALT (7,5%), discreción del investigador (7,5%) u otros acontecimientos adversos (12,5%). La mediana del ciclo en la reducción de dosis para la cohorte de MTD fue el ciclo 3 (intervalo 1-7); la mediana (intervalo) de dosis al final del ciclo 3 fue de 680 mg/día (360-680 mg/día); y 520 mg/día (360-680 mg/día) al final del ciclo 6.

[0139] Cuarenta y tres (73%) sujetos, incluyendo 28 (70%) de la cohorte de MTD, continuaron el tratamiento en el estudio de extensión; en la entrada en el estudio de extensión, 31 (72%)

sujetos estaban recibiendo <680 mg/día del fármaco (mediana 520 mg/día; intervalo 120-680 mg/día). En el punto de corte de los datos, la mediana (intervalo) de exposición acumulada a TG101348 para los 43 sujetos fue de 380 días (170-767). El número de ciclos de tratamiento completados variaba de 7-29; 39 sujetos (66%), incluyendo 27 (68%) de la cohorte de MTD completaron 12 ciclos de tratamiento. En el punto de corte de los datos, 28% y 14% de los sujetos que entraron en el estudio de extensión habían completado 18 y 24 ciclos de tratamiento, respectivamente. La mediana (intervalo) de dosis de tratamiento durante la fase de extensión fue de 440 mg/día (120-680 mg/día).

[0140] Farmacocinética: se consiguió la máxima concentración de TG101348 en plasma 1-4 horas después de la dosificación. TG101348 mostró aumentos mayores que proporcionales a la dosis en los parámetros PK en plasma ($C_{\text{máx}}$ y AUC_{0-t}) (Tabla 8 y Figura 12). La media de los valores de AUC_{0-t} y $C_{\text{máx}}$ de estado estacionario aumentaron aproximadamente 54 y 88 veces, respectivamente, sobre un aumento de 27 veces en la dosis. La semivida de fase terminal en estado estacionario permaneció similar en todas las dosis (16 a 34 horas), consecuente con la eliminación de fármaco lineal. La Figura 18 muestra una representación de las concentraciones de TG101348 en plasma medias frente al tiempo en una representación lineal después de dosis orales de una vez al día (Ciclo 1; Día 28). La figura muestra los valores de CI_{50} , CI_{90} y 3 veces CI_{90} ($3 \times CI_{90}$) para TG101348 en relación con la concentración en plasma de TG101348 a lo largo del tiempo. Una dosis de 520 mg/día mostró una concentración en plasma de TG101348 que estaba por encima de $3 \times CI_{90}$ durante el transcurso de al menos 24 horas después de que se administrara la dosis. Una dosis de 360 mg/día mostró una $C_{\text{máx}}$ por encima de $3 \times CI_{90}$ y una concentración en plasma de TG101348 que estaba por encima de CI_{90} durante el transcurso de al menos 24 horas después de que se administrara la dosis.

TABLA 8 Media (DT) de los parámetros farmacocinéticos en plasma después de múltiples dosis diarias de TG101348 (Ciclo 1, Día 28) en MF-TG101348-001

Parámetro	Dosis/Día							
	30 mg (n = 3)	60 mg (n = 3)	120 mg (n = 3)	240 mg (n = 3)	360 mg (n = 3)	520 mg (n = 3)	680 mg (n = 27)	800 mg (n = 5)
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	81,85 (95,630)	257,33 (121,138)	556,67 (135,500)	1796,67 (648,254)	1717,33 (1558,705)	3886,67 (3560,707)	3064,07 (1129,671)	4380,00 (1764,809)
$T_{\text{máx}}$ * (h)	2,00 (0,5, 4,0)	1,00 (1,0, 4,0)	2,00 (0,5, 4,0)	2,00 (2,0, 2,1)	2,00 (2,0, 4,0)	4,00 (4,0, 4,0)	4,00 (0,0, 8,3)	2,25 (2,0, 4,0)
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/ml)	806,76 (806,973)	2426,53 (1048,264)	7645,69 (2810,740)	26193,40 (11767,460)	23879,05 (16898,162)	61749,22 (57240,295)	55111,68 (25702,038)	70840,97 (32668,886)
$T_{1/2}$ (h)	20,94 (7,039)	15,68 (3,464)	24,42 (8,434)	20,77 (6,238)	21,39 (7,090)	20,94 (5,006)	33,71 (33,674)	23,99 (9,674)
λ_z (1/h)	0,0354 (0,01016)	0,0456 (0,00918)	0,0305 (0,00932)	0,0352 (0,00903)	0,0353 (0,01309)	0,0343 (0,00723)	0,0301 (0,01421)	0,0331 (0,01321)

* $T_{\text{máx}}$ se presenta como la mediana (mín, máx)
DT indica la desviación típica; $C_{\text{máx}}$, concentración máxima en plasma; $T_{\text{máx}}$, el tiempo hasta la concentración máxima; $AUC_{(0-t)}$, área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero

hasta la última concentración medible; $T_{1/2}$, semivida terminal; y λ_z , la constante de tasa de eliminación.

[0141] Perfil de seguridad: La TLD en 2 de 6 pacientes tratados a 800 mg/día fue hiperamilasemia asintomática de grado 3 o 4 (con o sin hiperlipasemia) que era reversible. Los acontecimiento adversos no hematológicos más comunes al menos posiblemente relacionados con TG101348 incluían principalmente náusea de grado 1, diarrea y vómitos; se registraron acontecimientos de grado 3 globales/en la cohorte de DTM para 3%/5%, 10%/13% y 3%/3% de los sujetos, respectivamente y no hubo acontecimientos de grado 4 (Tabla 9). Estos acontecimientos adversos eran dependientes de la dosis, observándose apariciones de grado 3 casi exclusivamente con una dosis inicial de TG101348 de ≥ 680 mg/día. Los síntomas gastrointestinales en gran parte se autolimitaron o controlaron mediante tratamiento sintomático y/o reducción de dosis. Otros acontecimientos adversos (Grados 3/4; global/cohorte DTM) incluían aumentos asintomáticos en lipasa sérica (10%/15%), AST (2%/3%), ALT (7%/8%), creatinina (0%/0%) y fosfatasa alcalina (0%/0%) (Tabla 9).

TABLA 9 Acontecimientos Adversos No Hematológicos Emergentes con el Tratamiento Considerados al Menos Posiblemente Relacionados con TG101348 e Informados para $\geq 10\%$ de los Sujetos

Acontecimientos Adversos	Cohorte DTM (n = 40)		Todos los Sujetos (n = 59)	
	Gravedad Grado 1-2	Gravedad Grado 3-4	Gravedad Grado 1-2	Gravedad Grado 3-4
Trastornos gastrointestinales				
Náusea	31 (77,5%)	2 (5,0%)	39 (66,1%)	2 (3,4%)
Diarrea	25 (62,5%)	5 (12,5%)	32 (54,2%)	6 (10,2%)
Vómitos	27 (67,5%)	1 (2,5%)	32 (54,2%)	2 (3,4%)
Dolor abdominal	4 (10,0%)	0	6 (10,2%)	0
Trastornos generales				
Anorexia	6 (15,0%)	0	8 (13,6%)	0
Edema periférico	4 (10,0%)	0	6 (10,2%)	0
Valores de laboratorio anormales				
Hiperlipasemia	9 (22,5%)	6 (15,0%)	10 (16,9%)	6 (10,2%)
Alanina aminotransferasa aumentada	9 (22,5%)	3 (7,5%)	11 (18,6%)	4 (6,8%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	13 (32,5%)	1 (2,5%)	15 (25,4%)	1 (1,7%)
Creatinina en sangre aumentada	11 (27,5%)	0	14 (23,7%)	0
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	9 (22,5%)	0	10 (16,9%)	0
Hipocalcemia	6 (15,0%)	1 (2,5%)	7 (11,9%)	1 (1,7%)

Trastornos de piel y tejido subcutáneo				
Exfoliación dérmica	8 (20,0%)	0	8 (13,6%)	0
Piel seca	6 (15%)	0	6 (10,2%)	0

[0142] Los acontecimientos adversos hematológicos de grado 3/4 que se considera que están relacionados con TG101348 incluían anemia (35% de 37 sujetos que no eran dependientes de transfusión al inicio), trombocitopenia (24%) y/o neutropenia (10%) (Tabla 10). La mayoría de las citopenias emergentes con el tratamiento se observaron en los primeros tres ciclos de tratamiento. De los 13 sujetos que desarrollaron anemia de grado 3/4 (todos en la cohorte de DTM), 67% entraron en el estudio con anemia de grado 2. La aparición del requerimiento de transfusión fue significativamente menor para sujetos que iniciaron el tratamiento a 240-520 mg/día (33%) a diferencia de 680 mg/día (72%). De los 14 sujetos con trombocitopenia de grado 3/4, 4 y 5 sujetos entraron en el estudio con trombocitopenia de grado 1 y 2, respectivamente.

TABLA 10 Acontecimientos Adversos Hematológicos Emergentes con el Tratamiento que se Consideran al Menos Posiblemente Relacionados con TG101348 e Informados para ≥10% de Sujetos

	Cohorte DTM (n = 40)		Todos los Sujetos (n = 59)	
	Gravedad Grado 1-2	Gravedad Grado 3-4	Gravedad Grado 1-2	Gravedad Grado 3-4
Anemia*	2 (8,3%)	13 (54,2%)	3 (8,1%)	13 (35,1%)
Trombocitopenia	8 (20,0%)	11 (27,5%)	10 (17,0%)	14 (23,7%)
Neutropenia	2 (5,0%)	4 (10,0%)	2 (3,4%)	6 (10,2%)

*Se presentan acontecimientos informados únicamente para sujetos que no eran dependientes de transfusión a la entrada en el estudio (Cohorte DTM, n = 24; Todos los Sujetos n = 37).

[0143] En el punto de corte de los datos, no han aparecido hallazgos de seguridad únicos con dosificación continuada de TG101348 más allá de 6 ciclos de terapia.

[0144] Los acontecimientos adversos graves que se considera que están al menos posiblemente relacionados con TG101348 aparecieron en 8 sujetos e incluían hiperlipasemia asintomática, trombocitopenia/neutropenia, depresión, síndrome de lisis tumoral, accidente cerebrovascular y deshidratación (Tabla 11). Un sujeto interrumpió el tratamiento debido a trombocitopenia de Grado 4; todos los otros acontecimientos fueron reversibles y los sujetos fueron capaces de retomar el tratamiento a una dosis más baja después de la resolución del acontecimiento adverso.

TABLA 11 Acontecimientos Adversos Graves Evaluados Mediante los Investigadores como al Menos Posiblemente Relacionados con Terapia (MF-TG101348-001 y MF-TG101348-002)

Nº de Sujeto	Acontecimiento	Dosis Inicial/Dosis en Acontecimiento (mg/día)	Aparición a Partir del Inicio de la Dosis (días)	Grado de Gravedad de CTCAE	Acción Tomada Con Fármaco de Estudio	Resultado
105-013	Trombocitopenia	240/360	215	4	Ninguna	Recuperado/resuelto
	Trombocitopenia	240/360	247	4	Descontinuado permanentemente	No recuperado/no resuelto
	Hiperlipasemia	240/0	356	4	Ninguna	Recuperado/resuelto
104-015	Depresión	360/520	256	3*	Descontinuado permanentemente	No recuperado/no resuelto
106-024	Náusea	800/680	87	2	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto
	Vómitos	800/680	87	2	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto
	Diarrea	800/680	87	3	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto
	Deshidratación	800/680	87	2	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto
	Síndrome de lisis tumoral	800/440	366	3	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto
	Deshidratación	800/400	474	3	Ninguna	Recuperado/resuelto
106-033	Dolor pleurítico	680/680	8	2	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto
106-045	Deshidratación	680/440	170	3	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto
101-047	Neutropenia	680/680	52	2	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto
105-056	Accidente cerebrovascular	680/680	22	4	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto
	Dolor de vesícula biliar	680/520	95	3	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto con secuelas
105-059	Hiperlipasemia	680/680	8	3	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto
	Hiperlipasemia	680/520	28	3	Detenido temporalmente	Recuperado/resuelto
	Paro cardíaco	680/360	42	5	Descontinuado permanentemente	Fatal

*Un sujeto murió (suicidio) aproximadamente 12 semanas después de descontinuar el fármaco de estudio.

Un sujeto presentó hipertensión pulmonar severa en insuficiencia cardíaca derecha durante el ciclo 4 (a 240 mg/día), el investigador consideró que el acontecimiento no estaba relacionado con TG101348.

[0145] Quince (25%) sujetos interrumpieron el tratamiento durante los primeros 6 ciclos de terapia (Tabla 12). Las razones para la interrupción incluyeron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (n=6); decisión del investigador/enfermedad intercurrente (n=3) o retirada del consentimiento (n=6). Ocho de 43 sujetos (19%) interrumpieron el tratamiento durante el estudio de extensión, incluyendo 3 debido a acontecimientos adversos a continuación de un total de 24 a 46 semanas en terapia (Tabla 12).

TABLA 12 Sujetos que interrumpieron el estudio debido a muerte, toxicidad, retirada del consentimiento o enfermedad intercurrente

MF-TG101348-001 Razones para Interrupción (Tabla 12 A)

Sujeto	Dosis de Partida (mg/día)	Dosis a la Finalización (mg/día)	Duración de Tratamiento (días)	Razón
102-002	30	30	2	A discreción del investigador – afección cardíaca no diagnosticada previamente con intervalo QT _c largo
106-009	120	240	109	El paciente retiró el consentimiento
101-011	240	240	100	El paciente retiró el consentimiento
102-019	520	520	42	Acontecimiento adverso – neutropenia (grado 3; probablemente relacionada)
102-023	800	680	70	A discreción del investigador – macroglobulinemia de Waldenstrom recurrente
104-027	800	680	77	Acontecimiento adverso – Trombocitopenia (grado 4; posiblemente relacionada)
106-028	800	520	44	Acontecimiento adverso – Trombocitopenia (grado 4; posiblemente relacionada)
104-029	680	680	44	Acontecimiento adverso – endocarditis (grado 3; no relacionada), apoplejía embólica (grado 3; no relacionada)
101-032	680	680	8	A discreción del investigador – Inhibidor de factor VIII adquirido
101-040	680	520	24	Acontecimientos adversos – diarrea (grado 3; posiblemente relacionado)
103-043	680	360	68	El paciente retiró el consentimiento
103-046	680	680	26	El paciente retiró el consentimiento
102-051	680	600	108	El paciente retiró el consentimiento
102-054	680	680	75	El paciente retiró el consentimiento
105-059	680	360	27	Acontecimiento adverso – para cardíaco (grado 5; posiblemente relacionado)

MF-TG101348-002 Razones para Interrupción (Tabla 12B)

Sujeto	Dosis de Partida (mg/día)	Dosis a la Finalización (mg/día)	Duración Acumulativa de Tratamiento (días)	Razón
101-005	60	360	196	A discreción del investigador – falta de respuesta al tratamiento
106-010	120	520	185	A discreción del investigador
105-013	240	360	321	Acontecimiento adverso – Trombocitopenia (grado 4; posiblemente relacionada)
104-015	360	520	257	Acontecimiento adverso – depresión (grado 3; posiblemente relacionada)

Sujeto	Dosis de Partida (mg/día)	Dosis a la Finalización (mg/día)	Duración Acumulativa de Tratamiento (días)	Razón
106-016	360	680	527	A discreción del investigador – falta de respuesta al tratamiento
104-017	520	200	309	A discreción del investigador – progresión de enfermedad
105-021	680	520	357	El paciente retiró el consentimiento
101-047	680	320	233	Acontecimiento adverso – creatinina elevada (grado 2; posiblemente relacionada)

[0146] Tres sujetos tuvieron progresión de la enfermedad (se indican las dosis al inicio del estudio e interrupción): uno de cada uno con hepatoesplenomegalia progresiva y ascitis con endocarditis superimpuesta (ciclo 2; 680 y 520 mg/día), mielofibrosis acelerada (ciclo 13; 520 y 200 mg/día) y transformación leucémica (ciclo 2; 520 y 520 mg/día).

