

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA LA PIEL TÓPICAS QUE CONTIENEN CERDULATINIB Y USOS DE ESTAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a formulaciones tópicas que contienen cerdulatinib y a métodos para usar las formulaciones en el tratamiento de trastornos dermatológicos, por ejemplo, dermatitis atópica, alopecia areata, vitíligo y urticaria crónica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La dermatitis atópica (AD) se define clínicamente como una enfermedad intermitente crónica de la piel caracterizada por picazón intensa (prurito) y lesiones inflamatorias eccematosas. Es una de las enfermedades crónicas más comunes, que afecta a 10-20 % de la población en los países desarrollados [Deckers, 2012; Williams, 2008]. La AD ocurre con mayor frecuencia en niños, ya que afecta a 15-30 % de la población pediátrica [Williams, 2006], mientras que aproximadamente 10 % de los adultos se ven afectados [Silverberg, 2013]. Entre las poblaciones pediátricas, aproximadamente 60 % de los pacientes la presentan en el primer año de vida [Illi, 2004; Garmhausen, 2013], y alrededor de 85 % de los pacientes la presentan a los 5 años de edad [Bieber, 2008].

La dermatitis atópica es de leve a moderada en la mayoría de los pacientes, en donde 70 % de todos los pacientes y 80 % de los niños tienen enfermedad leve [Ballardini, 2013]. El veinte por ciento de los pacientes tiene una enfermedad de moderada a grave, caracterizada por características clínicas que son crónicas y recurrentes. Tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen a la patogénesis de la enfermedad, que se caracteriza por defectos en la barrera cutánea y la desregulación del sistema inmunitario [Kuo, 2013; Boguniewicz, 2011]. Las lesiones cutáneas que resultan de estos defectos son dolorosas y su apariencia puede causar daños sociales y psicológicos al paciente [Dalgard, 2015]. Más allá de las manifestaciones psicológicas y los síntomas físicos inmediatos de las lesiones de AD, la enfermedad tiene profundos efectos secundarios sobre el bienestar de los pacientes. Específicamente, el prurito asociado con la enfermedad causa molestias significativas, que a menudo conducen a la privación del sueño en el paciente. El insomnio en pacientes jóvenes también afecta negativamente la calidad del sueño en los padres de los niños afectados.

A pesar de la alta prevalencia de AD, hay limitadas opciones de tratamiento disponibles para los pacientes. Los corticosteroides tópicos son la opción de tratamiento de primera línea para pacientes con enfermedad de leve a moderada. Sin embargo, muchos pacientes son resistentes a los esteroides y existen riesgos de seguridad a largo plazo significativos asociados con su uso [Atherton, 2003]. Se usan inhibidores de la calcineurina tópicos, pimecrolimus y tacrolimus, como opciones de tratamiento de segunda línea, pero no son eficaces en muchos pacientes. Además, las etiquetas para los productos de cada uno de estos fármacos incluyen una advertencia en recuadro sobre los riesgos de carcinogenicidad (como etiquetado de clase para inhibidores de la calcineurina tópicos) [Elidel, 2014; Protopic, 2012]. Crisaborol, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4/PDE4) tópico ha sido aprobado recientemente para niños y adultos con dermatitis atópica de leve a moderada. Dupilumab, un novedoso anticuerpo monoclonal (mAb) que se dirige al receptor de IL-4 alfa (IL-4R α), está aprobado para el tratamiento de pacientes con AD de moderada a grave cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos de prescripción tópica o cuando esos tratamientos no son aconsejables. Sin embargo, dupilumab requiere inyecciones subcutáneas frecuentes y actualmente está aprobado para adultos. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de un tratamiento tópico que sea tanto seguro como eficaz para sujetos con AD de leve a grave.

La dermatitis atópica resulta de la desregulación de la interacción entre queratinocitos, células inmunitarias y el entorno que da como resultado la producción de citocinas tipo 2; aunque la patogénesis precisa aún no se ha dilucidado por completo. Una característica distintiva de la AD es la afluencia marcada de linfocitos T tanto en la dermis como en la epidermis de la piel lesionada [Werfel, 2016]. Muchas de las citocinas proinflamatorias implicadas en la patogénesis de AD utilizan la vía JAK/STAT para la señalización [O'Shea, 2004; Pastore, 2006]. La señalización JAK/STAT es utilizada por interleucinas (IL), interferones, factores estimulantes de colonias y factores de crecimiento para transmitir señales desde la membrana celular al núcleo y es indispensable para la función inmunitaria. JAK3 desempeña un papel fundamental en el desarrollo, la activación y la proliferación de linfocitos T y se ve expresada predominantemente por linfocitos [Pesu, 2008]. Syk es un miembro de la familia de las tirosina quinasas no receptoras y participa en la regulación de la función inmunitaria de los leucocitos, que incluye la señalización del receptor en los mastocitos [Choi, 1996], monocitos [Darby, 1994] y linfocitos T [Smith-Garvin, 2009].

El vitíligo es un trastorno pigmentario adquirido de la piel que se caracteriza por

máculas y manchas circunscritas y despigmentadas. La afección se asocia frecuentemente con trastornos de origen autoinmunitario, en donde las anomalías tiroideas son las más comunes. El vitíligo es una afección que causa la pérdida irregular de la coloración de la piel (pigmentación). La edad promedio de inicio del vitíligo es de alrededor de los veinticuatro a los veintiseis años, pero puede aparecer a cualquier edad. Tiende a progresar con el tiempo, en donde áreas más grandes de la piel pierden pigmento. Algunas personas con vitíligo también tienen manchas de pérdida de pigmento que afecta el cabello en el cuero cabelludo o el cuerpo.

Los investigadores han identificado varias formas de vitíligo. El vitíligo generalizado (también llamado vitíligo no segmentario), que es la forma más común, implica la pérdida de pigmento (despigmentación) en manchas de piel en todo el cuerpo. La despigmentación generalmente ocurre en la cara, el cuello y el cuero cabelludo, y alrededor de orificios corporales tales como la boca y los genitales. A veces, el pigmento se pierde en las membranas mucosas, tales como los labios. También se observa con frecuencia pérdida de pigmentación en áreas que tienden a experimentar roces, impactos u otros traumatismos, tales como las manos, los brazos y los sitios donde los huesos están cerca de la superficie de la piel (prominencias óseas). Otra forma llamada vitíligo segmentario se asocia con manchas más pequeñas de piel despigmentada que aparecen en un lado del cuerpo en un área limitada; esto ocurre en alrededor de 10 por ciento de los individuos afectados.

El vitíligo se considera generalmente un trastorno autoinmunitario. Se producen trastornos autoinmunitarios cuando el sistema inmunitario ataca los propios tejidos y órganos del cuerpo. En personas con vitíligo, el sistema inmunitario parece atacar las células pigmentarias (melanocitos) en la piel. Alrededor de 15 a 25 por ciento de las personas con vitíligo también se ven afectadas por al menos otro trastorno autoinmunitario, en particular enfermedad tiroidea autoinmunitaria, artritis reumatoide, diabetes tipo 1, psoriasis, anemia perniciosa, enfermedad de Addison o lupus eritematoso sistémico.