[0147] Las respuestas se muestran más adelante.

[0148] Esplenomegalia: La aparición de la respuesta del bazo fue rápida y generalmente se observó dentro de los primeros 2 ciclos. Para el ciclo 6, 36 sujetos (61%) habían experimentado una disminución mínima de 25% en el tamaño palpable del bazo, incluyendo 65% en la cohorte de DTM (análisis tipo intención de tratar) para este punto de tiempo, se había observado una disminución de ≥50% en tamaño palpable del bazo persistente durante al menos 8 semanas (es decir Mejora Clínica (“MC”) por criterio IWG-MRT) en 39% y 45% de sujetos globales y en la cohorte de DTM, respectivamente. Las respuestas de bazo por ciclo de tratamiento para la cohorte DTM se muestran en la Figura 13. Tres de 4 sujetos (75%) con MF negativa a *JAK2V617F* que completaron 6 ciclos de tratamiento consiguieron MC. La dosis de partida más baja a la cual se observó MC fue 240 mg/día. El tiempo medio (intervalo) para MC a través de las dosis fue 141 días (41 a 171) y 113 días (41-170) para la cohorte DTM. Para el ciclo 12, las respuestas de bazo (MC) se observaron en 48% y 50% de los sujetos, para las cohortes globales y DTM, respectivamente. La duración media (desviación típica) de respuesta de bazo por criterio IWG-MRT fue 315 (±129) días y 288 (±76) días para las cohortes globales y DTM, respectivamente.

[0149] Síntomas constitucionales: Treinta y cinco sujetos en la cohorte DTM evaluaron la presencia y gravedad de saciedad temprana, fatiga, diaforesis nocturna, tos y prurito en una escala de 11 puntos (0=ausencia de síntomas a 10=peores síntomas imaginables) al inicio y al final de al menos un ciclo. Los síntomas se categorizaron como “ausente” (puntuación=0), “leve”.

(puntuación=1-3), “moderado” (puntuación=4-7) o “grave” (puntuación=8-10).

[0150] La saciedad temprana se informó por 29 (85%) sujetos al inicio. Después de 2 ciclos de tratamiento (n=27), 56% informaron resolución completa de este síntoma (Figura 14A). 26 (76%) sujetos informaron fatiga al inicio. Después de 6 ciclos (n=16), 63% informaron mejora y 25% resolución completa de este síntoma (Figura 14B). La diaforesis nocturna se informó al inicio por 14 (40%) sujetos. Después de 1 ciclo, 64% de los sujetos tenían resolución completa de este síntoma; después de 6 ciclos, esta proporción había aumentado a 89% (n=9) (Figura 14C). Se informó tos al inicio por 13 (37%) sujetos. Después de 1 ciclo (n=12), 75% informaron mejora y 67% resolución completa de este síntoma. El prurito se informó por 8 (23%) sujetos al inicio. Después de 1 ciclo, 75% había mejorado, informando 50% resolución completa. Las respuestas a los síntomas constitucionales fueron duraderas en la mayoría de los casos.

[0151] Peso corporal: Al final de los ciclos 6 y 12, el peso corporal medio fue estable con relación a la línea basal para las cohortes globales y DTM (Tabla 13).

TABLA 13 Cambio en peso durante el tratamiento de estudio

Peso (kg)	Línea basal		6 Ciclos		12 Ciclos	
	Global (n=57)	Cohorte DTM (n=38)	Global (n=43)	Cohorte DTM (n=28)	Global (n=36)	Cohorte DTM (n=26)
Media (intervalo)	75,6 (48,2- 105,2)	77,7 (48,2- 96,1)	76,9 (51,4- 105,8)	77,7 (51,4-97,6)	76,1 (49,8- 106,8)	76,5 (49,8-99,5)
Cambio de Media de línea basal (intervalo)	n/a	n/a	0,4 (-11,7- 8,9)	0,6 (-9,2-8,9)	0,7 (-10,7- 13,7)	0,35 (-10,7-13,7)

kg indica kilogramos; n, número y DTM, dosis tolerada máxima

[0152] Leucocitosis y Trombocitosis: La leucocitosis (recuento de GB >11 x 10⁹/l) estuvo presente al inicio en 33 sujetos (56%), 28 de los cuales completaron 6 ciclos de tratamiento; de éstos, 18 estaban en la cohorte DTM. A continuación de 6 ciclos, 16 sujetos a través de las dosis (57%) y 13 sujetos en la cohorte DTM (72%) consiguieron un recuento de GB normal (Figura 15); a continuación de 12 ciclos, 14 de 25 (56%) a través de dosis y 10 de 17 (59%) en la cohorte DTM tenían recuentos de GB normales.

[0153] La trombocitosis (recuento plaquetario >450 x 10⁹/l) se observó al inicio para 10 (17%) sujetos a través de dosis y 7 (19%) en la cohorte DTM (n=37), de los cuales todos completaron 6 ciclos de terapia. En este punto de tiempo, 90% y 100% de los sujetos a través de las dosis y en la cohorte DTM, respectivamente, consiguieron un recuento plaquetario normal; a continuación de 12 ciclos, 7 de 8 sujetos (88%) a través de dosis y todos los 6 sujetos en la cohorte DTM tenían un recuento plaquetario normal.

[0154] Carga alélica de JAK2V617F: Cincuenta y un sujetos (86%) fueron positivos a *JAK2V617F*, con una carga alélica de media (intervalo) de 20% (3%-100%); de estos, 23 (45%) tenían una carga alélica de “significativa” (definida como >20% al inicio) con una media (intervalo) de 60% (23%-100%). Para los sujetos positivos a mutación globales, hubo una reducción significativa en la carga alélica de *JAK2V617F* después de 6 ciclos ($p=0,04$) y 12 ciclos de tratamiento ($p=0,01$) (Figuras 16A y 16B). Después de 6 y 12 ciclos de tratamiento, la carga alélica de media (intervalo) fue 17% (0%-100%) y 19% (0%-100%), respectivamente. De forma similar, para los 23 sujetos con carga alélica de *JAK2V617F* al inicio de >20%, hubo una reducción significativa e incluso más pronunciada en la carga alélica de *JAK2V617F* después de 6 ciclos ($p=0,002$) y 12 ciclos de tratamiento ($p=0,002$) (Figuras 16C y 16D). Después de 6 y 12 ciclos de tratamiento, la carga alélica media (intervalo) fue de 31% (4%-100%) y 32% (7%-100%), respectivamente. Después de 6 ciclos, 16 de 20 sujetos (80%) con carga alélica de línea basal >20% que alcanzaron este punto de tiempo mostraron una reducción media de 61% (intervalo 6% a 96%) y 9 sujetos (45%) tenían una reducción $\geq 50\%$ en carga alélica de *JAK2V617F*. Por el contrario, 4 sujetos (20%) mostraron un aumento (18%, 21%, 30% y 58%). Dieciocho sujetos (78%) del grupo con carga alélica >20% completaron 12 ciclos de tratamiento con una reducción media de 50% (intervalo 29% a 82%) y 7 (39%) sujetos tenían una reducción $\geq 50\%$ en *JAK2V617F*. Tres (17%) sujetos mostraron un aumento en carga alélica (7%, 18% y 22%) y otros 2 con carga alélica de 100% al inicio no mostraron cambios.

[0155] Discusión: Una proporción significativa de pacientes tratados en el presente estudio experimentaron control rápido, sustancial y duradero de esplenomegalia sintomática, leucocitosis, trombocitosis y síntomas constitucionales. Adicionalmente, también hubo evidencia de una reducción significativa en carga de enfermedad genómica que indica un potencial de actividad modificadora de enfermedad. Hubo respuestas en pacientes con MF que eran negativos para *JAK2V617F*. No se conoce si los sujetos en el presente estudio tienen otras mutaciones en la ruta de transducción de señal JAK-STAT tal como *MPL*, *LNK* o alelos no conocidos hasta ahora (Pardanani AD *et al.*, Blood 108: 3472-3476, 2006; Oh ST *et al.*, Blood First Edition Paper, publicado previamente en línea el 19 de Abril de 2010; DOI 101182/blood-2010-02-270108 2010; Pardanani A *et al.*, Leukemia In press: 2010).

[0156] Los resultados de estudio clínico muestran que la terapia con TG101348 se puede interrumpir sin reducción o disminución de dosis previa. Los sujetos que interrumpieron (aunque hayan vuelto a continuar en una fecha posterior) no experimentaron “recuperación de citoquina”. Esto indica que el tratamiento se puede interrumpir sin reducción de dosis previa.

[0157] La recuperación de citoquina en el contexto de mielofibrosis es un fenómeno que ha

aparecido en pacientes que reciben terapia diferente a terapia con TG101348 y que la interrumpieron por cualquier motivo. En algunos casos, los pacientes que interrumpieron la terapia experimentaron síntomas graves incluyendo aumento agudo de tamaño del bazo y recaída de síntomas constitucionales. En algunos casos, los pacientes que interrumpieron el tratamiento experimentaron alteraciones hemodinámicas que representaban peligro para la vida (Wadleigh and Tefferi, *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 8: 557-563, 2010).

[0158] Se ha de indicar que, entre los inhibidores de molécula pequeña de la ruta de JAK-STAT en MF, TG101348 parecía ser único en su capacidad de inducir una reducción significativa y sostenida en la carga alélica mutante de *JAK2V617F*. Sin el deseo de limitarse por ninguna teoría, parecía que el efecto de la inhibición de JAK2 sobre la carga de enfermedad era la base de la evidencia de eficacia clínica en mielofibrosis con TG101348, a diferencia de un efecto anti-citoquina indirecto que puede jugar un papel principal en respuestas a antagonistas de la familia JAK que tienen actividad fuera de diana para JAK1 así como también para JAK2. En apoyo de esto, no hubo cambios consistentes en los niveles de citoquinas proinflamatorias (interleuquina (“IL”)-6, IL-2, IL-8, y TNF- α) con relación al inicio durante el curso de tratamiento con TG101348 (Figura 17). Por el contrario, y consistente con la actividad en diana de TG101348 para JAK2, se observaron aumentos en EPO sérica y a un menor alcance niveles de TPO con relación al inicio después del inicio del tratamiento (datos no mostrados).

[0159] La TLD (hiperamilasemia asintomática, algunas veces con hiperlipasemia) para TG101348 se observó con otros inhibidores de molécula pequeña incluyendo nilotinib (Kantarjian HM *et al.*, *Blood* 110: 3540-3546, 2007). Los acontecimientos adversos gastrointestinales fueron frecuentes en el presente estudio pero explicaron la interrupción de tratamiento únicamente en un sujeto. Estos síntomas aparecieron tan temprano como después de la primera dosis administrada y demostraron una relación clara dependiente de la dosis. Los efectos mielosupresores de TG101348 también fueron dependientes de la dosis.

[0160] Mientras que la DTM (680 mg/día) de TG101348 fue la dosis más eficaz, la misma también se asoció con la incidencia más elevada de acontecimientos adversos. Por lo tanto, una dosis de partida más baja (por ejemplo 400-500 mg/día) puede proporcionar un balance óptimo de riesgo/beneficio. Además, debido a que la mielofibrosis es una enfermedad heterogénea, un programa de dosificación dinámico puede maximizar la oportunidad de identificar una dosis óptima específica de paciente.

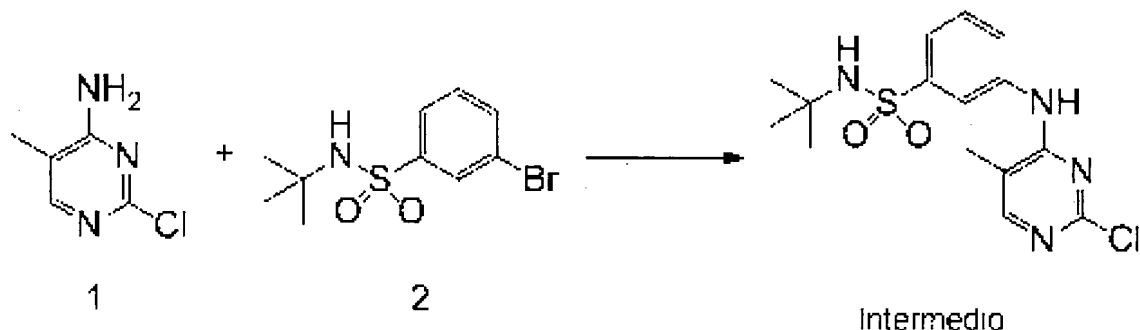
[0161] Estas observaciones sugieren que, adicionalmente a MF, TG101348 también puede tener un papel potencial para el tratamiento de PV y ET.

Ejemplo 4. Síntesis de TG101348

Ejemplo 4.1 N-terc-butil-3-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida

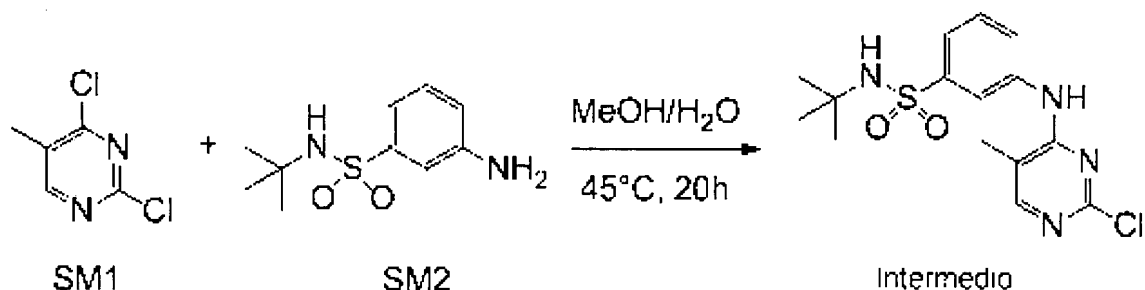
(Intermedio)

Ejemplo 4.1(a)



[0162] Una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (**1**) (0,4 g, 2,8 mmol), 3-bromo-*N*-*tert*-butil-bencenosulfonamida (**2**) (1,0 g, 3,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,17 g, 0,19 mmol), Xantphos (0,2 g, 3,5 mmol) y carbonato de cesio (2,0 g, 6,1 mmol) se suspendió en dioxanos (25 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se añadieron hexanos hasta que el sólido precipitó. Después de la filtración, el compuesto del título (1,2 g, 98%) se obtuvo como un sólido de color pardo claro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ES⁺): *m/z* 355 (M+H)⁺.

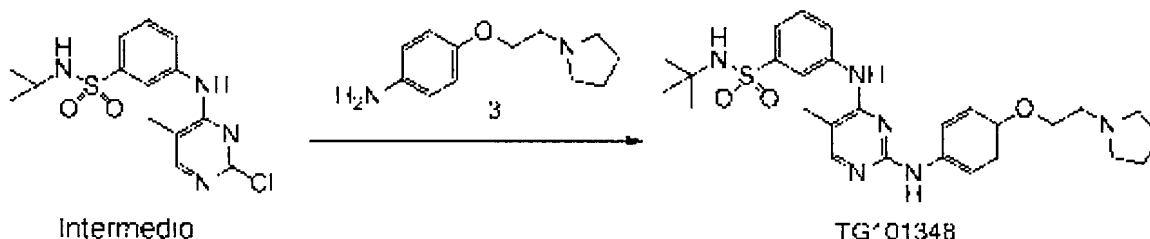
Ejemplo 4.1(b)



[0163] El intermedio se sintetizó a partir de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (**SM1**) y N-t-butil-3-aminobenzenosulfonamida (**SM2**) en las siguientes etapas: (1) Mezclar MeOH (6,7 UOa) y SM1 (Combi Blocks) (UOa); (2) Añadir SM2 (1,15 UOa, 082 eq) y H₂O (8,5 UOa); (3) Calentar a 45 °C, 20 h, N₂, IPC CPL SM2<2%; (4) Enfriar a 20 °C; (5) Centrifugar, N₂; (6) Lavar con H₂O (2,1 UOa) + MeOH (1,7 UOa); (7) Mezclar sólido en H₂O (4,3 UOa) + MeOH (3,4 UOa); (8) Centrifugar, N₂; (9) Lavar con H₂O (2,1 UOa) + MeOH (1,7 UOa); y (10) Secar a 45 °C, vacío, 15 h. **Intermedio** obtenido, masa 49,6 kg (UOb); Rendimiento 79%; OP: 99,6%.

Ejemplo 4.2 *N*-terc-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-

il)amino]bencenosulfonamida



Ejemplo 4.2(a)

[0164] Una mezcla de *N-terc*-Butil-3-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida (**Intermedio**) (0,10 g, 0,28 mmol) y 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (**3**) (0,10 g, 0,49 mmol) en ácido acético (3 ml) se cerró herméticamente en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 150 °C durante 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la tapa se retiró y la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC y las fracciones se combinaron y vertieron en solución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se disolvió en cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que el sólido precipitó. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 27%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 1,65-1,70 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,46-7,53 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10-8,15 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). MS (ES⁺): *m/z* 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 4.2(b)

[0165] Diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato se preparó a partir de diclorhidrato de 4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]anilina (**SM3**) e Intermedio siguiendo las etapas (A) y (B).

[0166] La Etapa (A), preparación de base libre de SM3 (**3**) a partir de SM3, comprendió las etapas (1) – (9): (1) Solubilizar NaOH (0,42 UOb) en H₂O (9 UOb); (2) Enfriar <20°C, N₂; (3) Añadir TBME (6 UOb) después SM3 (Malladi Drugs) (1,06 UOb); (4) Mezclar >20mn después detener; (5) Drenar Aq Ph después extraer mediante TBME (3 UOb); (6) Combinar Or Ph; (7) Concentrar, vacío, T<40°C, hasta un Aceite; (8) Solubilizar en IPA (2,5 UOb); y (9) Calcular extracto seco 23%.

[0167] La Etapa (B) comprendió las etapas (1) – (6): (1) Mezclar IPA (10,5 UOb) e **Intermedio** (UOb); (2) Añadir base libre de **SM3** (0,75 UOb, 1,33 eq/ interm); (3) añadir HCl

conc (0,413 UOb); (4) Calentar a 70°C, 20h, N₂, IPC CPL Interm<2%; (5) Enfriar <20°C; (2) Centrifugar, N₂; (3) Lavar con IPA (3 UOb); (4) Secar a 50°C, vacío, 26h; (5) Quitar grumos en Fitzmill; y (6) polibag (x 2) / poli drum. Se obtuvo diclorhidrato de TG101348 monohidrato, masa 83,8 kg; Rendimiento 98%; OP: 99,5%.

Ejemplo 5 Forma de Cápsula de TG101348 y Proceso de Preparación de TG101348

[0168] Los productos de fármaco de TG101348 se proporcionaron como fuerzas de cápsula de 10 mg, 40 mg y 200 mg, donde los pesos se especifican para la cantidad de resto activo (es decir, base libre) de TG101348. La composición cuantitativa de cada fuerza de cápsula de producto de fármaco de TG101348 se muestra en la Tabla 14.

TABLA 14 Lista de todos los componentes y fórmula unitaria para fuerzas de 10 mg, 40 mg y 200 mg de cápsulas del producto de fármaco de TG101348

Componente y Calidad Estándar (y Grado, si Aplica)	Función	Fórmula Unitaria		
		Cápsula de 10 mg de TG101348	Cápsula de 40 mg de TG101348	Cápsula de 200 mg de TG101348
TG101348 (sustancia de fármaco)*	Ingrediente activo	11,73 mg	46,90 mg	234,80 mg
Celulosa Microcristalina Silicificada (Prosolv SMCC 90HD ®)†	Carga / Diluyente	121,92 mg	448,10 mg	356,70 mg
Estearil Fumarato de Sodio (Pruv®)	Lubricante	1,35 mg	5,00 mg	6,00 mg
Peso de Relleno de Cápsula Total	NA	135,00 mg	500,00 mg	597,50 mg
Cápsula de Gelatina Dura	Recipiente	1 cápsula (blanca opaca, tamaño 3, cada cápsula tiene 48 ± 3 mg)	1 cápsula (blanca opaca, tamaño 00, cada cápsula tiene 118 ± 7 mg)	1 cápsula (naranja Sueco, opaca, tamaño 00, cada cápsula tiene 118 ± 7 mg)

* Ajustado para obtener potencia completa en base a la pureza del lote de sustancia de fármaco de TG101348 usado.

† Ajustado para alojar todos los pesos de componente de forma de asegurar que el peso de carga

de cápsula total es constante.

USP = Farmacopea de los Estados Unidos; NF = Formulario Nacional; EP = Farmacopea Europea; JP = Farmacopea Japonesa; NA = no aplicable.

[0169] Los componentes que se usaron en el proceso de preparación para cada fuerza de cápsula, en una base por lote, se muestran en la Tabla 15.

TABLA 15 Lista de todos los componentes para preparación de las formas de dosificación

Fuerza (Contenido de Etiqueta)	Cápsula de 10 mg de TG101348	Cápsula de 40 mg de TG101348	Cápsula de 200 mg de TG101348
Tamaño de Lote	1.620,000 g	6.000,000 g	5.975,000 g
Componente y Calidad Estándar (y Grado, si Aplica)	Cantidad por Lote (g)	Cantidad por Lote (g)	Cantidad por Lote (g)
COMPONENTES INTRAGRANULARES			
TG101348*	140,780	562,800	2.348,175
Celulosa Microcristalina Silicificada (Prosolv SMCC 90HD)†	214,160	856,800	3.567,075
Estearil Fumarato de Sodio (Pruv)	3,560	14,400	59,750
COMPONENTES EXTRAGRANULARES			
Celulosa Microcristalina Silicificada (Prosolv SMCC 90HD)	1248,860	4.520,400	No incluido
Estearil Fumarato de Sodio (Pruv)	12,640	45,600	No incluido
TOTAL DE COMPONENTES INTRAGRANULARES + COMPONENTES EXTRAGRANULARES			
Peso de lote total	1.620,000 g	6.000,000 g	5.975,000 g
CUBIERTAS DE CÁPSULA			
Tipo de Cubierta de Cápsula	Gelatina dura	Gelatina dura	Gelatina dura
Tamaño de Cápsula	Tamaño 3	Tamaño 00	Tamaño 00
Color de Cápsula	Blanca, opaca	Blanca, opaca	Naranja sueca, opaca
Escala de Lote Total (Cápsulas)	12.000	12.000	10.000

* Ajustado para obtener potencia total en base a la pureza de la sustancia de fármaco de

TG101348 de lote usada.

† Ajustado para alojar todos los pesos de componente de forma de asegurar que el peso de lote total sea constante.

[0170] El proceso para preparar cápsulas de TG101348 se describe más adelante:

[0171] A. Granulación seca de componentes intragranulares (implementada para las tres fuerzas de producto de fármaco): 1. TG101348 y estearil fumarato de sodio intragranular se combinaron con un mezclador en V durante 5 minutos. 2. La combinación se pasó a través de un molino cónico equipado con un tamiz de malla 18 redondo e impulsor redondo. La mezcla se cargó nuevamente en el mezclador en V. 3. Celulosa microcristalina silicificada intragranular se tamizó a través de un tamiz de malla 20 y se añadió al mezclador. La mezcla se combinó durante 15 minutos. 4. La combinación se pasó a través después de un compactador de rodillos. 5. Los lazos compactados por rodillo se pasaron a través de un molino cónico equipado con un tamiz de malla 16 redondo e impulsor redondo. 6. El material molido se combinó con el mezclador en V durante 5 minutos. 7. Muestras sometidas a comprobación en proceso (IPC) se retiraron del mezclador en V usando un ladrón de muestras. Las muestras se sometieron al análisis de potencia.

[0172] B. Adición de componentes extragranulares (implementada para cápsulas de 10 mg y 40 mg): 1. Cuando la potencia de los gránulos (de la Etapa 7 en A) estuvo fuera de 98-102% (p/p) nominal, la celulosa microcristalina silicificada extragranular se ajustó de forma consecuente. 2. El mezclador en V se cargó con gránulos de di-HCl de TG101348 monohidrato/ celulosa microcristalina silicificada / estearil fumarato de sodio (a partir de A). 3. La celulosa microcristalina silicificada extragranular se tamizó a través de un tamiz de malla 20 y se añadió al mezclador en V. 4. El estearil fumarato de sodio extragranular se añadió al mezclador en V. 5. Los componentes intragranulares y extragranulares se combinaron durante 15 minutos. 6. Muestras IPC se retiraron del mezclador en V usando un ladrón de muestras y se analizaron para determinar potencia.

[0173] C. Llenado de cápsula (implementado para las tres fuerzas de producto de fármaco): 1. Si la potencia (a partir de la Etapa 7 en A para las cápsulas de 200 mg o Etapa 6 en B para las cápsulas de 10 mg y 40 mg) estaba fuera de 98-102% (p/p) nominal, el peso de carga de cápsula se ajustó en consecuencia. 2. El material preparado se encapsuló usando máquina de llenado de cápsula automática. Las cápsulas preparadas se embotellaron y almacenaron a 20-28 °F (68-82 °C) y humedad ambiente.

[0174] La uniformidad de contenido y la disolución se examinaron. La validación del método de HPLC se realizó usando un diseño de un analista, un desarrollo por analista y satisfizo los

criterios necesarios de especificidad, sensibilidad, precisión, exactitud, linealidad y estabilidad de muestra. La especificidad se evaluó y confirmó mediante comparación de resolución pico entre TG101348 y todos sus compuestos relacionados, intermedios y degradantes (establecidos a partir de estudios de degradación forzada). El límite de cuantificación y el límite de detección se estableció a 0,10 µg/ml y 0,03 µg/ml de TG101348, respectivamente. La precisión para la uniformidad de contenido se evaluó a través de seis inyecciones de las cápsulas de fuerza de 10 mg y 200 mg, preparadas a concentración de ensayo diana. Los resultados de RSD fueron 3,7% y 5,8% para las cápsulas de fuerza de 10 mg y 200 mg, respectivamente. La precisión para la disolución se evaluó a través de seis inyecciones en cada punto de tiempo de disolución de las cápsulas de fuerza de 10 mg y 200 mg. Los resultados de desviación típica relativa (“DTR”) para todas las fuerzas y puntos de tiempo correspondientes estuvieron dentro del criterio de aceptación ($\pm 10\%$) especificado en el protocolo de validación. La exactitud (definida por la recuperación del analito añadido en una solución de placebo para las cápsulas de fuerza de 10 mg y 200 mg) se evaluó al 70%, 100% y 130% de la concentración convencional de ensayo diana. Los valores de recuperación para todas las mediciones estuvieron dentro de los criterios de aceptación (93%-105%) especificados en el protocolo de validación. La linealidad se demostró a través del intervalo de 50% a 120% de la concentración convencional de ensayo diana y mostró un r^2 de 1,00. La estabilidad de muestra y la robustez del método también se demostraron durante la validación del método.

Ejemplo 6 Estudio de formulación para TG101348

[0175] Se condujo el estudio de formulación para sal di-HCl de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato.

Compatibilidad de sal di-HCl de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato con cubiertas de cápsula

[0176] Se desconocía si la naturaleza cáustica/ácida de la sal di-HCl de *N-terc*-Butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato (di-HCl de TG101348 monohidrato) sería incompatible con cápsulas debido a la naturaleza cáustica/ácido potencial de una sal di-HCl.

[0177] Cubiertas de cápsula de gelatina dura e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) (tamaño N° 00250) se llenaron con 250 mg de di-HCl de TG101348 monohidrato. Las cápsulas llenas se colocaron en estabilidad acelerada (40 °C/75% humedad relativa (HR) y 25 °C/60% HR). Las cápsulas se envasaron en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) ámbar de 30 ml (1 onza). En la Tabla 16 se muestra un compendio de las formulaciones y el protocolo de estabilidad

acelerada para el estudio de estabilidad.

Tabla 16

Formulaciones	(i) Cápsula de Gelatina Dura Tamaño N° 00 (Blanca Opaca) con 250 mg ⁽¹⁾ (ii) Cápsula de HPMC Dura Tamaño N° 00 (Blanca Opaca) Cargada con 250 mg ⁽¹⁾			
Números de Lote	191-031A: Cargas de cápsula de gelatina almacenadas a 25 °C / 60% HR 191-031B: Cargas de cápsula de gelatina almacenadas a 40 °C / 75% HR 191-031C: Cargas de cápsula de HPMC almacenadas a 25 °C / 60% HR 191-031D: Cargas de cápsula de HPMC almacenadas a 40 °C / 75% HR			
Condición de Almacenamiento	Punto de tiempo (semanas)			
	t = 0	t = 1 semana	t = 2 semanas	t = 3 semanas
40 °C / 75% HR	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
25 °C / 60% HR		1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
Comentarios				
Almacenamiento	HDPE de Boca Ancha Ámbar de 30 ml (1 onza) Nalgene Almacena cápsulas para cada formulación en cada condición en la misma botella			
Aspecto / Ensayo / Impurezas	1 cápsula por extracción			

⁽¹⁾ un contenido de ensayo de base libre de 83,78%. 250 mg de TG101348 es equivalente a 209,45 mg de base libre.

[0178] Se observó que di-HCl de TG101348 monohidrato era compatible con cápsulas de gelatina dura. No se observaron cambios apreciables en los atributos (aspecto, ensayo, impurezas) a lo largo de los puntos de tiempo del estudio (t = 1, 2 y 3 semanas).

Compatibilidad de combinación de sustancia de fármaco con cargas y lubricantes

[0179] Se diseñó una matriz de combinaciones de formulación para estudiar la compatibilidad de di-HCl de TG101348 monohidrato con cuatro cargas y dos lubricantes (Tabla 17). Las mezclas se prepararon a una escala de 2,5 g cada una tamizando previamente todos los componentes a través de un tamiz de 500 µm, combinando todos los componentes con excepción del lubricante usando un mezclador Turbula T2B durante 10 min a 22 rpm, tamizando la mezcla a través de un tamiz de 50 µm, mezclando durante 10 min, añadiendo lubricante (peso ajustado) y mezclando durante 5 min. Las combinaciones se prepararon y almacenaron en botellas de HDPE ámbar de 30 ml en condiciones primarias (60 °C/humedad ambiente) y de respaldo (40 °C/75% HR, 25 °C/60% HR y 5 °C). En la Tabla 18 se muestra un compendio del protocolo de estabilidad acelerado. No se observaron cambios apreciables en los atributos (aspecto, ensayo, impurezas) a lo largo del transcurso del estudio.

Tabla 17

Ingredientes	Formulación (%p/p)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	Control
di-HCl de TG101348 monohidrato ⁽¹⁾	50,46%	50,46%	50,46%	50,46%	50,46%	50,46%	50,46%	50,46%	100%
Lactosa (Fast-Flo)	48,54%	48,54%	-	-	-	-	-	-	-
Manitol (Parateck M200)	-	-	48,54%	48,54%	-	-	-	-	-
MCC (Avicel PH102)	-	-	-	-	49,04%	49,04%	-	-	-
MCC (ProSolv 90 HD)	-	-	-	-	-	-	49,04%	49,04%	-
Estearato de Magnesio	1,0%	-	1,0%	-	0,5%	-	0,5%	-	-
Estearil Fumarato de Sodio (Pruv)	-	1,0%	-	1,0%	-	0,5%	-	0,5%	-

⁽¹⁾ En base a TG101348 con un contenido de ensayo de base libre de 81,26% (equivalente a contenido de base libre de 41,00% p/p en la formulación).