En ausencia de otras afecciones autoinmunitarias, el vitíligo no afecta la salud general o el funcionamiento físico. Sin embargo, las preocupaciones sobre la apariencia y la identidad étnica son problemas importantes para muchos individuos afectados. Cerdulatinib (DMVT-502, anteriormente conocido como RVT-502) es un inhibidor de las quinasas de la familia JAK y Syk.

Se cree que la inhibición dual por parte de DMVT-502 de estos dos importantes

mecanismos de señalización inhibe el proceso inflamatorio implicado en la patogénesis de la AD y puede proporcionar alivio de los signos y síntomas que se manifiestan en la piel. Las patentes estadounidenses N.º 7.449.456, 8.012.959, 8.138.339, 8.501.944, 8.937.070 y 9.868.729 describen el compuesto y diversos métodos de tratamiento de este. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan en su totalidad y para todos los fines. Se propone la aplicación tópica de DMVT-502 para limitar la exposición sistémica, lo que proporciona un perfil de seguridad más favorable, mientras que se dirige a la administración a la piel y la inflamación subyacente.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica que comprende:

a) un agente activo que trata una afección relacionada con la inflamación, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un hidrato o un solvato de este; b) un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico para el agente activo; y c) conservantes, antioxidantes y antimicrobianos opcionales;

en donde la formulación farmacéutica tópica comprende el agente activo, cerdulatinib.

La invención proporciona formulaciones farmacéuticas tópicas adicionales, así como métodos para su uso y producción.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este;

un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende un polialquilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 100 daltons a 10.000 daltons; y propilenglicol. En un aspecto, la presente invención indica que el ingrediente activo comprende cerdulatinib como su base libre. En un aspecto, la presente invención indica que el ingrediente activo comprende clorhidrato de cerdulatinib.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este;

un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 100 daltons a 10.000 daltons; y propilenglicol. En otro aspecto, la presente invención indica que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 100 daltons a 5.000 daltons, o de 200 daltons a

600 daltons. En otro aspecto, el polietilenglicol comprende PEG 400.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este;

un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 100 daltons a 10.000 daltons; y propilenglicol y que comprende además un potenciador de la penetración. En otro aspecto, el potenciador de la penetración comprende Transcutol HP. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende además un conservante antimicrobiano y un antioxidante. En otro aspecto, el antioxidante comprende hidroxitolueno butilado. En otro aspecto, el conservante antimicrobiano comprende fenoxietanol.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 100 daltons a 10.000 daltons y propilenglicol, en donde el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende además glicerol y/o hidroxipropilcelulosa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 200 daltons a 600 daltons, propilenglicol y un potenciador de la penetración.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 200 daltons a 600 daltons, un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 1000 daltons a 10.000 daltons, propilenglicol y un potenciador de la penetración. En otro aspecto la composición farmacéutica comprende polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 2.000 daltons a 6.000 daltons. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende PEG 4000.

En un aspecto, la composición farmacéutica es un gel. En otro aspecto, la composición farmacéutica es una pomada.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende:

- 0,05-1,0 % (p/p) de base libre de cerdulatinib;
- 30-70 % (p/p) de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 daltons a 600 daltons;
- 5,0-25 % (p/p) de propilenglicol;
- 5,0-50 % (p/p) de un potenciador de la penetración;
- 10-35 % (p/p) de glicerol y 0,1-3 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa; y
- 0,01-1 % (p/p) de un antioxidante; y
- 0,01-2,0 % (p/p) de un antimicrobiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende:

- 0,075-0,75 % (p/p) de base libre de cerdulatinib;
- 35-60 % (p/p) de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 daltons a 600 daltons;
- 15-30 % (p/p) de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 2.000 daltons a 6.000 daltons;
- 10-20 % (p/p) de propilenglicol;
- 10-20 % (p/p) de un potenciador de la penetración;
- 0,05-0,25 % (p/p) de un antioxidante; y
- 0,5-1,5 % (p/p) de un antimicrobiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende:

- 0,05-1,0 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
- 30-70 % (p/p) de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 daltons a 600 daltons;
- 5,0-25 % (p/p) de propilenglicol;
- 5,0-50 % (p/p) de un potenciador de la penetración;
- 10-35 % (p/p) de glicerol y 0,1-3 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa; y
- 0,01-1 % (p/p) de un antioxidante; y
- 0,01-2,0 % (p/p) de un antimicrobiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende:

- 0,075-0,75 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
- 35-60 % (p/p) de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de

200 daltons a 600 daltons;
10-20 % (p/p) de propilenglicol;
10-20 % (p/p) de un potenciador de la penetración;
20-30 % (p/p) de glicerol y alrededor de 1,0 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa; y
0,05-0,25 % (p/p) de un antioxidante; y
0,5-1,5 % (p/p) de un antimicrobiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende:

0,075-0,75 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
40-55 % (p/p) de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 daltons a 600 daltons;
10-20 % (p/p) de propilenglicol;
alrededor de 15 % (p/p) de un potenciador de la penetración;
20-30 % (p/p) de glicerol;
alrededor de 1,0 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa; y
0,05-0,25 % (p/p) de un antioxidante; y
0,5-1,5 % (p/p) de un antimicrobiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende:

0,075-0,75 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
35-60 % (p/p) de PEG 400;
10-20 % (p/p) de propilenglicol;
alrededor de 15 % (p/p) de un potenciador de la penetración;
20-30 % (p/p) de glicerol;
alrededor de 1,0 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa;
0,05-0,25 % (p/p) de un antioxidante; y
0,5-1,5 % (p/p) de un antimicrobiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende:

0,05-1,0 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
30-70 % (p/p) de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 daltons a 600 daltons;
5,0-25 % (p/p) de propilenglicol;
5,0-50 % (p/p) de un potenciador de la penetración;

10-35 % (p/p) de glicerol;
0,1-3 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa;
0,01-1 % (p/p) de un antioxidante; y
0,01-2,0 % (p/p) de un antimicrobiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende:

0,075-0,75 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
35-60 % (p/p) de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 daltons a 600 daltons;
15-30 % (p/p) de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 2.000 daltons a 6.000 daltons;
10-20 % (p/p) de propilenglicol;
10-20 % (p/p) de un potenciador de la penetración;
0,05-0,25 % (p/p) de un antioxidante; y
0,5-1,5 % (p/p) de un antimicrobiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende:

0,075-0,75 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
40-55 % (p/p) de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 daltons a 600 daltons;
20-25 % (p/p) de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 2.000 daltons a 6.000 daltons;
10-20 % (p/p) de propilenglicol;
alrededor de 15 % (p/p) de un potenciador de la penetración;
0,05-0,25 % (p/p) de un antioxidante; y
0,5-1,5 % (p/p) de un antimicrobiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que comprende:

0,075-0,75 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
35-60 % (p/p) de PEG 400;
20-25 % (p/p) de PEG 4000;
10-20 % (p/p) de propilenglicol;
alrededor de 15 % (p/p) de un potenciador de la penetración;
0,05-0,25 % (p/p) de un antioxidante; y
0,5-1,5 % (p/p) de un antimicrobiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que consiste en:

- 0,2 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
- 44,70 % (p/p) de PEG 400;
- 20,00 % (p/p) de propilenglicol;
- 20,00 % (p/p) de glicerol;
- 13,00 % (p/p) de Transcutol HP;
- 1,00 % (p/p) de fenoxietanol;
- 1,00 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa; y
- 0,10 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que consiste en:

- 0,4 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
- 44,50 % (p/p) de PEG 400;
- 20,00 % (p/p) de propilenglicol;
- 20,00 % (p/p) de glicerol;
- 13,00 % (p/p) de Transcutol HP;
- 1,00 % (p/p) de fenoxietanol;
- 1,00 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa; y
- 0,10 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que consiste en:

- 0,1 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
- 50,80 % (p/p) de PEG 400;
- 22,00 % (p/p) de PEG 4000;
- 13,00 % (p/p) de propilenglicol;
- 13,00 % (p/p) de Transcutol HP;
- 1,00 % (p/p) de fenoxietanol; y
- 0,10 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso tópico, que consiste en:

- 0,2 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib;
- 50,70 % (p/p) de PEG 400;
- 22,00 % (p/p) de PEG 4000;
- 13,00 % (p/p) de propilenglicol;

13,00 % (p/p) de Transcutol HP;
1,00 % (p/p) de fenoxietanol; y
0,10 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar una afección dermatológica, que comprenden administrar tópicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, a un paciente que padece una afección dermatológica. En un aspecto, la afección dermatológica comprende dermatitis atópica. En otro aspecto, la afección dermatológica comprende dermatitis atópica de moderada a grave. En otro aspecto, la afección dermatológica comprende vitíligo. En un aspecto, el flujo de cerdulatinib de la composición es mayor de 0,2 ng/cm²/h según se determina mediante una célula de difusión MedFlux-HT™. En otro aspecto, el flujo de cerdulatinib de la formulación es mayor de 0,06 ng/cm²/h según se determina mediante una célula de difusión MedFlux-HT™.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un diagrama de flujo del proceso de elaboración de geles de sal de HCl de DMVT-502.

La Figura 2 es un diagrama de flujo del proceso de elaboración de pomadas de sal de HCl de DMVT-502.

La Figura 3 es un gráfico de barras con la media de cantidad total (ng) de cerdulatinib recuperado de la epidermis y la dermis después de la aplicación de 10 formulaciones.

La Figura 4 es un gráfico de barras con la media de porcentaje total de dosis aplicada (ng) de cerdulatinib recuperado de la epidermis y la dermis después de la aplicación de 10 formulaciones.

La Figura 5 es un esquema del diseño del estudio utilizado en la dermatitis atópica inducida por DNCB en el estudio de modelo de ratón NC/Nga.

La Figura 6a es un gráfico de barras con la puntuación macroscópica total de inflamación de la piel en el día 14 en el estudio de modelo de ratón NC/Nga.

La Figura 6b es un gráfico de barras con el espesor de la oreja en el día 14 como cambio desde el valor inicial en el estudio de modelo de ratón NC/Nga.

La Figura 6c es un gráfico que representa la cantidad de rasguños (recuentos/h) entre el día 2 y el día 14 en el estudio de modelo de ratón NC/Nga.

La Figura 7 es un gráfico que representa las puntuaciones de gravedad de

lesiones macroscópicas entre el día 2 y el día 14 en el estudio de modelo de ratón NC/Nga.

La Figura 8 es un gráfico de barras con los niveles de IgE en suero en el día 15 en el estudio de modelo de ratón NC/Nga.

La Figura 9 es una colección de gráficos de barras con los niveles de citocinas inflamatorias para IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31 en el día 15 en el estudio de modelo de ratón NC/Nga.

La Figura 10 son gráficos que representan el espesor epidérmico y la expresión del marcador de proliferación de K16 y Ki67.

La Figura 11 son gráficos que representan la infiltración de células dendríticas CD11C+ y CD206+.

La Figura 12 representa gráficos del efecto de los mediadores Th2.

La Figura 13 son gráficos que representan los efectos en los mediadores Th17.

La Figura 14 es un gráfico que representa la correlación de la respuesta clínica y los marcadores inmunitarios.

La Figura 15 es un diagrama del modelo de ratón de vitíligo utilizado en el estudio DMVT-502-9025.

La Figura 16 es un diagrama de la línea temporal para el estudio de vitíligo.

La Figura 17 es un gráfico de las puntuaciones de vitíligo para el estudio de vitíligo.

La Figura 18 es una colección de gráficos que muestran los recuentos de células PMEL para el estudio de vitíligo.

La Figura 19 es una colección de gráficos que muestran los recuentos de APC para el estudio de vitíligo.

La Figura 20 es una colección de gráficos que muestran la expresión de citocinas de queratinocitos para el estudio de vitíligo.

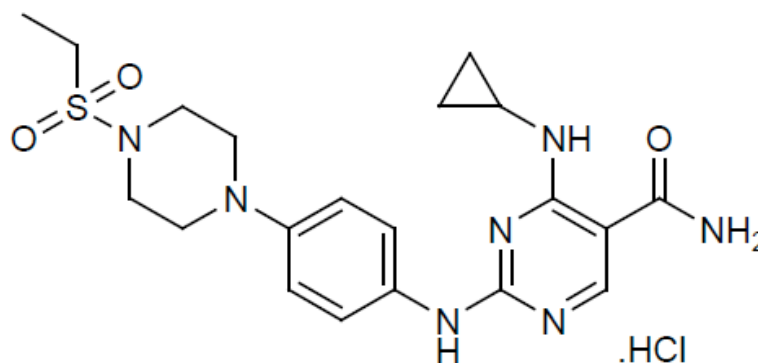
La Figura 21 es una colección de gráficos que muestran las respuestas de los linfocitos T del huésped para el estudio de vitíligo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se divulgan formas de realización de formulaciones tópicas para administrar un compuesto. También se divulgan formas de realización de métodos para preparar las formulaciones tópicas. Las formulaciones divulgadas son adecuadas para el tratamiento de afecciones dermatológicas tales como dermatitis atópica, alopecia areata, vitíligo y urticaria crónica.

El clorhidrato de cerdulatinib, también conocido como sal de HCl de DMVT-502,

es un inhibidor competitivo de trifosfato de adenosina (ATP) de molécula pequeña reversible de los miembros de la familia quinasa Janus (JAK) y tirosina quinasa de bazo (Syk) no receptora para uso tópico en el tratamiento de afecciones dermatológicas, que incluye el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. El clorhidrato de cerdulatinib tiene la siguiente estructura:



Composiciones farmacéuticas

Para la administración tópica, la composición que contiene uno o más inhibidores de syk y/o JAK puede estar en forma de emulsiones, lociones, geles, espumas, pastas, cremas, jaleas, soluciones, suspensiones, pomadas y parches transdérmicos. También se pueden usar parches tópicamente transdérmicos. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, entre otros, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polietilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los portadores adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres cetílicos, cera, alcohol cetílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Formas de realización particulares de la formulación tópica comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende polietilenglicol y propilenglicol. Una persona del oficio de nivel medio apreciará que una cantidad terapéuticamente eficaz de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este puede variar, pero generalmente la cantidad

terapéuticamente eficaz es de 0,01 % a 5 % (p/p).

El portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede comprender un solvente miscible con agua, tal como un polialquilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 100 daltons a 10.000 daltons. En un aspecto, el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende polietilenglicol que tiene un peso molecular seleccionado. Las formas de realización particulares comprenden un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 100 a 10.000 daltons como portador, preferentemente de 100 a 5.000 Da. De acuerdo con un aspecto, la formulación tópica comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 200 a 600 daltons, tal como PEG 400.

El portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede comprender una mezcla de un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 200 a 600 Da con uno o más portadores adicionales. De acuerdo con un aspecto, el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende además un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 1.000 a 10.000 daltons, preferentemente de 2.000 a 6.000 Da. En un aspecto, el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende PEG 4000. De acuerdo con otro aspecto, el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 200 a 600 Da y propilenglicol. En otro aspecto, el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende glicerol. En otro aspecto, el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende hidroxipropilcelulosa.

En una forma de realización de ejemplo, el portador es un alquilenglicol. En una forma de realización de ejemplo, el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico es propilenglicol, polietilenglicol o mezclas de estos. En una forma de realización de ejemplo, el portador es propilenglicol USP y un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 200 a 600 Da.

En ciertas formas de realización, la formulación comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 200 a 600 Da, propilenglicol y un potenciador de la penetración y puede comprender además un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 2.000 a 6.000 Da tal como PEG4000, glicerol, hidroxipropilcelulosa, un antimicrobiano y/o antioxidante.

En ciertas formas de realización, la formulación es una pomada que comprende de 0,01 % a 3,0 % (p/p) de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende polietilenglicol que tiene un peso molecular de 200 a 600

Da, un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 2.000 a 6.000 Da y propilenglicol. En un aspecto, la formulación comprende además éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol HP).

En ciertas formas de realización, la formulación es una formulación en gel que comprende de 0,01 % a 3,0 % (p/p) de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende polietilenglicol que tiene un peso molecular de 200 a 600 Da, glicerol y propilenglicol. En un aspecto, la formulación comprende además éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol HP).

En ciertas formas de realización, la formulación es una formulación en gel que comprende de 0,01 % a 3,0 % (p/p) de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende polietilenglicol que tiene un peso molecular de 200 a 600 Da y propilenglicol. En un aspecto, la formulación comprende además éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol HP). En un aspecto, la formulación comprende además etanol. En un aspecto, la formulación comprende además alcohol bencílico. En un aspecto, la formulación comprende además Tween 80.

La formulación farmacéutica también puede incluir antimicrobianos tales como fenoxietanol; un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, un tocoferol y combinaciones de estos, en donde formas de realización particulares comprenden hidroxitolueno butilado como el antioxidante; y un colorante.

En formas de realización particulares, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,01 % a 5 % (p/p), 0,05 % a 3 % (p/p), 0,05 % a 1 % (p/p) y 0,075 % a 0,75 % (p/p) de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y la formulación farmacéutica comprende además: de 60 % a 90 % (p/p) de un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico; de 10 % a 25 % de un solvente/potenciador de la penetración adicional; 0,01 % a 2,0 % de un agente antimicrobiano; y de 0,01 % a 1,0 % (p/p) de un antioxidante.

En formas de realización particulares, la formulación farmacéutica comprende de 0,01 % a 5 % (p/p), 0,05 % a 3 % (p/p), 0,05 % a 1 % (p/p) y 0,075 % a 0,75 % (p/p) de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende de 30 % a 70 % (p/p) o de 35 % a 65 % (p/p) o de 40 % a 55 % (p/p) de

polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 a 600 Da; de 8 % a 25 % (p/p) o de 10 % a 20 % (p/p) de propilenglicol; y de 5 % a 25 % (p/p) o de 10 % a 20 % (p/p) de un potenciador de la penetración. En otro aspecto, las formulaciones comprenden además de 0,01 % a 2,0 % de un agente antimicrobiano; y de 0,01 % a 1,0 % (p/p) de un antioxidante.

En otras formas de realización divulgadas, la formulación farmacéutica comprende de 0,05 % a 1,0 % (p/p) de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; de 40 % a 55 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 a 600 daltons; de 10 % a 20 % (p/p) de propilenglicol; y de 10 % a 20 % de éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol HP).

Otra forma de realización de la formulación farmacéutica comprende de 0,05 % a 1,0 % (p/p) de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; de 40 % a 55 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 a 600 Da; de 10 % a 20 % (p/p) de propilenglicol; de 10 % a 20 % de éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol HP); 1,0 % (p/p) de fenoxietanol; y 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

Aun otra forma de realización de la formulación farmacéutica comprende de 0,05 % a 1,0 % (p/p) de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; de 40 % a 55 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 300 a 500 Da; de 15 % a 30 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 2.000 a 6.000 Da; de 10 % a 20 % (p/p) de propilenglicol; de 10 % a 20 % de éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol HP); 1,0 % (p/p) de fenoxietanol; y 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

Aun otra forma de realización de la formulación farmacéutica comprende de 0,05 % a 1,0 % (p/p) de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; de 40 % a 55 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 300 a 500 Da; de 15 % a 35 % (p/p) de glicerol; de 10 % a 20 % (p/p) de propilenglicol; de 10 % a 20 % de éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol HP); 1,0 % (p/p) de fenoxietanol; y 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

Aun otra forma de realización de la formulación farmacéutica comprende de 0,05 % a 1,0 % (p/p) de cerdulatinib o una sal, hidrato o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; de 40 % a 55 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 300 a 500 Da; de 15 % a 35 % (p/p) de glicerol; de 10 % a 20 % (p/p) de propilenglicol; de 10 % a 20 % de éter monoetílico de dietilenglicol

(Transcutol HP); de 0,1 % a 3 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa; 1,0 % (p/p) de fenoxietanol; y 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

Aun otra forma de realización de la formulación farmacéutica consiste en 0,20 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib; 44,70 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 400 Da; 20,00 % (p/p) de glicerol; 20,00 % (p/p) de propilenglicol; 13,00 % de éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol HP); 1,00 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa; 1,00 % (p/p) de fenoxietanol; y 0,10 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

Aun otra forma de realización de la formulación farmacéutica consiste en 0,40 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib; 44,50 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 400 Da; 20,00 % (p/p) de glicerol; 20,00 % (p/p) de propilenglicol; 13,00 % de éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol HP); 1,00 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa; 1,00 % (p/p) de fenoxietanol; y 0,10 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

Aun otra forma de realización de la formulación farmacéutica consiste en 0,10 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib; 50,80 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 400 Da; 22,00 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 4.000 Da; 13,00 % (p/p) de propilenglicol; 13,00 % de éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol HP); 1,00 % (p/p) de fenoxietanol; y 0,10 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

Aun otra forma de realización de la formulación farmacéutica consiste en 0,20 % (p/p) de clorhidrato de cerdulatinib; 50,70 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 400 Da; 22,00 % (p/p) de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 4.000 Da; 13,00 % (p/p) de propilenglicol; 13,00 % de éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol HP); 1,00 % (p/p) de fenoxietanol; y 0,10 % (p/p) de hidroxitolueno butilado.