Tabla 18

Condición de Almacenamiento	Punto de tiempo (semanas)				
	t = 0	t = 1 semana	t = 2 semanas	t = 4 semanas	t = 12 semanas
60 °C / humedad ambiente	X	X	X	X	X
40 °C / 75% HR		O	O	O	O
25 °C / 60% HR		O	O	O	O
5 °C		O	O	O	O
Comentarios					
Almacenamiento	HDPE de Boca Ancha Ámbar de 30 ml (1 onza) Nalgene Almacena la combinación para cada formulación en cada condición en botellas separadas				
Ensayo	Aspecto visual Ensayo Impurezas				

O = opcional.

Desarrollo de Polvo-En-Cápsula

Selección de Excipiente

[0180] El ensayo de compatibilidad de excipiente de combinaciones secas de di-HCl de TG101348 monohidrato con cuatro cargas (lactosa, manitol, celulosa microcristalina (MCC)

Avicel PH102 y MCC ProSolv 90 HD) y dos lubricantes (estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio (Pruv) (Tabla 17) no indicó incompatibilidades. Prosolv SMCC 90HD (es decir, celulosa microcristalina silicificada) y Lactosa Fast-Flo (es decir, lactosa monohidrato secada por pulverización) se seleccionaron como cargas para ensayo adicional en base a propiedades susceptibles de dirigir los procesos de combinación en seco. Estearato de magnesio (grado vegetal) y Pruv se seleccionaron como lubricantes para ensayo adicional. Todos los excipientes están aprobados por regulaciones globales para su uso en formas de dosificación orales sólidas (Estados Unidos, Unión Europea, Japón).

Idoneidad para Desarrollo de Proceso de Polvo Seco

[0181] Las densidades reales de di-HCl de TG101348 monohidrato que tienen partículas de aspecto redondeado/granular, celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90HD) y estearil fumarato de sodio (Pruv) se midieron usando un picnómetro de helio (Micromeritics Accupyc 1340). La densidad real de la sustancia de fármaco y los excipientes (cargas/diluyentes) parecían coincidir bien.

Formulaciones de Cápsula

[0182] Una “matriz” de formulaciones de cápsula de prototipo para evaluación de estabilidad se diseñó y se resume en la Tabla 19. Se seleccionaron dos fuerzas de dosificación, 10 y 125 mg.

Tabla 19

	Formulación de Prototipo							
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Mezcla Seca								
Componente	%p/p de composición							
di-HCl de TG101348 monohidrato (1)	49,37	49,37	49,37	49,37	49,37	49,37	49,37	49,37
Prosolv SMCC 90HD	50,13	50,13	50,13	50,13	-	-	-	-
Lactosa Fast-Flo	-	-	-	-	49,63	49,63	49,63	49,63
Estearato de Magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Carga de Cápsula								
Tipo de Cápsula	Gelatina Tamaño N° 00	Gelatina Tamaño N° 00	HPMC Tamaño N° 00	HPMC Tamaño N° 00	Gelatina Tamaño N° 00	Gelatina Tamaño N° 00	HPMC Tamaño N° 00	HPMC Tamaño N° 00

Color de Cápsula	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Blanco Opaco
Carga de Cápsula	carga de mezcla de 24,39 mg	carga de mezcla de 304,86 mg	carga de mezcla de 24,39 mg	304,86 carga de mezcla de mg	carga de mezcla de 24,39 mg	carga de mezcla de 304,86 mg	carga de mezcla de 24,39 mg	carga de mezcla de 304,86 mg
Dosis								
Dosis (mg, es decir, base libre)	10 mg	125 mg	10 mg	125 mg	10 mg	125 mg	10 mg	125 mg

⁽¹⁾ En base a un contenido de ensayo de base libre de 83,05% (equivalente a contenido de base libre de 41,00% p/p en la formulación).

Protocolo de Ensayo de Estabilidad Acelerada

[0183] La Tabla 20 resume el protocolo de estabilidad acelerada aplicado para los prototipos de cápsula. No se observaron cambios apreciables en los atributos (aspecto, ensayo, impurezas, dilución *in vitro*) a lo largo de los puntos de tiempo del estudio (t = 1, 2, 4 y 8 semanas a 40 °C/75% HR y 25 °C/60% HR). En base a estos resultados, los Prototipos P2 y P6 se seleccionaron para evaluación adicional.

Tabla 20

Condición de Almacenamiento	Punto de tiempo (semanas)				
	t = 0	2 semanas	4 semanas	8 semanas	Contingencia
40 °C / 75% HR	16 cápsulas	5 cápsulas	5 cápsulas	5 cápsulas	7 cápsulas
25 °C / 60% HR		5 cápsulas	5 cápsulas	5 cápsulas	7 cápsulas
Comentarios					
Almacenamiento	Almacenar cada extracción por separado en botellas individuales HDPE de Boca Ancha Ámbar de 30 ml (1 onza) Nalgene				
Aspecto / Ensayo / Impurezas	2 cápsulas por extracción				
Disolución <i>In vitro</i>	3 cápsulas por extracción				
Notas	16 cápsulas para t=0 para incluir soporte para desarrollo de metodología de disolución <i>in vitro</i>				

Consideraciones de Rendimiento de Disolución *In Vitro*

[0184] En ensayo de disolución *in vitro*, formulaciones de prototipo cargadas en cubiertas de cápsula de gelatina (P1, P2, P5, P6) demostraron > 85% de liberación de fármaco dentro de 15 minutos. Las formulaciones de prototipo cargadas en cubiertas de cápsula de HPMC (por ejemplo, P3, P4, P7, P8) demostraron típicamente < 60% de liberación de fármaco después de 60

minutos. Los prototipos en cápsulas de HPMC por lo tanto no progresaron más allá de ensayo en t = 0.

Desarrollo de Cápsula Potenciadora de Absorción

[0185] TG101348 está en el límite entre permeabilidad “baja” y “elevada” en base a datos de permeabilidad de caco-2. Adicionalmente, la biodisponibilidad en múltiples especies fue típicamente 20-25%. Por lo tanto, no se tenía conocimiento de si sería necesario un “potenciador de absorción” en la formulación para conseguir biodisponibilidad adecuada.

Selección del Excipiente

[0186] En base a la compatibilidad de excipiente descrita anteriormente, se usó celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90HD) como el excipiente de carga/vehículo primario para la formulación de potenciación de absorción. Se seleccionaron cuatro candidatos de excipiente de potenciación de absorción para ensayo adicional (Tabla 21).

Tabla 21

Excipiente de Potenciación de Absorción	Fabricante del Excipiente	Mecanismo de Potenciación de Absorción
Vitamina E D-α-tocoferil polietilenglicol succinato (Vitamina E TPGS)	Eastman Chemical Company	Excipiente lipídico (tensioactivo), Inhibidor de P-glicoproteína (PGP)
Gelucire 44/14 (PEG-32 gliceril laurato)	Gattefossé S.A.	Excipiente lipídico (anfífilo)
Pluronic F127	BASF Chemical Company	Tensioactivo anfífilo polimérico / solubilización micelar / inhibidor de P-glicoproteína (PGP)
Monoestearato de Glicerilo 40-55	Gattefossé S.A.	Excipiente lipídico (tensioactivo), Inhibidor de P-glicoproteína (PGP)

Formulaciones y Proceso de Preparación

[0187] La Tabla 22 resume las formulaciones de potenciación de absorción ensayadas. Se seleccionó granulación por fusión, a diferencia de un proceso de preparación de mezcla directa, para producir la formulación.

Tabla 22

	Formulaciones Potenciadoras de Absorción			
	A	B	C	D
Gránulos				
Componente	%p/p composición			
di-HCl de TG101348 monohidrato ⁽¹⁾	50,17%	50,17%	50,17%	50,17%
Vitamina E TPGS	25,00%	-	-	-
Gelucire 44/14	-	25,00%	-	-
Pluronic F127	-	-	3,33%	-
Monoestearato de Glicerilo	-	-	-	3,33%
ProSolv SMCC 90HD	24,33%	24,33%	46,00%	46,00%
Estearato de Magnesio	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%
Tipo de Cápsula				
Color de Cápsula	Tamaño de Gelatina N° 00	Tamaño de Gelatina N° 00	Tamaño de Gelatina N° 00	Tamaño de Gelatina N° 00
Carga de Cápsula	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Blanco Opaco	Blanco Opaco
Tipo de Cápsula	300 mg de gránulos	300 mg de gránulos	300 mg de gránulos	300 mg de gránulos
Dosis				
Dosis (mg, es decir, base libre)	125 mg	125 mg	125 mg	125 mg

⁽¹⁾ En base a TG101348 con un contenido de ensayo de base libre de 83,05% (equivalente a contenido de base libre de 41,67% p/p en la formulación).

Estudio de PK en Perro Beagle Cruzado

[0188] Se realizó un estudio de PK en perro Beagle cruzado ensayando cinco formulaciones: una solución oral como se ha descrito más adelante, dos formulaciones de cápsula sin potenciador de absorción y dos formulaciones de cápsula con potenciador de absorción.

[0189] Cinco perros Beagle recibieron una dosis de cada formulación a una dosis de TG101348 de 125 mg o aproximadamente 11 mg/kg en base a pesos corporales medios, con un “lavado” de una semana entre dosis. Las formulaciones administradas se resumen en la Tabla 23.

Tabla 23

Fase	Dosis	Formulación	Fuerza de Dosis	Cantidad de Dosis	Matriz Recogida
1	Solución oral	Acuosa, 0,5% MC, 6,25 mg/ml	125 mg	20 ml	Plasma
2	Cápsula de Prototipo P2	Carga de cápsula que contiene combinación seca de: 49,37% TG101348 Lot K-18 50,13% Prosolv SMCC 90HD 0,5% Estearato de Magnesio	125 mg	Una cápsula	Plasma
3	Cápsula de Prototipo P6	Carga de cápsula que contiene combinación seca de: 49,37% TG101348 Lot K-18 49,63% Lactosa Fast-Flo 1,0% Estearato de Magnesio	125 mg	Una cápsula	Plasma
4	Cápsula de Prototipo A	Carga de cápsula que contiene gránulos compuestos de: 50,17% TG101348 Lot K-18 3,33% de Monoestearato de Glicerilo 46,00% Prosolv SMCC 90HD 0,5% Estearato de Magnesio	125 mg	Una cápsula	Plasma
5	Cápsula de Prototipo D	Carga de cápsula que contiene gránulos compuestos de: 50,17% TG101348 Lot K-18 25,00% Vitamina E TPGS 24,33% Prosolv SMCC 90HD 0,5% Estearato de Magnesio	125 mg	Una cápsula	Plasma

[0190] Las cuatro formulaciones de cápsula mostraron características de liberación inmediata

con una demostración de bioequivalencia con la dosis de solución de referencia. Por lo tanto, a pesar de la permeabilidad límite en células caco-2 humanas y la biodisponibilidad de 20-25% en diversas especies animales, las formulaciones de cápsula sin una formulación potenciadora de la absorción demostraron características de liberación inmediata.

Desarrollo de Proceso

Morfología de Partícula de Sustancia de Fármaco

[0191] Se observó diferente morfología de partícula, desde partículas redondeadas y granulares (tamaño de partícula medio $\approx 25 \mu\text{m}$), hasta el de agujas pequeñas (tamaño de partícula medio $\approx 7 - 10 \mu\text{m}$) entre diferentes lotes de la sustancia de fármaco. La forma de aguja se observó que era altamente estática, lo cual podría influir negativamente sobre la preparación del producto de fármaco y también influir negativamente sobre la uniformidad del contenido de producto de fármaco.

Proceso de Granulación en Seco

[0192] La formulación inicial, desarrollada con la sustancia de fármaco que tiene partículas redondeadas y granulares con un tamaño de partícula medio de $25 \mu\text{m}$ tenía una proporción 50:50 en peso de sustancia de fármaco TG101348 y carga, con 0,5% p/p de lubricante. Antes de la compactación con rodillo, se preparó una mezcla de fármaco, carga y lubricante. Como se ha descrito en la presente memoria, la sustancia de fármaco se pasó a través de un molino cónico para desaglomerar antes de mezclar con los excipientes de formulación. La sustancia de fármaco que tiene agujas pequeñas demostró una tendencia elevada a aglomerar en almacenamiento. Después de desaglomerar la sustancia de fármaco que tiene agujas pequeñas, ocurriría reaglomeración o “agrupamiento” casi instantáneamente. Esta reaglomeración se redujo significativamente mediante la combinación del fármaco con lubricante antes de la molienda.

[0193] La formulación inicial de di-HCl de TG101348 monohidrato comprendía aproximadamente una proporción 50:50 en peso de sustancia de fármaco TG101348 y carga, con 0,5% p/p de lubricante. Esta formulación mostraba una mala fluidez y adherencia significativa a los rodillos de metal dentro del compactador de rodillo.

[0194] La cantidad de lubricante de estearato de magnesio se podría aumentar en la formulación, sin embargo el aumento de la concentración dentro de la formulación podría influir negativamente sobre la cinética de liberación de fármaco. El lubricante lauril fumarato de sodio también demostró ser compatible con di-HCl de TG101348 monohidrato y es menos higroscópico que el estearato de magnesio y se añadió (a una proporción en peso de 2,0% p/p) en lugar de estearato de magnesio lo cual minimizó la adherencia de la formulación a los rodillos de metal del compactador de rodillo. Sin embargo, la fluidez del polvo siguió siendo mala.

[0195] La proporción de sustancia de fármaco TG101348 a carga se redujo desde aproximadamente 50:50 hasta aproximadamente 40:60. El contenido de lubricante (Pruv) también se redujo a 1% p/p lo cual proporcionó fluidez aceptable y adherencia mínima dentro del compactador de rodillo.

Desarrollo de Formulaciones Multidosis

[0196] En ensayos de llenado a mano de cápsulas, con compactación agresiva, en cubiertas de cápsula de gelatina tamaño N° 00, aproximadamente 600 mg de gránulos pareció ser la carga máxima alcanzable. Con una carga de sustancia de fármaco del 40% p/p en la formulación y con el lote de di-HCl de TG101348 monohidrato que comprende 83,78% contenido de base libre, por lo tanto pareció que una fuerza de cápsula superior de fuerza 200 mg era factible.

[0197] El proceso de granulación en seco desarrollado como se ha descrito en la presente memoria para producir partículas que tienen di-HCl de TG101348 monohidrato intragranular y lauril fumarato de sodio permitió la preparación de una diversidad de dosis de cápsula usando procesos de combinación en seco.

[0198] El tamaño de gránulo medio fue aproximadamente 300 μm y el tamaño de partícula medio de celulosa microcristalina silicificada fue aproximadamente 100 μm . Por lo tanto, las formulaciones de fuerza de cápsula de 40 mg y 10 mg se produjeron a través de la dilución de los gránulos con celulosa microcristalina silicificada extragranular. En general, los tamaños de partícula dentro de un. El tamaño de los gránulos y la celulosa microcristalina silicificada extragranular son los suficientemente similares para permitir mezcla homogénea.

[0199] Se produjeron cápsulas de fuerza de 40 mg usando una formulación que comprende un volumen de carga comparable a la formulación de 200 mg, dentro de la misma cubierta de cápsula (cápsula de gelatina dura tamaño N° 00). Para las cápsulas de fuerza de 10 mg, se usó una mezcla común con la formulación de fuerza de cápsula 40 mg llenando un tamaño de cápsula más pequeño.

Formulación de Solución Oral

[0200] Se desarrolló una formulación de solución oral que contenía la sustancia de fármaco, 0,5% de metilcelulosa (MC) y 0,05% de Tween 80. Se realizó un estudio de estabilidad a pH a 60 °C en formulaciones pasadas a través de un filtro de polietérsulfona (PES) de 0,22 μm . No se observaron cambios apreciables en los atributos (aspecto, ensayo, impurezas) a lo largo del transcurso del estudio (14 días). Se desarrolló una segunda formulación de solución oral que contenía la sustancia de fármaco y 0,5% MC. La segunda formulación de solución oral se usó en el estudio de PK de perro.

[0201] Aunque los ejemplos anteriores se han descrito con algún detalle a modo de ilustración

y ejemplo con fines de claridad de comprensión, las descripciones y ejemplos no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula adecuada para administración oral que comprende una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) una celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato de sodio, en el que la mezcla está contenida en la cápsula.
2. La cápsula de la reivindicación 1, en la que la cápsula contiene aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, en la que el peso especificado es el peso del resto de base libre del compuesto.
3. La cápsula de la reivindicación 2, en la que la cápsula contiene aproximadamente 10 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg del compuesto .
4. La cápsula de la reivindicación 3, en la que la cápsula contiene aproximadamente 100 mg del compuesto.
5. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la proporción en peso del compuesto a celulosa microcristalina en la mezcla es entre aproximadamente 1:1,5 a 1:15, en la que el peso para el compuesto en la proporción en peso es el peso del resto de base libre del compuesto.
6. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la proporción en peso del compuesto a estearil fumarato de sodio en la mezcla es entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1, en la que el peso para el compuesto en la proporción en peso es el peso del resto de base libre del compuesto.
7. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada.
8. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el compuesto es diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-

il)amino]bencenosulfonamida monohidrato.

9. La cápsula de la reivindicación 8, en la que la cápsula contiene una mezcla de aproximadamente 12 mg de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato, aproximadamente 122 mg de celulosa microcristalina silicificada y aproximadamente 1 mg de estearil fumarato de sodio.

10. La cápsula de la reivindicación 8, en la que la cápsula contiene una mezcla de aproximadamente 47 mg de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato, aproximadamente 448 mg de celulosa microcristalina silicificada y aproximadamente 5 mg de estearil fumarato de sodio.

11. La cápsula de la reivindicación 8, en la que la cápsula contiene una mezcla de aproximadamente 117 mg de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato.

12. La cápsula de la reivindicación 8, en la que la cápsula contiene una mezcla de aproximadamente 235 mg de diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato, aproximadamente 357 mg de celulosa microcristalina silicificada y aproximadamente 6 mg de estearil fumarato de sodio.

13. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el estearil fumarato de sodio es aproximadamente 1% p/p del peso de carga de la cápsula.

14. La cápsula de la reivindicación 7 u 8, en la que la proporción en peso del compuesto a celulosa microcristalina silicificada es aproximadamente 1:1,5.

15. La cápsula de la reivindicación 7 u 8, en la que la proporción en peso del compuesto a celulosa microcristalina silicificada es aproximadamente 1:9.

16. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que la cápsula es una

cápsula de gelatina dura.

17. Una forma de dosificación unitaria que comprende una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) una celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato de sodio.

18. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 17, en la que la forma de dosificación unitaria es para el tratamiento de mielofibrosis en un sujeto.

19. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 17 o 18, en la que la forma de dosificación unitaria está en forma de una cápsula y la mezcla está contenida en la cápsula.

20. La forma de dosificación unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 17-19, en la que la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, en la que el peso especificado es el peso del resto de base libre del compuesto.

21. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 20, en la que la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 10 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 500 mg del compuesto.

22. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 21, en la que la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 400 mg o aproximadamente 500 mg del compuesto.

23. La forma de dosificación unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 17-22, en la que la proporción en peso del compuesto a celulosa microcristalina en la mezcla es entre aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:15, en la que el peso del compuesto en la proporción en peso es el peso del resto de base libre del compuesto.

24. La forma de dosificación unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 17-23, en la que la proporción en peso del compuesto a estearil fumarato de sodio en la mezcla es entre

aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1, en la que el peso para el compuesto en la proporción en peso es el peso del resto de base libre del compuesto.

25. La forma de dosificación unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 17-24, en la que el compuesto es diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato.

26. Un método para tratar mielofibrosis en un sujeto, que comprende administrar por vía oral un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo y en el que el compuesto está en una mezcla de (i) el compuesto, (ii) una celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato de sodio.

27. Un método para tratar mielofibrosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, en el que el sujeto ha recibido previamente otra terapia para mielofibrosis con un inhibidor de JAK2 que no es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

28. El método de la reivindicación 27, en el que la terapia anterior comprende administración de INCB018424 (ruxolitinib).

29. El método de la reivindicación 27 o 28, en el que el sujeto no responde a la terapia anterior.

30. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 27-29, en el que el compuesto se administra por vía oral.

31. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 27-30, en el que el compuesto está en una mezcla de (i) el compuesto, (ii) una celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato de sodio.

32. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-31, en el que el compuesto está en una cápsula.
33. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-32, en el que el compuesto está en una forma de dosificación unitaria.
34. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-33, en el que el sujeto tiene un alto riesgo de mielofibrosis.
35. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-33, en el que el sujeto tiene un nivel de riesgo intermedio 2 de mielofibrosis.
36. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-35, en el que el sujeto tiene un bazo de al menos 5 cm por debajo del margen costal medido por palpación.
37. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-36, en el que el sujeto tiene mielofibrosis primaria.
38. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-36, en el que el sujeto tiene mielofibrosis post policitemia vera.
39. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-36, en el que el sujeto tiene mielofibrosis post trombocitemia esencial.
40. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-39, en el que el compuesto se administra diariamente.
41. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-40, en el que el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 240 mg por día a aproximadamente 680 mg por día y en el que el peso especificado es el peso del resto de base libre del compuesto.
42. El método de la reivindicación 41, en el que el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 300 mg por día a aproximadamente 500 mg por día y en el que el peso especificado es el peso del resto de base libre del compuesto.

43. El método de la reivindicación 42, en el que el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 400 mg por día y en el que el peso especificado es el peso del resto de base libre del compuesto.
44. El método de la reivindicación 42, en el que el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 500 mg por día y en el que el peso especificado es el peso del resto de base libre del compuesto.
45. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-44, en el que el compuesto se administra durante un periodo de al menos 1 ciclo, al menos 6 ciclos, al menos 10 ciclos o al menos 15 ciclos de un ciclo de tratamiento de 28 días.
46. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26 y 31-45, en el que la proporción en peso del compuesto a celulosa microcristalina en la mezcla es entre aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:15 y en el que el peso del compuesto es el peso del resto de base libre del compuesto.
47. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26 y 31-46, en el que la proporción en peso del compuesto a estearil fumarato de sodio en la mezcla es entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1 y en el que el peso del compuesto es el peso del resto de base libre del compuesto.
48. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-47, en el que el sujeto es un ser humano.
49. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26 y 31-48, en el que tras la administración del compuesto a un sujeto humano, la $C_{\text{máx}}$ del compuesto se consigue a aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas después de la dosis.
50. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26 y 31-49, en el que tras la administración del compuesto en un sujeto humano, la semivida de eliminación del compuesto es aproximadamente 16 a aproximadamente 34 horas.
51. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26 y 31-50, en el que la ABC

media del compuesto aumenta más que de forma proporcional con dosis crecientes que varían desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 800 mg por día.

52. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26 y 31-51, en el que la acumulación del compuesto es aproximadamente 1,25 a aproximadamente 4,0 veces en estado estacionario cuando el compuesto se dosifica una vez al día.

53. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26-52, en el que el compuesto es diclorhidrato de *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida monohidrato.

54. Un método para preparar un producto de fármaco de cápsula que comprende a) mezclar un lubricante con un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo para generar gránulos; y b) mezclar los gránulos de a) con un excipiente.

55. El método de la reivindicación 54, en el que el lubricante es estearil fumarato de sodio.

56. El método de la reivindicación 54 o 55, en el que el excipiente es celulosa microcristalina silicificada.

57. El método de la reivindicación 55 o 56, en el que el estearil fumarato de sodio es aproximadamente 1% p/p del peso de carga de cápsula.

58. El método de la reivindicación 56 o 57, en el que la proporción en peso del compuesto a celulosa microcristalina silicificada es aproximadamente 1:1,5.

59. El método de la reivindicación 56 o 57, en el que la proporción en peso del compuesto a celulosa microcristalina silicificada es aproximadamente 1:9.

60. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 54-59, en el que la cápsula es una cápsula de gelatina dura.

61. Un artículo de preparación que comprende (a) una mezcla de (i) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, (ii) una celulosa microcristalina y (iii) estearil fumarato de sodio, y (b) un prospecto o una etiqueta que indica que la mezcla es útil para tratar mielofibrosis en un sujeto.

62. El artículo de preparación de la reivindicación 61, en el que el prospecto o una etiqueta indica que, tras la administración de la mezcla a un sujeto humano, la $C_{m\acute{a}x}$ del compuesto se consigue en aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas después de la dosis.

63. El artículo de preparación de la reivindicación 61 o 62, en el que el prospecto o una etiqueta indica que, tras la administración del compuesto a un sujeto humano, la semivida de eliminación del compuesto es aproximadamente 16 a aproximadamente 34 horas.

64. El artículo de preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 61-63, en el que la ABC media del compuesto aumenta más que de forma proporcional con dosis crecientes que varían desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 800 mg por día.

65. El artículo de preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 61-64, en el que la acumulación del compuesto es aproximadamente 1,25 a aproximadamente 4,0 veces en estado estacionario cuando el compuesto se dosifica una vez al día.

66. Un artículo de preparación que comprende (a) un compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo y (b) un prospecto o una etiqueta que indica que el compuesto se puede usar para tratar mielofibrosis en un sujeto, en el que el sujeto ha recibido previamente otra terapia para mielofibrosis con un inhibidor de JAK2 que no es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

67. El artículo de preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 61-66, en el que el prospecto o la etiqueta está en una posición que es visible para compradores potenciales.

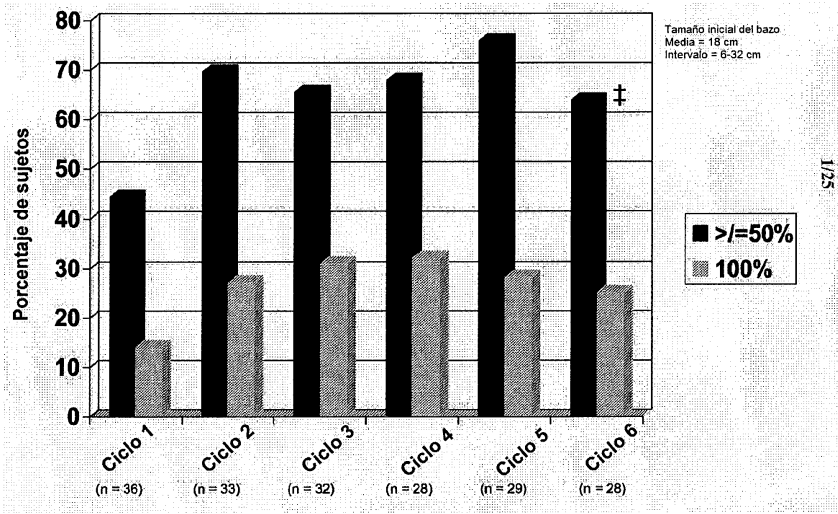
68. El artículo de preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 61-67, en el que el compuesto está en una forma de cápsula.

69. El artículo de preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 61-68, en el que el compuesto está en forma de dosificación unitaria.

RESUMEN

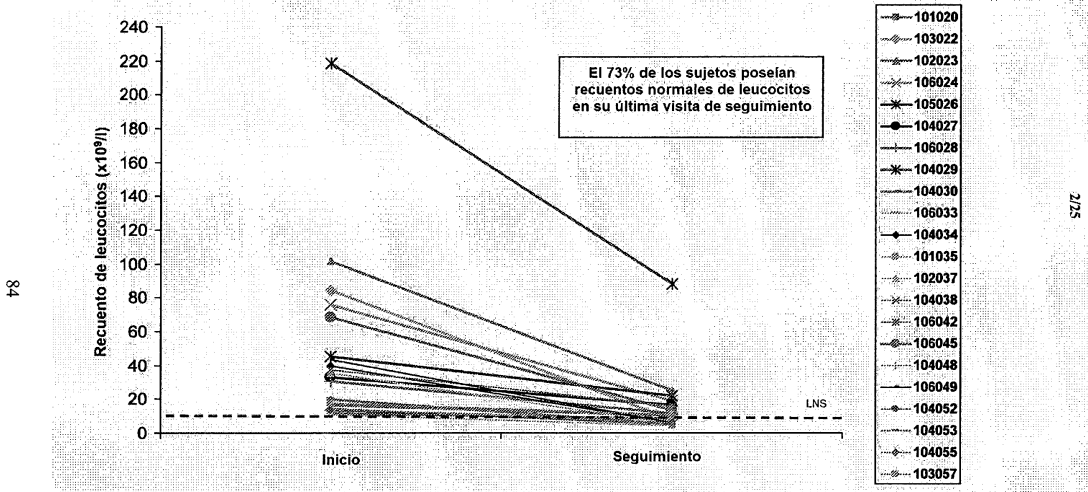
En la presente memoria se proporcionan composiciones y métodos para tratar mielofibrosis en un sujeto. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de compuesto que es *N-terc*-butil-3-[(5-metil-2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

Figura 1 Disminución de tamaño de bazo palpable por ciclo en pacientes (N = 37) tratados con 680 mg/día* de TG101348



*Dosis de partida. Dosis (mg/día) del ciclo 1, 520-800; de los ciclos 2-6, 360-680 mg/día
Aumento de 22-47% en 3 sujetos con mantenimiento del fármaco durante ~2-3 semanas inmediatamente antes de la medición.

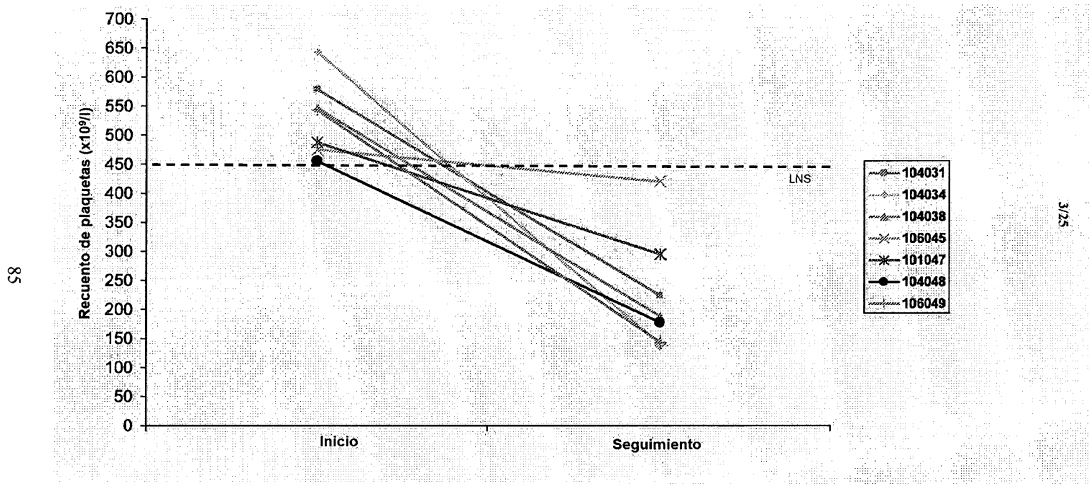
Figura 2 Efecto de TG101348 sobre la leucocitosis
(Recuento inicial de leucocitos > 11 x 10⁹/l)



La dosis de seguimiento varía de 360 a 680 mg/día. La última visita de seguimiento varía de 8 a 24 semanas (media 24 semanas)
LNS = límite normal superior