Una persona del oficio de nivel medio apreciará que la formulación farmacéutica también puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de agentes activos adicionales o posteriores.

Una persona del oficio de nivel medio también apreciará que la formulación farmacéutica puede comprender otros agentes, tales como una fragancia, un absorbente, un astringente, un aglutinante, un agente amortiguador, un agente quelante, un agente formador de película, un agente acondicionador, un agente opacificante, un protector o cualquier combinación de estos.

Ciertas formas de realización se refieren a un método para tratar un trastorno

dermatológico. Por ejemplo, el método puede comprender la administración tópica a un sujeto de formas de realización divulgadas de la formulación farmacéutica. Los trastornos dermatológicos incluyen dermatitis atópica, alopecia areata, vitíligo y urticaria crónica. En formas de realización particulares, el método comprende identificar un sujeto que tiene dermatitis atópica. Una forma de realización divulgada o formas de realización divulgadas de la formulación farmacéutica se aplican tópicamente. El método divulgado contempla el uso de cualquiera de las formas de realización divulgadas de la formulación farmacéutica en el tratamiento de trastornos dermatológicos.

Las preparaciones tópicas en gel o pomada de DMVT-502 se aplican localmente en el área de la lesión. Preferentemente, las preparaciones se aplican localmente después de bañarse y secarse con una toalla, y el sujeto no se baña durante al menos 2 horas después de la aplicación de las preparaciones de DMVT-502 tópicas. La aplicación tópica de las formulaciones se puede aplicar una o más veces al día, tal como dos veces al día. Las preparaciones de DMVT-502 tópicas no son adecuadas para aplicar alrededor de los ojos.

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

En una forma de realización de ejemplo, la formulación farmacéutica tópica comprende además un antioxidante. En una forma de realización de ejemplo, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxibutirolfenona, 4-hidroximetil-2,6-di-*fe/f*-butilfenol, ácido eritórbico, goma de guayaco, galato de propilo, ácido tiodipropiónico, tiodipropionato de dilauro, *ter*-butilhidroquinona y un tocoferol, o una sal o éster aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos o una combinación de estos. En una forma de realización de ejemplo, el antioxidante es hidroxitolueno butilado. En una forma de realización de ejemplo, el antioxidante es hidroxitolueno butilado NF.

En una forma de realización de ejemplo, el antioxidante está presente en una concentración de alrededor de 0,01 % (p/p) a alrededor de 1,5 % (p/p). En una forma de realización de ejemplo, el antioxidante está presente en una concentración de alrededor de 0,10 % (p/p) a alrededor de 1,0 % (p/p). En una forma de realización de ejemplo, el antioxidante está presente en una concentración de alrededor de 1,0 % (p/p). En una forma de realización de ejemplo, el antioxidante está presente en una concentración de 1,0 % (p/p).

De acuerdo con un aspecto, se proporciona una formulación en gel de clorhidrato de cerdulatinib, descrita como un gel de incoloro a amarillo, transparente y fibroso con viscosidad media y de aplicación suave. De acuerdo con otro aspecto, se proporciona una formulación en pomada de clorhidrato de cerdulatinib, descrita como una pomada opaca y de blanca a amarilla, con viscosidad alta y de aplicación suave.

La formulación del producto farmacológico en gel tiene un contenido de fármaco a granel de sal de HCl de DMVT-502 de 0,1 % (0,09 % de base libre), 0,2 % (0,18 % de base libre) o 0,4 % (0,37 % de base libre). La formulación del producto farmacológico en pomada tiene un contenido de fármaco a granel de sal de HCl de DMVT-502 de 0,1 % o 0,2 %.

Proceso de elaboración

Los productos farmacológicos en gel y pomada se elaboran mediante procesos convencionales de mezcla, fusión y enfriamiento. Los diagramas de flujo al respecto del proceso de preparación de geles y pomadas de acuerdo con la invención se representan en las Figuras 1 y 2.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no a modo de limitación.

EJEMPLO 1:

Potencia y selectividad *in vitro* de DMVT-502

Estudios de farmacología *in vitro* han evaluado la actividad y la potencia de DMVT-502 frente a un panel de ensayos de quinasas purificadas seguidos de ensayos de potencia celular específicos contra Syk, JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina quinasa 2 (Tyk2). Se evaluó la potencia de DMVT-502 en células primarias y sangre entera estimulada con una variedad de citocinas para medir las respuestas de la vía específica de JAK/transductor de señal y activador de transcripción (STAT).

Se evaluó la potencia contra Syk, JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2 mediante la plataforma celular DiscoverX y se la comparó con tofacitinib y el inhibidor selectivo de JAK1/2, ruxitinib. La Tabla 1 indica potencia significativa contra Syk, JAK1 y Tyk2, y potencia disminuida contra JAK2 y JAK3 celulares.

Tabla 1 Potencia de DMVT-502 contra Syk, JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2 en una plataforma celular DiscoverX

	IC₅₀ (μM) de DiscoverX celular				
	Syk	JAK1	JAK2	JAK3	Tyk2
DMVT-502	1,28	0,098	4,86	5,14	1,72
CP690,550 ^a	-	-	-	1,23	-
INCB018424 ^b	-	0,054	0,35	-	1,98

Abreviatura: IC₅₀, concentración inhibitoria de 50 %

a. Tofacitinib

b. Ruxitinib

EJEMPLO 2:

Inhibición de la señalización de citocinas en cultivos de células mononucleares de sangre periférica y sangre entera humana

Se estimularon células primarias humanas aisladas de voluntarios sanos con una variedad de citocinas para medir la señalización dependiente o independiente de JAK/STAT y las respuestas funcionales después de la exposición a DMVT-502. Se prepararon células mononucleares de sangre periférica a partir de sangre entera humana y se las incubó con diversas concentraciones de DMVT-502 antes de la estimulación con la citocina adecuada para iniciar la señalización JAK/STAT. Las células se fijaron, se permeabilizaron y se tiñeron posteriormente con linaje específico de células y anticuerpos fosforilados-STAT para citometría de flujo fosfo intracelular para determinar el efecto de DMVT-502 en la fosforilación de STAT mediada por citocinas. Los datos de estos ensayos confirman que DMVT-502 es un potente inhibidor de las vías de señalización dependientes de JAK1/JAK3 con valores de IC₅₀ de menos de 0,2 μM en linfocitos T y monocitos.