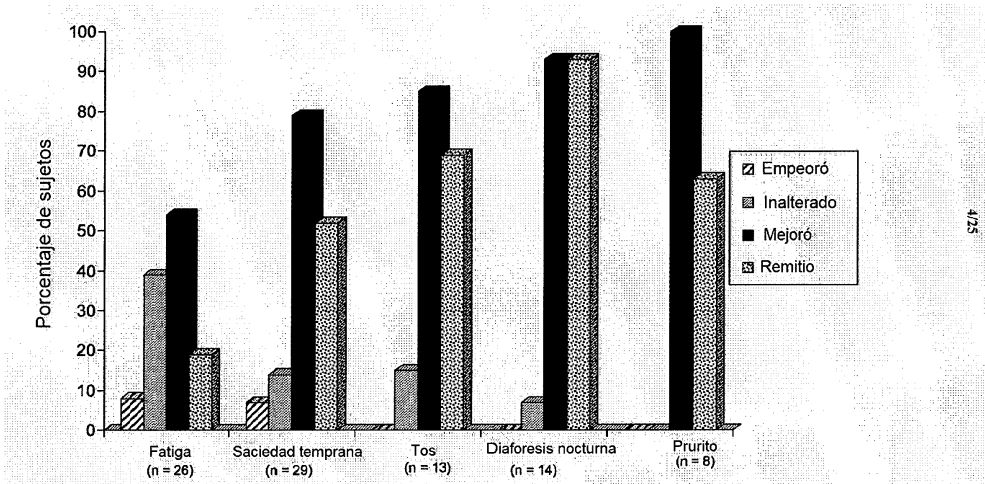
29

Figura 3 Efecto de TG101348 sobre la trombosis
(Recuento inicial de plaquetas > 450 x 10⁹/l)



La dosis de seguimiento varía de 360 a 680 mg/día. La última visita de seguimiento varía de 12 a 24 semanas (media 24 semanas)
LNS = límite normal superior

Figura 4 Efecto de TG101348 sobre síntomas constitucionales:
desde el inicio hasta la última visita



La última visita varía de 4 a 24 semanas (media 20 semanas) Los datos reflejan variaciones de síntomas presentes al inicio. Durante el estudio, 18 sujetos declararon la nueva aparición de ≥ 1 síntoma; en la última visita de seguimiento remitieron los síntomas de 12 sujetos de estos 18. Los sujetos valoraron la gravedad en una escala de 1-10. Para el análisis; 0 = ausente; 1-3 = leve; 4-7 = moderado; 8-10 = grave. Mejoría = de disminución a ausente o de leve a moderados desde una valoración inicial más grave

Figura 5 Cambios no significativos en niveles de citocinas con TG101348

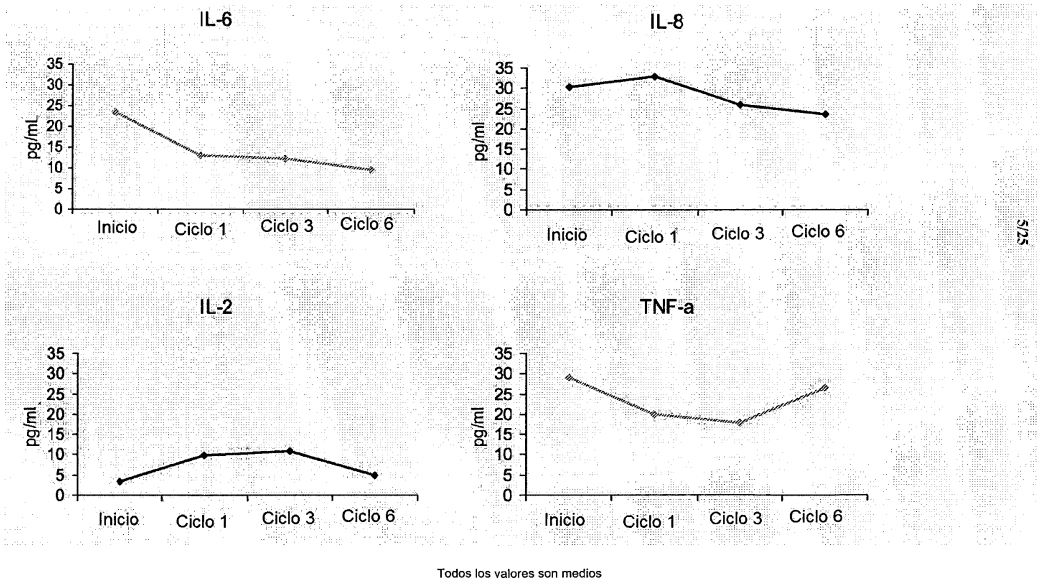
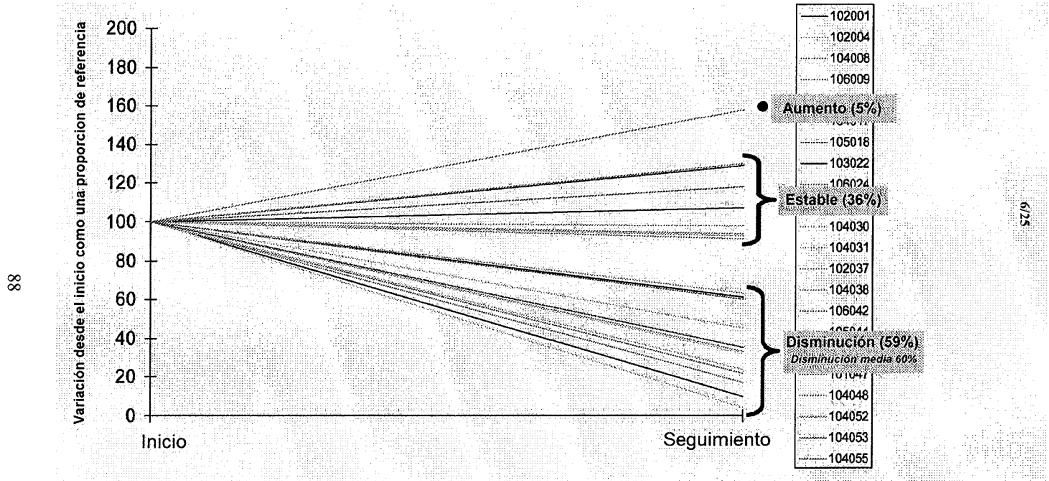
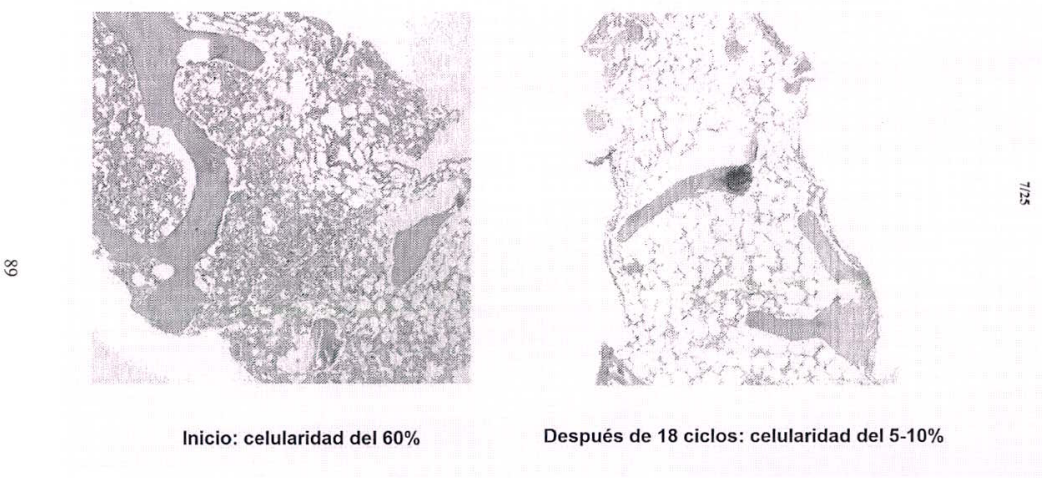


Figura 6 Efecto sobre la carga alélica de V617F en sujetos tratados con TG101348 con una referencia > 20% (N = 22)*



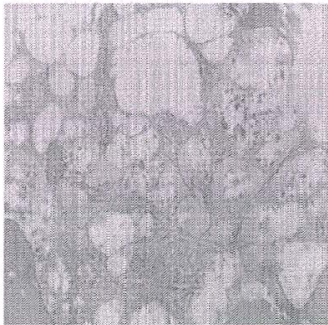
* Subconjunto de sujetos JAK2V617F positivos en la población global (N = 48)
Dosis de seguimiento de 360 a 680 mg/día. La última visita varía de 20 a 72 semanas (media 24 semanas)

Figura 7 Efecto sobre la celularidad de la MO

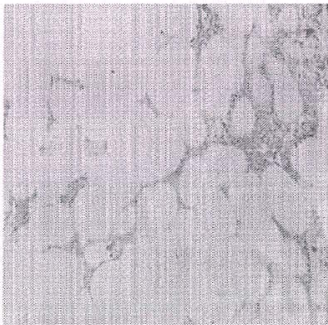


Varón de 76 años con MFP V671 F negativo; dosis de partida, 30 mg/día, dosis de seguimiento, 520 mg/día

Figura 8 Efecto sobre la fibrosis de la MO



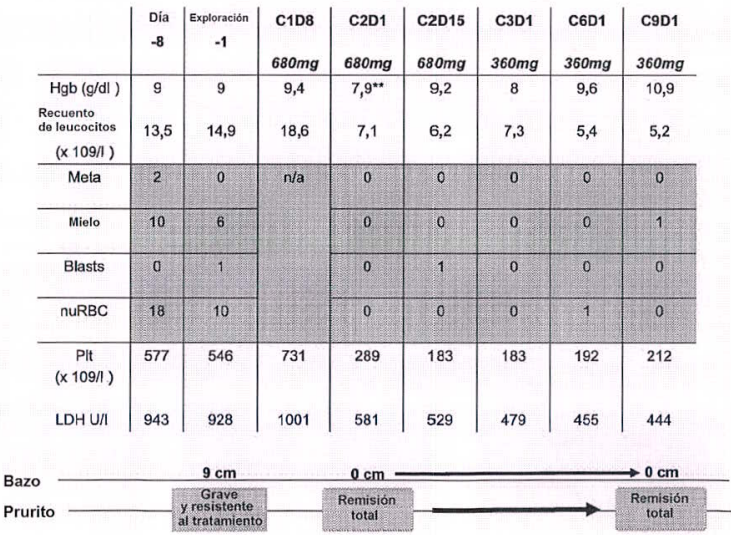
Inicio: 3+



Después de 18 ciclos: 0

Varón de 56 años con MFP V671 F negativo; dosis de partida, 240 mg/día, dosis de seguimiento, 440 mg/día

Figura 9 Sujeto con MFP JAK2V617F-positivo tratado con una dosis de partida de 680 mg/día (TG101348)



16

9/25

46

Figura 10A

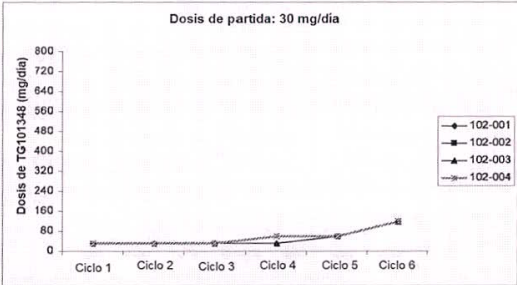


Figura 10B

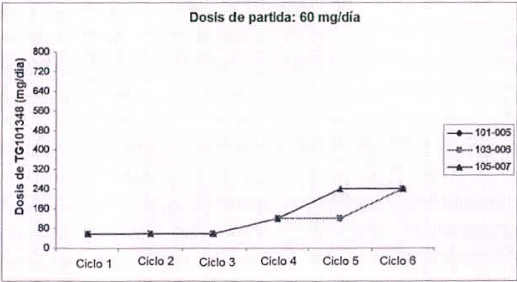


Figura 10C

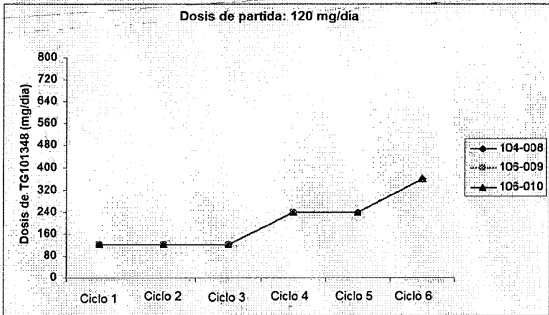


Figura 10D

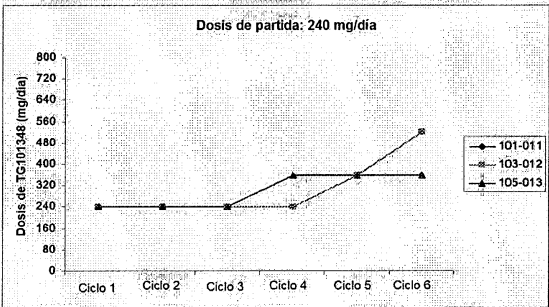


Figura 10E

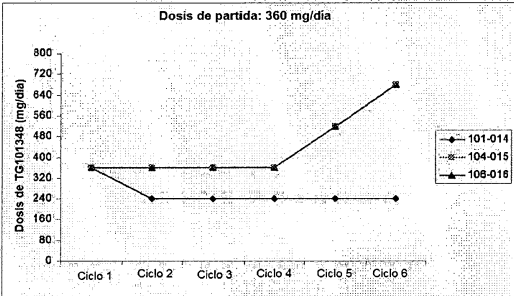


Figura 10F

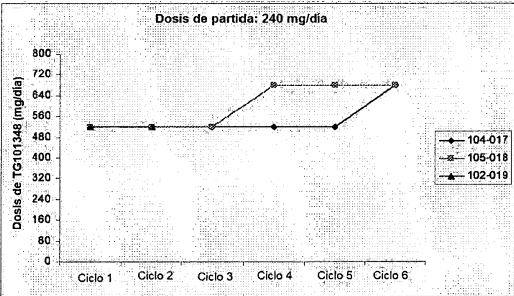


Figura 10G

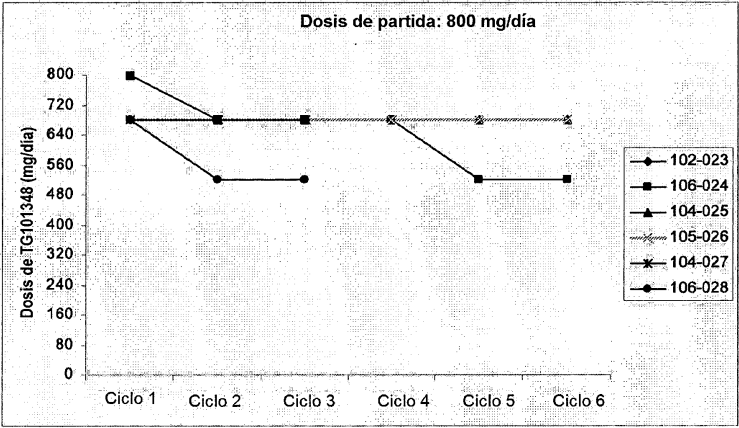


Figura 11

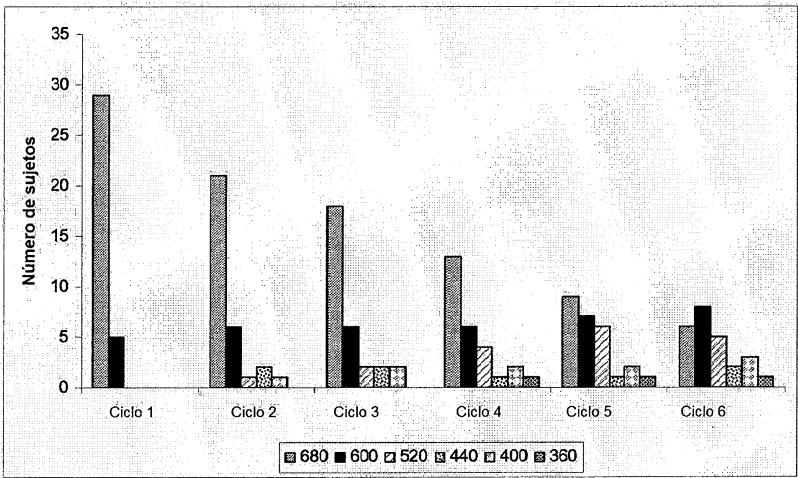


Figura 12A

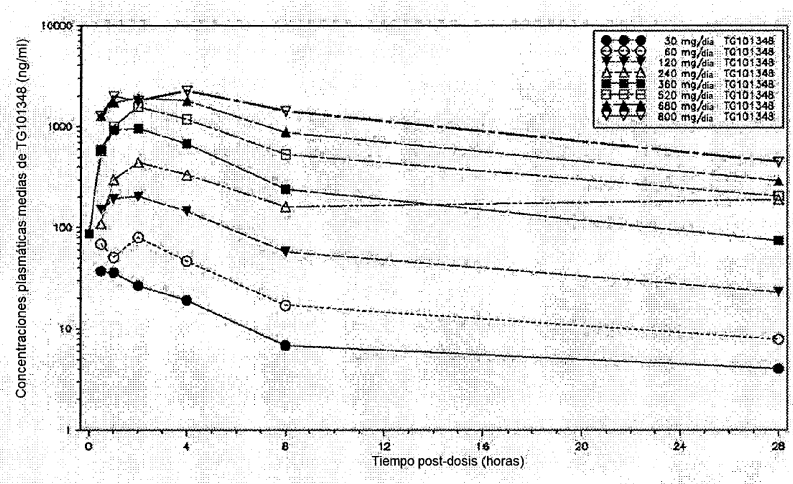


Figura 12B

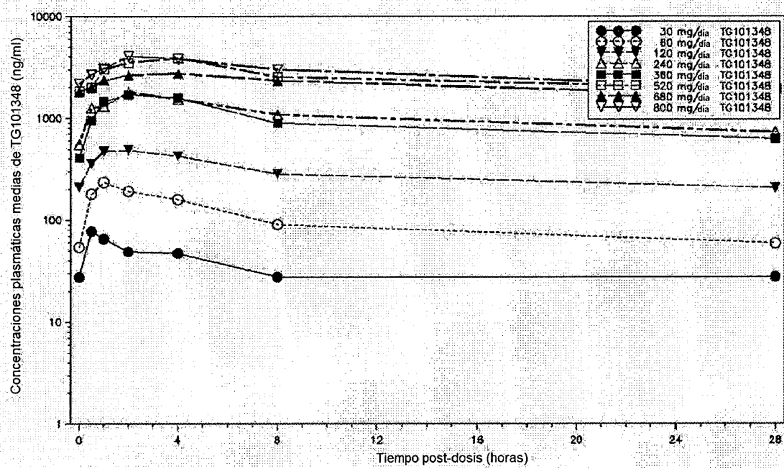


Figura 13

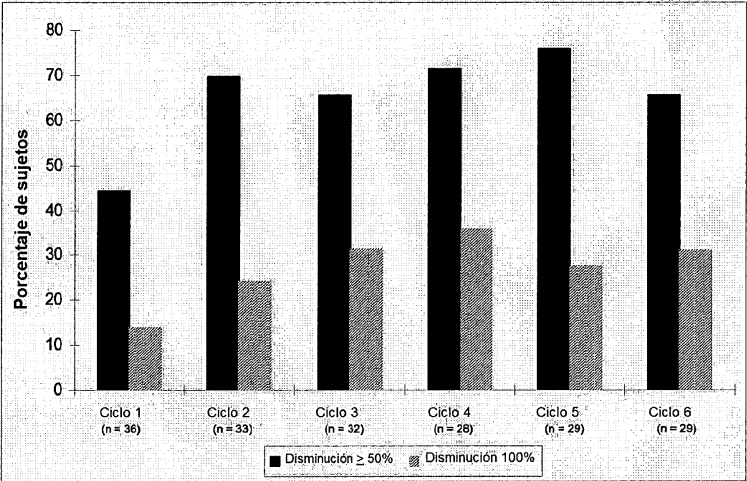
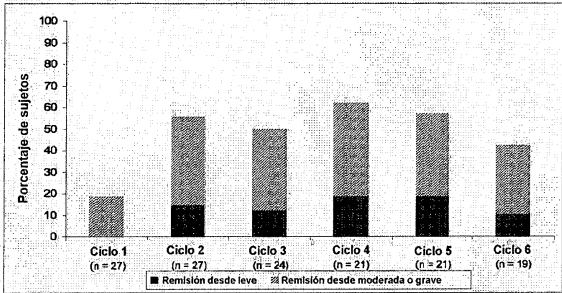
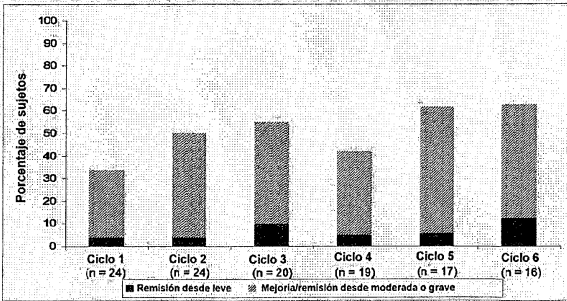


Figura 14A



1825

Figura 14B



105

Figura 14C

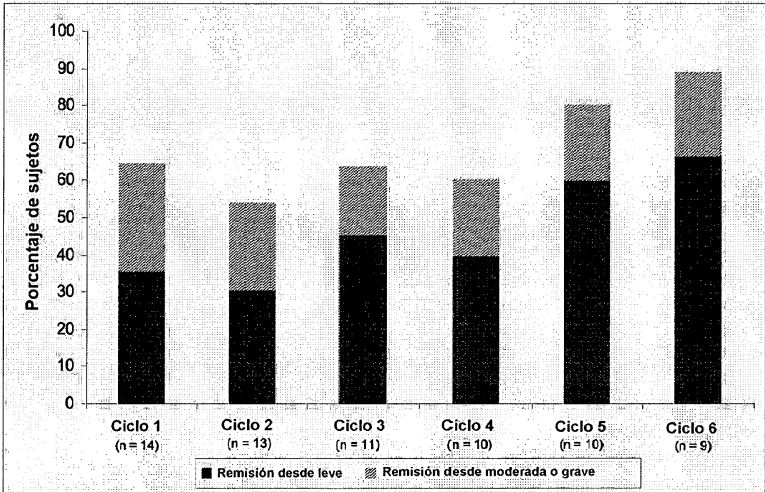
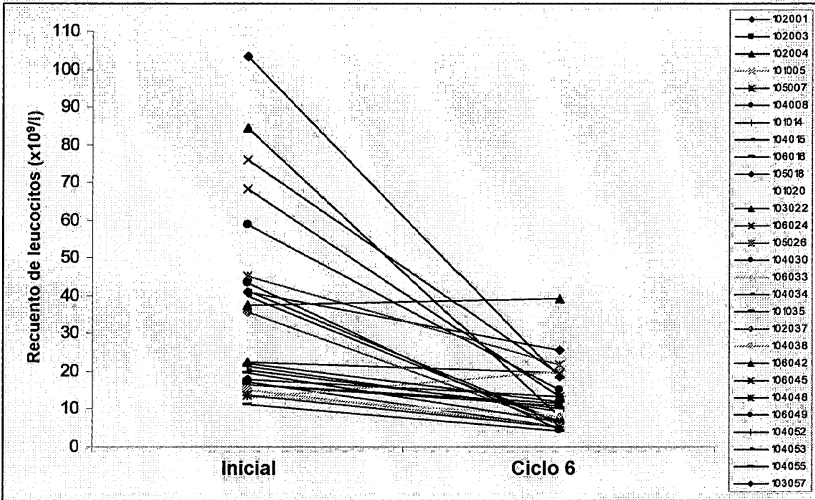
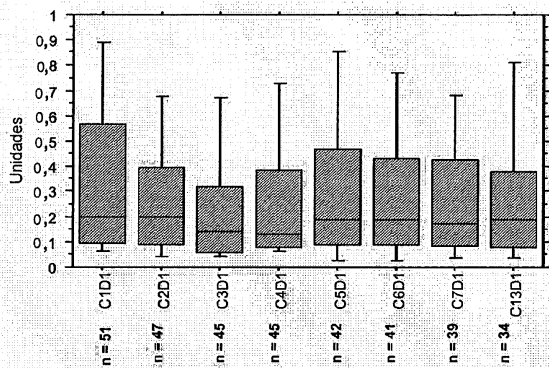


Figura 15



20/25

Figura 16A



21/12

Figura 16B

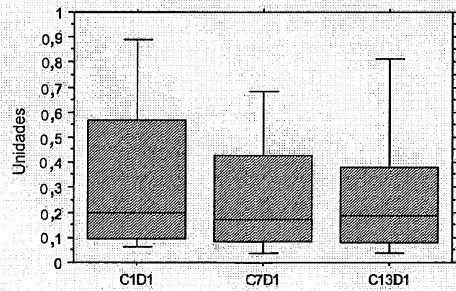
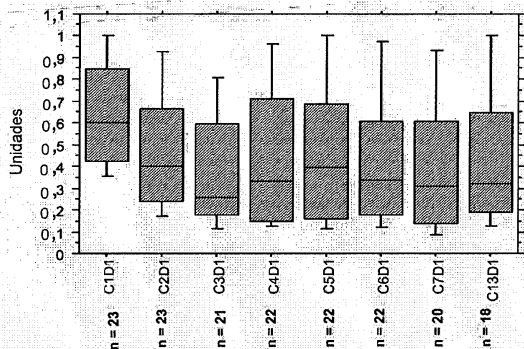


Figura 16C



22/25

Figura 16D

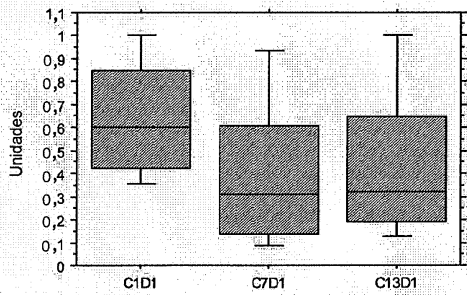
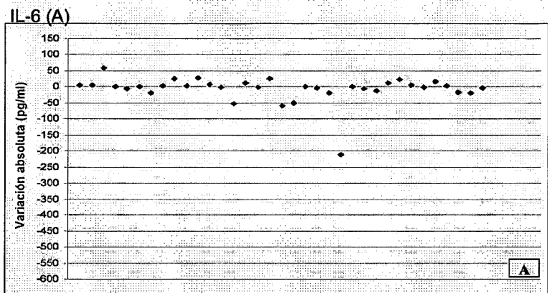


Figura 17A



Para 1 sujeto, en los paneles A y D se omiten las diferencias absolutas en IL-6 (-4719 pg/ml) e IL-2 (1827 pg/ml), respectivamente, porque desvirtúan la presentación de datos en otros sujetos

Figura 17B

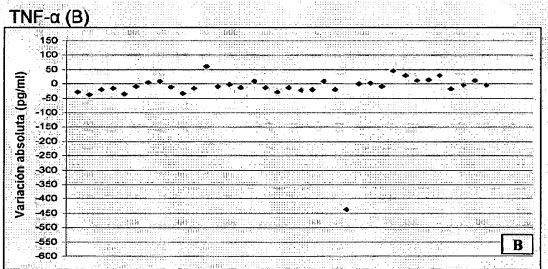
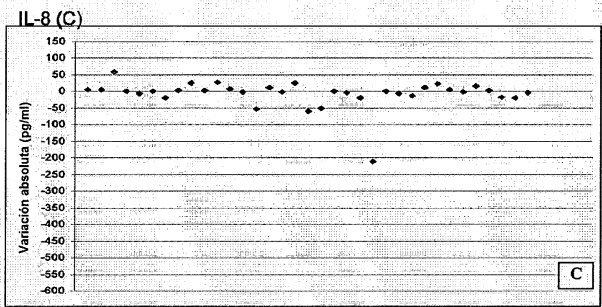


Figura 17C



24/25

Figura 17D

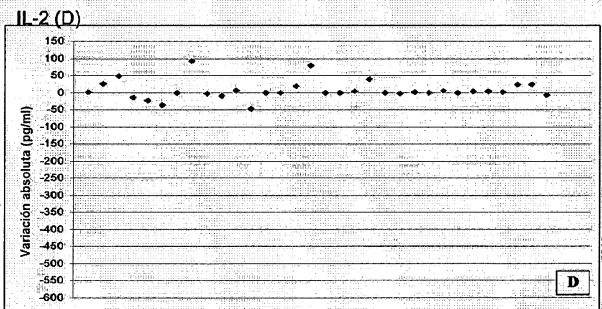
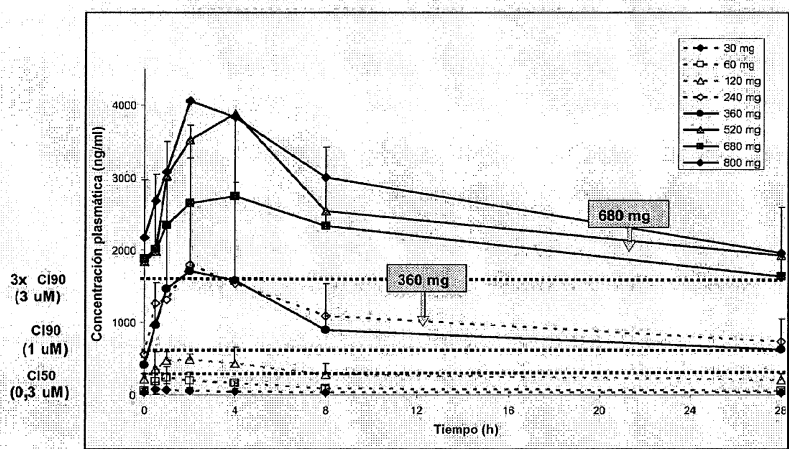


Figura 18



107

25/25

112

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
ZHOU, Jie Morrison & Foerster LLP 755 Page Mill Road Palo Alto, CA 94304-1018 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 01 May 2013 (01.05.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 686472002440	
International application No. PCT/US2011/059643	International filing date (day/month/year) 07 November 2011 (07.11.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address TARGEGEN, INC. 9380 Judicial Drive San Diego, CA 92121 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address TARGEGEN, INC. 55 Corporate Drive Bridgewater, NJ 08807 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Vernhes Thierry
Facsimile No. +41 22 338 89 95	e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

MORRISON | FOERSTER
PROCESSED
November 09, 2011

HM1;JXZ2;LXZ6;KAB10;



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

NOVEMBER 8, 2011

PTAS

JIE ZHOU
MORRISON & FOERSTER LLP
755 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CA 94304-1018

501717640

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 11/08/2011

REEL/FRAME: 027195/0101
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 686473002100

ASSIGNOR:
JAYAN, ARVIND

DOC DATE: 11/07/2011

ASSIGNOR:
CACACE, JANICE

DOC DATE: 11/06/2011

ASSIGNEE:
TARGEEN, INC.
9380 JUDICIAL DRIVE
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

APPLICATION NUMBER: 61410924

FILING DATE: 11/07/2010

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING MYELOFIBROSIS

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

DOCKETED DXL/exm

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1

Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT										
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT										
CONVEYING PARTY DATA											
<table border="1"><thead><tr><th>Name</th><th>Execution Date</th></tr></thead><tbody><tr><td>Arvind JAYAN</td><td>11/07/2011</td></tr><tr><td>Janice CACACE</td><td>11/06/2011</td></tr></tbody></table>	Name	Execution Date	Arvind JAYAN	11/07/2011	Janice CACACE	11/06/2011					
Name	Execution Date										
Arvind JAYAN	11/07/2011										
Janice CACACE	11/06/2011										
RECEIVING PARTY DATA											
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>TargeGen, Inc.</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>9380 Judicial Drive</td></tr><tr><td>City:</td><td>San Diego</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>CALIFORNIA</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>92121</td></tr></table>	Name:	TargeGen, Inc.	Street Address:	9380 Judicial Drive	City:	San Diego	State/Country:	CALIFORNIA	Postal Code:	92121	
Name:	TargeGen, Inc.										
Street Address:	9380 Judicial Drive										
City:	San Diego										
State/Country:	CALIFORNIA										
Postal Code:	92121										
PROPERTY NUMBERS Total: 1											
<table border="1"><thead><tr><th>Property Type</th><th>Number</th></tr></thead><tbody><tr><td>Application Number:</td><td>61410924</td></tr></tbody></table>	Property Type	Number	Application Number:	61410924							
Property Type	Number										
Application Number:	61410924										
CORRESPONDENCE DATA											
Fax Number: (650)494-0792											
Phone: (650) 813-5922											
Email: evillafana@mofo.com											
<i>Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.</i>											
Correspondent Name: Jie Zhou											
Address Line 1: Morrison & Foerster LLP											
Address Line 2: 755 Page Mill Road											
Address Line 4: Palo Alto, CALIFORNIA 94304-1018											
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	686473002100										

NAME OF SUBMITTER:	Jie Zhou
Signature:	/Jie Zhou/
Date:	11/08/2011
Total Attachments: 4 source=61410924#page1.tif source=61410924#page2.tif source=61410924#page3.tif source=61410924#page4.tif	
RECEIPT INFORMATION EPAS ID: PAT1749082 Receipt Date: 11/08/2011 Fee Amount: \$40	

ASSIGNMENT

This assignment is by:

1. Arvind JAYAN
7509 Draper Avenue, Apt. 303
La Jolla, California 92037
2. Janice CACACE
527 NE 57th Street
Miami, Florida 33137

(referred to in this Assignment as "Assignors"), who reside at or have a mailing address as listed above.