También se realizaron estimulaciones con citocinas en sangre entera humana para calcular la potencia de DMVT-502 contra la señalización JAK/STAT después de la dosis en seres humanos. Para evaluar la señalización corriente abajo después de la estimulación con citocinas, se estimuló sangre entera humana con IL-2 (señalización mediada por JAK1/3), lo que da como resultado la fosforilación de STAT5 en el residuo de tirosina 694 (Y694). La inhibición de la señalización JAK/STAT después de la exposición a DMVT-502 se midió en linfocitos T mediante citometría de flujo fosfo. Los valores de IC₅₀ de DMVT-502 fueron 0,3 μM y 0,16 μM en linfocitos T CD4+ y CD8+, respectivamente. La estimulación con IL-4 (mediada por JAK1/3) da como resultado la fosforilación de STAT6 Y641 en linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, monocitos CD14+ y linfocitos B CD19+; DMVT-502 inhibió la señalización mediada por IL-4 con

valores de IC₅₀ de 0,58 µM, 0,33 µM, 0,998 µM y 0,92 µM, respectivamente, en estos diversos tipos de células. La estimulación con IL-6 (JAK1/2/Tyk2) conduce a la fosforilación de STAT3 Y705 en monocitos. La fosforilación de STAT3 Y705 fue inhibida por DMVT-502 con una IC₅₀ de 0,26 µM, mientras que la estimulación con factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (mediada por JAK2) indujo la fosforilación de STAT5 Y694 en monocitos y no fue inhibida potentemente por DMVT-502 (~ 4 µM), lo que indica nuevamente la potencia mejorada contra las vías de señalización dependientes de JAK1/3 y Tyk2 en relación con la señalización celular mediada por JAK2.

Las células dendríticas (DC) son importantes células presentadoras de antígeno que desempeñan un papel integral en la mediación de enfermedades inflamatorias de la piel. Un subconjunto de DC se deriva de monocitos y esta diferenciación es impulsada por la coestimulación con IL-4/GM-CSF. Se evaluó con citometría de flujo la capacidad de DMVT-502 para alterar la señalización responsable de la diferenciación de monocitos en DC inmaduras. Se cultivaron posteriormente monocitos purificados con DMVT-502 a diversas concentraciones antes de la coestimulación con IL-4/GM-CSF. Cinco días después, las células se tiñeron para CD14 (marcador de monocitos) y CD1a (marcador de células dendríticas inmaduras) y se las evaluó para determinar la diferenciación de DC inmaduras. DMVT-502 inhibió la diferenciación de monocitos mediada por IL-4/GM-CSF con DC inmaduras con una IC₅₀ de ~ 0,1 µM, como lo demuestra la disminución de la expresión de CD1a con el aumento de la concentración de DMVT-502. Estos datos sugieren que DMVT-502 tiene el potencial de afectar la presentación del antígeno *in vivo*. De manera similar, después de la estimulación con IL-4, varios marcadores de activación de superficie celular se regulan de manera ascendente en leucocitos. También se descubrió que DMVT-502 inhibe la regulación ascendente mediada por IL-4 de los marcadores de superficie celular CD23 (receptor de inmunoglobulina [Ig]E de baja afinidad) y CD25 (cadena alfa del receptor de IL-2), según lo evaluado mediante citometría de flujo, en monocitos con valores de IC₅₀ de 0,23 y 0,42 µM, respectivamente.

EJEMPLO 3:

Estudio de permeabilidad cutánea

Se realizó un estudio para evaluar la penetración y permeabilidad cutánea *in vitro* de cerdulatinib. El estudio incluyó experimentos de penetración y permeabilidad cutánea *in vitro* a escala completa para formulaciones que contienen cerdulatinib.

Se montó piel humana recién extirpada (dermatomizada a 500 ± 50 µm de

espesor) de un donante de piel entre los compartimientos de donante y de receptor de la célula de difusión MedFlux-HT™ (con un área de superficie de dosis expuesta de ~1 cm² para cada réplica). La piel recibió una dosis de alrededor de 10 mg de las formulaciones de cerdulatinib para lograr una dosis de ~10 mg/cm². La bomba del sistema MedFlux se ajustó para mantener una velocidad de flujo continuo de fluido de receptor de aproximadamente 10 µl/min (600 µl/h) directamente debajo de la piel. El fluido de receptor se recolectó automáticamente en una placa de 96 cavidades a intervalos de 2 horas en el transcurso de 24 h y se lo analizó mediante un método analítico LC-MS/MS.

Después del experimento de permeabilidad de fármaco *in vitro* de 24 h, la formulación residual se eliminó de la superficie de la piel y luego la superficie de la piel se extrajo con cinta adhesiva hasta 5 veces para retirar la capa córnea. La epidermis se separó por calor de la dermis al colocar la piel en una incubadora a 60 °C durante 2 min, seguido de una separación manual con guantes.

Las composiciones de las 10 formulaciones evaluadas se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2: Composición de las 10 formulaciones evaluadas en el estudio de permeabilidad cutánea

Excipiente	Composición teórica de portadores aceptables desde el punto de vista farmacéuticos activos (% p/p)										
	AG7 8	NA2 4	NA5 5	NA5 6	NA5 7	NA6 5	NA79	NA8 0	NA8 2	PO 3	PO4
Cerdulatinib	0,18	0,25	0,21	0,14	0,28	0,4	0,192	0,4	0,3	0,2	0,24
Propilenglicol	15	20	10	20	15	20	-	20	20	13	16
Transcutol HP	8,5	20	20	20	15	13	21	8	-	13	6,4
Tween 80	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEG 400	64,2 2	41,6 5	57,6 9	57,7 6	57,6 2	44,5	66,70 8	39,6	68	50, 7	51,2 6
Etanol	-	10	10	-	10	-	10	-	10	-	-
Glicerol	-	-	-	-	-	20	-	30	-	-	-
Alcohol bencílico	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fenoxietanol	1	-	1	1	1	1	1	1	0,7	1	1
BHT	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	0,1	0,1
PEG 4000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22	25
HPC-HF Pharm	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-
Total	100	100	100	100	100	100	100	100, 1	100	100	100

Los resultados del estudio de permeabilidad cutánea se presentan en las Tablas 3 y 4

a continuación y en las Figuras 3 y 4.

Tabla 3: Media de cantidad acumulada (ng/cm²) de cerdulatinib permeada a través del área de dosis cutánea de 1 cm² (es decir, fármaco detectado en el fluido de receptor de PBS + 0,01 % de Tween 20) después de la aplicación de 10 formulaciones de cerdulatinib. NA65 fue significativamente mayor que el rango 4 y superior; NA80 y PO4 fueron significativamente mayores que el rango 10 (prueba t de Student).

Formulación	% de API (p/p)	% de dosis aplicada	Flujo (ng/ cm ² /h)
AG78	0,18	0,00364 %	0,0210
NA24	0,25	0,00041 %	0,0120
NA55	0,21	0,00132 %	0,0311
NA56	0,14	0,00168 %	0,0139
NA65	0,4	0,01238 %	0,2127
NA79	0,192	0,00237 %	0,0179
NA80	0,4	0,00311 %	0,1328
NA82	0,3	0,00000 %	0,0000
PO3	0,2	0,00516 %	0,0611
PO4	0,24	0,00728 %	0,1230

Tabla 4: Resultados de datos de penetración a escala completa

Formulación	Cantidad de epidermis (ng)			Cantidad de dermis (ng)			Epidermis (% de dosis aplicada)			Dermis (% de dosis aplicada)			Concentración de epidermis (ug/g)*			Concentración de dermis (ug/g)*		
	N	Me dia	De sv. es t.	N	Me dia	De sv. es t.	N	Me dia	De sv. est .	N	Me dia	De sv. est .	N	Me dia	De sv. es t.	N	Me dia	De sv. es t.
AG78 (USTR -2017-0250)	6	10 0,2	61, 0	5	64, 8	37, 7	6	0,5 3 %	0,3 3 %	5	0,3 4 %	0,1 9 %	6	11, 79	7,1 7	5	0,6 75	0,3 92
NA24 (USTR -2017-0203)	5	80, 4	20, 2	6	56, 1	36, 4	5	0,2 7 %	0,0 8 %	6	0,1 9 %	0,1 2 %	5	9,4 6	2,3 8	6	0,5 84	0,3 79
NA55 (USTR -2017-0195)	6	38 7,0	24 9,4	6	19 3,2	14 5,1	6	1,8 4 %	1,2 2 %	6	0,9 0 %	0,6 7 %	6	45, 53	29, 34	6	2,0 12	1,5 11
NA56 (USTR -2017-0205)	6	15 5,3	39, 2	6	10 2,2	85, 4	6	1,0 8 %	0,2 8 %	6	0,7 0 %	0,5 8 %	6	18, 27	4,6 1	6	1,0 65	0,8 89

NA65 (USTR -2017- 0207)	6	93 4,3	22 4,7	6	55 5,0	30 8,0	6	2,2 0 %	0,4 5 %	6	1,3 1 %	0,7 1 %	6	10 9,9 2	26, 43	6	5,7 82	3,2 08
NA79 (USTR -2017- 0209)	6	24 1,9	96, 0	5	11 6,2	45, 0	6	1,2 5 %	0,5 0 %	5	0,6 0 %	0,2 3 %	6	28, 46	11, 29	5	1,2 10	0,4 69
NA80 (USTR -2017- 0254)	6	74 6,2	41 5,6	5	49 9,6	15 1,6	6	1,4 6 %	0,6 7 %	5	1,0 1 %	0,2 8 %	6	87, 78	48, 90	5	5,2 04	1,5 79
NA82 (USTR -2017- 0252)	6	35 3,7	28 4,3	6	35 2,5	27 3,5	6	1,0 4 %	0,8 4 %	6	1,0 4 %	0,8 3 %	6	41, 62	33, 45	6	3,6 72	2,8 49
PO3 (USTR -2017- 0211)	5	20 7,9	52, 3	6	79, 1	25, 2	5	1,1 3 %	0,3 6 %	6	0,4 1 %	0,1 4 %	5	24, 45	6,1 5	6	0,8 23	0,2 63
PO4 (USTR -2017- 0248)	6	77, 6	20, 6	6	82, 8	29, 6	6	0,3 2 %	0,1 0 %	6	0,3 4 %	0,1 2 %	6	9,1 3	2,4 3	6	0,8 63	0,3 08
Blanco de piel	1	0,0	.	1	0,0	.	0	.	.	0	.	.	1	0,0 0	.	1	0,0 00	.

El estudio mostró que cerdulatinib fue generalmente detectable a niveles bajos en el fluido de receptor (método LLOQ de 0,0500 ng/ml). La mayoría de las formulaciones no fueron significativamente diferentes entre sí en el fluido de receptor. NA65 tuvo un flujo significativamente mayor con respecto a las formulaciones de rango 4 y superior. NA80 y PO4 tuvieron un flujo significativamente mayor con respecto solo a NA82. Sobre una base de cantidad (ng), las formulaciones en gel no acuosas NA65, NA80 y NA82 administraron cantidades significativamente mayores de API a la dermis (555, 500, 352 ng, respectivamente) con respecto a las formulaciones de rango cinco y superior. Sobre una base de porcentaje de dosis aplicada (ng), las formulaciones en gel no acuosas NA65, NA80 y NA82 administraron cantidades significativamente mayores de API a la dermis (1,3 %, 1,0 % y 1,0 %, respectivamente) con respecto a las formulaciones de rango siete y superior.

EJEMPLO 4:

Estabilidad

Los resultados de estabilidad hasta la fecha de los lotes de desarrollo a escala de laboratorio demuestran que el gel (0,4 %) y la pomada (0,2 %) de sal de HCl de DMVT-502 son estables por hasta 3 meses a 25 °C/60 % de RH y a 40 °C/75 % de RH. Durante el período de 3 meses, los resultados de estabilidad del lote de desarrollo

a escala de laboratorio cumplieron con las especificaciones de vida útil establecidas para los lotes clínicos de gel y pomada. No hubo cambios en la apariencia (microscópica y macroscópica) en la estabilidad. Los resultados del ensayo no mostraron una tendencia decreciente con el tiempo. La condición de almacenamiento a largo plazo prevista para los productos farmacológicos en gel y pomada es temperatura ambiente. También se ha demostrado que la estabilidad para las formulaciones en gel permanece dentro de las especificaciones a los 12 meses.

EJEMPLO 5:

Dermatitis atópica inducida por DNCB en el modelo de ratón NC/Nga

Se evaluó la inflamación grave de la piel, el espesor de la oreja y el comportamiento de rascado de los ratones tratados con la formulación en gel de clorhidrato de cerdulatinib NA65, placebo y una pomada de tacrolimus en el modelo de ratón NC/Nga (Suto H. *et al.* NC/Nga Mice: A Mouse Model for Atopic Dermatitis, *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120 (supl. 1): 70-75). La formulación en gel NA65 de la Tabla 2, Ejemplo 3, se formuló con 0,05 %, 0,2 % y 0,4 % de clorhidrato de cerdulatinib y se evaluó en el modelo de ratón NC/Nga junto con un gel placebo y una pomada de 0,1 % de tacrolimus de acuerdo con el protocolo de la Figura 5. La dermatitis atópica fue inducida por la aplicación repetida de DNCB (1-cloro-2,4-dinitrobenceno) a la piel dorsal de las orejas/espalda. La sensibilización con DNCB dio como resultado síntomas similares a la dermatitis atópica como se observó históricamente. Los ratones se trataron con formulaciones de 0,05 %, 0,2 % o 0,4 % de cerdulatinib diariamente en los días 8-14. Las lesiones se evaluaron en los días 2, 8, 11 y 14.

En la Figura 6a se muestran puntuaciones compuestas de la inflamación bruta de la piel en el día 14, en la Figura 6b se muestra el cambio desde el valor inicial del espesor de la oreja, y en la Figura 6c se muestra el comportamiento de rascado (recuentos/h). Las puntuaciones de las lesiones cutáneas mejoraron significativamente con las dos concentraciones más altas de cerdulatinib en el día 14 en relación con los controles de dermatitis atópica. El tratamiento con el gel placebo demostró un efecto modesto sobre los parámetros de inflamación bruta. El tratamiento con gel de 0,2 % de cerdulatinib dio como resultado una reducción estadísticamente significativa de la inflamación bruta en comparación con los animales de control de dermatitis atópica en todos los puntos temporales. En general, el tratamiento con gel de 0,2 % de cerdulatinib dio como resultado una mayor inhibición de la inflamación.

En la Figura 7 se representan puntuaciones de gravedad de lesiones

macroscópicas. Se midió la gravedad de las lesiones cutáneas macroscópicas en los días de estudio indicados mediante la evaluación (escala 0-3) de la presencia de eritema, edema, excoriación/erosión y escamas de sequedad en las orejas, el cuello y la piel dorsal de los animales.