This Assignment is to:

Assignee: TargeGen, Inc.
Address: 9380 Judicial Drive, San Diego, California 92121
A corporation duly organized under and pursuant to the laws of: Delaware

(referred to in this Assignment as "Assignee"), who desires to acquire Assignors' entire right, title and interest in said inventions and said provisional application filed in the United States, and in any United States or foreign, letters patent or patents, to be obtained therefor and thereon.

Assignors have invented certain new and useful inventions in COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING MYELOFIBROSIS for which the following provisional application has been filed in the United States of America:

Serial No.: 61/410,924

Filing Date: November 7, 2010

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged,

1. Assignors hereby sell, assign, transfer and set over, to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, Assignors' entire right, title and interest in and to the above-mentioned inventions, provisional application and application for letters patent, and any and all letters patent or patents in the United States of America and all foreign countries which may be granted therefor and thereon, and in and to any and all other provisionals, non-provisionals, divisions, continuations, continuations-in-part and substitutions of said application, or reissues, re-examinations or extensions of said letters patent or patents, and all rights under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the same to be held and enjoyed by Assignee (including any right to institute actions and to recover for past, present and future infringement), for its own use and the use of its successors, legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which letters patent or patents may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors, had this sale and assignment not been made.
2. Assignors represent, warrant and covenant that, at the time of execution and delivery of this agreement, Assignors are the sole and lawful owners of Assignors' entire right, title and interest in and to said inventions and said provisional application and application for letters patent, and that the same are unencumbered and that Assignors have good and full right and lawful authority to sell and convey the same in the manner set forth in this agreement.
3. Assignors shall promptly sign and execute all papers and documents, take all lawful oaths, and do all acts necessary, required or useful for the procurement, maintenance, enforcement, defense or otherwise to secure title thereto to the Assignee, at the sole cost and expense of Assignee, its successors, legal representatives and assigns, in each case including, without limitation, arising from or relating to (a) said inventions, or said provisional application and application for letters patent; (b) letters patent for said inventions in any country, including any reissue, re-examination or extension of or interference proceedings; or (c) any provisional, division, continuation, continuation-in-part, or substitutions of any application for letters patent or any reissues, re-examinations, extensions or interference proceedings involving any letters patent, to be obtained thereon. To be clear, for purposes of this paragraph, "desirable" shall

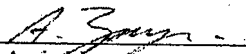
include, without limitation, any act necessary or useful in connection with United States laws and/or international conventions.

4. Assignors hereby authorize and request the Commissioner of Patents in the United States to issue the above mentioned letters patents of the United States to Assignee as the assignee of said inventions and the letters patent to be issued thereon for the sole use of Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

5. "I hereby grant Assignee's attorneys, all of Morrison & Foerster LLP, the power to insert on this assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark office for recordation of this document, including the power to insert on this assignment the application number and filing date of said application when known."

In witness whereby, executed by the undersigned on the date(s) opposite the undersigned name(s).

Date: 07-Nov-2011

Signature: 
Arvind Jayan

Date: _____

Signature: _____
Janice Cacace

include, without limitation, any act necessary or useful in connection with United States laws and/or international conventions.

4. Assignors hereby authorize and request the Commissioner of Patents in the United States to issue the above mentioned letters patents of the United States to Assignee as the assignee of said inventions and the letters patent to be issued thereon for the sole use of Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

5. "I hereby grant Assignee's attorneys, all of Morrison & Foerster LLP, the power to insert on this assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark office for recordation of this document, including the power to insert on this assignment the application number and filing date of said application when known."

In witness whereof, executed by the undersigned on the date(s) opposite the undersigned name(s).

Date: _____

Signature: _____
Arvind Jayan

Date: 11/06/11

Signature: 
Janice Cacace

117

TRADUCCIÓN SIMPLE REALIZADA POR SHARON BENREY PACHECO DE LOS
SIGUIENTES DOCUMENTOS ESCRITOS ORIGINALMENTE EN INGLÉS.

MORRISON | FOERSTER

PROCESADO

9 de noviembre de 2011



OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL Y DIRECTOR
DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

8 DE NOVIEMBRE DE 2011

PTAS

50171640

JIE ZHOU

MORRISON & FOERSTER LLP

755 PAGE MILL ROAD

PALO ALTO, CA 94304 - 1018

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES
DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA
COMPLETA SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN LA SALA DE BÚSQUEDA DE CESIONES
CON EL NÚMERO DE CARRETE Y MARCO SEÑALADO A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN LA PRESENTE NOTIFICACIÓN. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIÓN DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE ENCONTRAR ALGUN ERROR O SI TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA A ESTE AVISO, PUEDE CONTACTAR A LA DIVISIÓN DE CESIONES EN EL NÚMERO 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, CORREO INTERNO: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 08/11/2011

CARRETE/MARCO: 027195 / 0101

NÚMERO DE PÁGINAS: 5

RESUMEN: CESIÓN DE INTERESES DE CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA MÁS DETALLES).

NÚMERO DE EXPEDIENTE: 686473002100

CEDENTE:

JAYA, ARVIND

FECHA DEL DOC: 07/11/2011

CEDENTE:

CACACE, JANICE

FECHA DEL DOC: 06/11/2011

CESIONARIO:

TARGEEN, INC.

9380 JUDICIAL DRIVE

SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

NÚMERO DE SOLICITUD: 61410924

FECHA DE PRESENTACIÓN: 07/11/2010

NÚMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

TÍTULO: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR MIELOFIBROSIS

SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIÓN
DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

ETIQUETADOdxl/exm

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 – WWW.USPTO.GOV

CESIÓN DE PATENTE	
Versión electrónica v1.1 Versión hoja de estilo v1.1	
TIPO DE COMUNICACIÓN:	NUEVA CESIÓN
NATURALEZA DE LA TRANSMISIÓN:	CESIÓN
DATOS DEL CEDENTE	
Nombre	Fecha de ejecución
Arvind JAYAN	07/11/2011
Janice CACACE	06/11/2011
DATOS DEL CESIONARIO	
Nombre	TargeGen, Inc.
Dirección:	9380 Judicial Drive
Ciudad:	San Diego
Estado/País:	CALIFORNIA
Código postal:	92121
NÚMERO TOTAL DE PROPIEDADES: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61410924
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA	
Número de fax:	(650)494-0792
Teléfono:	(650) 813-5922
E-mail:	evillafana@mofo.com
La correspondencia se enviará primero a la dirección de correo electrónico; si no es exitoso, se enviará por el Correo de los EE.UU.	
Nombre de corresponsal:	Jie Zhou
Línea de dirección 1:	Morrison & Foerster LLP
Línea de dirección 2:	755 Page Mill Road
Línea de dirección 4:	Palo Alto, CALIFORNIA 94304-1018

NÚMERO DE EXPEDIENTE DE ABOGADO:	686473002100
NOMBRE DEL REMITENTE	Jie Zhou
Firma:	/Jie Zhou/
Fecha:	08/11/2011
Anexos totales: 4 source=61410924#page1.tif source=61410924#page2.tif source=61410924#page3.tif source=61410924#page4.tif	
INFORMACIÓN DEL RECIBO ID. EPAS: PAT1749082 Fecha del recibo: 08/11/2011 Tarifa: \$40	

CESIÓN

La presente sesión es de:

1. Arvind JAYAN
7509 Draper Avenue, Apt. 303
La Jolla, California 92037
2. Janice CACACE
527 NE 57th Street
Miami, Florida 33137

(referido en la presente cesión como los “Cedentes”), quienes están domiciliados o tienen una dirección de envío como se indicó anteriormente.

La Cesión es para:

Cesionario: TargeGen, Inc.
Dirección: 9380 Judicial Drive, San Diego, California 92121
Una corporación debidamente organizada bajo y conforme a las leyes de: Delaware

(referido en la presente cesión como el “Cesionario”), quien desea adquirir la totalidad de los derechos, títulos e intereses de los Cedentes en dichas invenciones y dicha solicitud provisional presentada en los Estados Unidos, y en cualquier carta patente o patentes de los Estados Unidos o extranjera, a obtenerse de la mismas y al respecto.

Los Cedentes han inventado ciertas invenciones nuevas y útiles en COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR MIELOFIBROSIS para el cual se ha presentado la siguiente solicitud provisional en los Estados Unidos de América:

No. de serie: 61/410,924

Fecha de presentación: 7 de noviembre de 2010

Por contraprestación válida y onerosa, el recibo y suficiencia del cual se reconoce por la presente,

1. Por la presente los Cedentes venden, ceden, transfieren y traspasan al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, la totalidad de los derechos, títulos e intereses de los Cedentes en relación a las invenciones mencionadas anteriormente, solicitud provisional y solicitud de cartas patente, y cualquier y todas las cartas patente o patentes en los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros que puedan ser otorgadas de la mismas y al respecto, y en relación a cualquiera y todas las demás provisionales, no provisionales, división, continuaciones, continuación parcial y sustituciones de dicha solicitud, o reemisiones, re-examinaciones o extensiones de dichas cartas patente o patentes, y todos los derechos bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, las mismas a ser obtenidas y disfrutadas por el Cesionario (incluyendo cualquier derecho a interponer acciones judiciales y a recuperarse de violaciones pasadas, presentes y futuras), para su propio uso y el uso de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, durante todo el término o términos por los cuales sean otorgadas cartas patente o patentes, de la misma manera y por el mismo tiempo que tendrían y disfrutarían los Cedentes si no hubiese ocurrido la presente venta y cesión.
2. Los Cedentes representan, garantizan y acuerdan que, al momento de ejecutar y entregar la presente cesión, los Cedentes son los únicos y legítimos propietarios de la totalidad de los derechos, títulos e intereses de los Cedentes relacionados a dichas invenciones y en dicha solicitud provisional y solicitud de cartas patente, y que los mismos están libres de gravámenes y que los Cedentes tienen título de propiedad suficiente y autoridad legítima para vender y pasar el mismo de la misma manera establecida en el presente acuerdo.
3. Los Cedentes firmarán y ejecutarán prontamente todos los papeles y documentos, tomarán todos los juramentos legítimos, y realizarán todas las actuaciones necesarias, requeridas o útiles para la adquisición, mantenimiento, aplicación, defensa o de otro modo asegurar el título de la misma al Cesionario, a costo y cargo exclusivo del Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, en cada caso incluyendo, mas no limitado, derivados de o en relación a (a) dichas invenciones, o dicha solicitud provisional y solicitud de cartas patente; (b) cartas patente para dichas invenciones en cualquier país, incluyendo cualquier reemisión, re-examinación o extensión de o procedimientos de infracción; o (c) cualquier provisional, división, continuación, continuación

parcial, o sustituciones de cualquier solicitud de cartas patente o cualquier reemisión, re-examinación, extensiones o procedimientos de infracción que implique cualquier carta patente, a ser obtenida de las mismas. Para ser claros, a efectos de este párrafo, "deseable" incluirá, mas no limitará, cualquier actuación necesaria o útil en conexión con las leyes de los Estados Unidos y/o convenciones internacionales.

4. Por la presente los Cedentes autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos a expedir las cartas patente de los Estados Unidos mencionadas anteriormente al Cesionario como el cesionario de dichas invenciones y las cartas patente que se emitan al respecto para el uso único del Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios.

5. "Yo, por la presente, concedo a los apoderados del Cesionario, todos en Morrison & Foerster LLP, el poder para incluir en la presente cesión cualquier identificación adicional que sea necesaria o deseable para cumplir con las normas de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos para el registro del presente documento, incluyendo el poder para incluir en la presente cesión el número de solicitud y fecha de presentación de dicha solicitud una vez se conozca."

En fe de lo cual, se ejecuta por los abajo firmantes en la fecha(s) junto al nombre(s) del (los) abajo firmantes.

Fecha: 07-nov-2011

Firma: *[Firma ilegible]*

Arvind Jayan

Fecha:

Firma:

Janice Cacace

incluirá, mas no limitará, cualquier actuación necesaria o útil en conexión con las leyes de los Estados Unidos y/o convenciones internacionales.

4. Por la presente los Cedentes autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos a expedir las cartas patente de los Estados Unidos mencionadas anteriormente al Cesionario

como el cesionario de dichas invenciones y las cartas patente que se emitan al respecto para el uso único del Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios.

5. “Yo, por la presente, concedo a los apoderados del Cesionario, todos en Morrison & Foerster LLP, el poder para incluir en la presente cesión cualquier identificación adicional que sea necesaria o deseable para cumplir con las normas de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos para el registro del presente documento, incluyendo el poder para incluir en la presente cesión el número de solicitud y fecha de presentación de dicha solicitud una vez se conozca.”

En fe de lo cual, se ejecuta por los abajo firmantes en la fecha(s) junto al nombre(s) del (los) abajo firmantes.

Fecha:	Firma:
	Arvind Jayan

Fecha: 06/11/11	Firma: <i>[Firma ilegible]</i>
	Janice Cacace

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0051592
		Bogotá D.C., Mayo 28 de 2013 - 16:34:30

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	560941964	28/05/2013	16.624.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			<u>\$500.000.00</u>
			=====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-138069- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 10:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

COLO: 18195 - 841-002-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

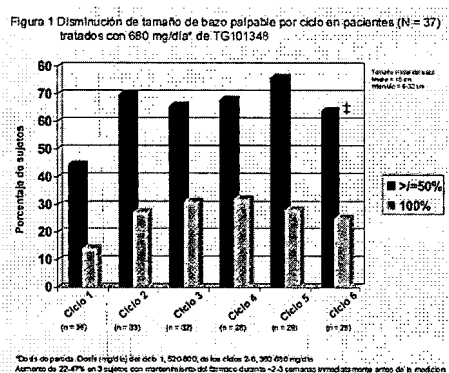
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD FASE NACIONAL PCT

(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	A61K 031/497
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	TARGEGEN, INC.
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/410,924	(32) Fecha 2010/11/07	(33) País US
		(72) Inventor(es)	ARVIND JAYAN Y OTROS
		(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:	2013/06/07	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud:	2011/11/07	
	No. de solicitud PCT/US2011/059463		
		(87)	Publicación internacional
		Fecha:	2012/05/10
		N° publicación:	WO 2012/061833 A1
(54) Título: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIELOFIBROSIS			

Resumen:

En la presente memoria se proporcionan composiciones y métodos para tratar mielofibrosis en un sujeto. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de compuesto que es *N*-*terc*-butil-3-[[5-metil-2-[[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino]pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

~~PATENTE DE INVENCION PCT ☒~~

~~MODELO DE UTILIDAD PCT ☒~~

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

~~☒~~	~~Indicación que se solicita una PCT~~
~~☒~~	~~Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)~~
~~☒~~	~~Dibujos de ser estos pertinentes~~
~~☒~~	~~Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)~~
~~Completa ☒ Incompleta ☐~~	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-138069- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 10:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123