En la Figura 8 se presentan los niveles de IgE en suero. Las muestras de suero obtenidas en el día de estudio 15 se utilizaron para la cuantificación de IgE. En la Figura 9 se presentan datos de citocinas seleccionados del estudio. Las muestras de piel recolectadas en el día 15 se analizaron con LUMINEX para determinar los niveles de citocinas inflamatorias para IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31.

En resumen, se observaron reducciones significativas en las puntuaciones de espesor de la oreja y de gravedad de las lesiones macroscópicas con gel de 0,2 % de DMVT-502 en los días de estudio 11 y 14 en este diseño de estudio terapéutico. Además, el estudio mostró tendencias hacia la reducción en los niveles de IgE en suero después del tratamiento tópico con DMVT-502. Este modelo terapéutico también reveló una supresión limitada de los niveles de citocinas proinflamatorias después del tratamiento tópico con tacrolimus o DMVT-502. Estos resultados indican que DMVT-502 puede ser un tratamiento eficaz para la AD.

EJEMPLO 6:

Administración tópica por primera vez en seres humanos de DMVT-502-1001

DMVT-502-1001 es un estudio de fase 1 (fase clínica completa), por primera vez en seres humanos (para la administración tópica de DMVT-502), en el que se inscribieron sujetos adultos sanos y sujetos con dermatitis atópica en Canadá. El estudio evalúa la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de formulaciones tópicas de DMVT-502 (gel y pomada) después de una dosis única y dosis múltiples.

Se inscribió un total de 42 sujetos y estos se expusieron a al menos una dosis de medicamento del estudio (activo o vehículo). De estos, 40 sujetos se expusieron a al menos una aplicación de pomada o gel de DMVT-502 activo (32 sujetos sanos y 8 sujetos con AD) y 2 sujetos con AD recibieron el vehículo. El gel de DMVT-502 se aplicó a un área de superficie corporal (BSA) de 8 % dos veces al día durante 10 días en sujetos sanos y se aplicó hasta 10 % de BSA dos veces al día durante 14 días en sujetos con AD. Ocho de los 10 sujetos con AD se expusieron a gel de 0,37 % de DMVT-502 (medido como DMVT-502 de base libre), administrado BID durante 14 días.

La exposición sistémica después de la administración tópica de 0,18 % y 0,37 % de gel tópico de DMVT-502 en sujetos sanos del estudio de fase 1 estuvo por debajo del nivel de cuantificación (<250 pg/ml) después de la administración dos veces

al día de dosis de más de 8 % de BSA, y los eventos adversos fueron de leves a moderados en gravedad y todos se enumeraron como en proceso de resolución o resueltos al final del tratamiento.

Los pacientes (n=8) con AD (mediana de edad de 28,5 años) se trataron con cerdulatinib tópico. La media de puntuación del índice de gravedad del área de eccema (EASI) inicial fue de 4,0, la media de puntuación de BSA fue de 4,3 % y la media del valor NRS de prurito fue de 4,4. Después de 14 días de tratamiento, las puntuaciones de EASI, BSA y NRS mejoraron significativamente desde el valor inicial, en 65 % ($P<0,001$), 54 % ($P=0,022$) y 64 %, respectivamente. Hubo mejoras significativas ($P<0,05$) en las mediciones de hiperplasia epidérmica, que incluyen el espesor epidérmico y la expresión del marcador de proliferación de K16 y Ki67, en comparación con el valor inicial (en todos los casos $P<0,05$) como se muestra en la Figura 10. Como se muestra en la Figura 11, la infiltración de células dendríticas (DC) CD11c+ y DC epidérmicas inflamatorias CD206+ se redujo significativamente en comparación con el valor inicial (en ambos casos $P<0,01$), y se observaron tendencias similares al respecto de los linfocitos T CD3+ y las DC FcεRI+. Los infiltrados celulares reducidos se asociaron con reducciones significativas desde el valor inicial en la expresión génica de marcadores inmunitarios, que incluyen: marcador inflamatorio metaloproteinas de matriz 12; mediadores innatos interleucina (IL)-6 ($P<0,001$) e IL-8 ($P<0,01$); mediadores Th2 IL-5 ($P<0,05$), IL-31 y CCL13 ($P<0,001$) (ver la Figura 12); mediadores Th17 IL-17, IL-19 ($P<0,01$), CXCL2 ($P<0,001$) y elafina/PI3 ($P<0,05$) (ver la Figura 13); y los genes asociados a Th17/Th22 *S100A7*, *S100A8*, *SA100A9*, *S100A12* (en todos los casos $P<0,05$). Como se ve en las Tablas 5-7 a continuación y en la Figura 14, los cambios en los niveles de marcadores inmunitarios celulares y moleculares también se asociaron con una mejora en la respuesta clínica.

Tabla 5: Correlación de EASI

	Correlación de EASI	Valor p de EASI
IL23p40	0,738095	0,045833
Ki67	0,547619	0,170982
IL32	0,500000	0,216171
CCL13	0,428571	0,299206
CD206	0,428571	0,299206

Tabla 6: Correlación de BSA

	Correlación de BSA	Valor p de BSA
IL15	0,902708	0,002138
IL10	0,756323	0,029884
IL32	0,731925	0,038998
PDE4A	0,609938	0,108350
IL2	0,585540	0,127247
Ki67	0,561143	0,147860
IL23p40	0,561143	0,147860
CCL13	0,487950	0,219944
CRLF2	0,463553	0,247323
CCL18	0,414758	0,306912

Tabla 7: Correlación de prurito

	Correlación de NRS de prurito	Valor p de BSA
IL23p19	0,834749	0,009930
S100A8	0,711991	0,047567
KRT16	0,662889	0,073194
CCL20	0,650613	0,080638
S100A9	0,638337	0,088505
S100A12	0,638337	0,088505
IL17F	0,592773	0,121465
PPL	0,589234	0,124275
S100A7	0,589234	0,124275
PI3	0,589234	0,124275
Espesor	0,589234	0,124275
DEFB4B	0,576959	0,134301
IL13	0,576959	0,134301
CXCL2	0,527856	0,178749
CXCL8	0,515580	0,190942

Todos los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron de grado 1 (34/35 eventos; 97 %) o grado 2 (1/35 eventos; 3 %) y la mayoría se resolvió al final del estudio sin retiros relacionados con la seguridad. Cerdulatinib tópico BID durante 14 días fue bien tolerado en pacientes con AD. Mejoras clínicas significativas de la AD en respuesta a cerdulatinib tópico se asociaron con la inversión tisular de la hiperplasia epidérmica, la reducción de la infiltración de células inmunitarias y la expresión de genes inflamatorios relacionados con la AD.

EJEMPLO 7:

Un estudio aleatorizado de fase 2, doble ciego, controlado con vehículo y con variación de dosis para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del gel de DMVT-502 (cerdulatinib) tópico en sujetos adultos y adolescentes con dermatitis atópica

Este es un estudio aleatorizado de fase 2, doble ciego, controlado con vehículo y con variación de dosis para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del gel de DMVT-502 tópico en adultos y adolescentes con dermatitis atópica. La duración del estudio para los sujetos completados es de aproximadamente 17 semanas en total. Las aplicaciones dos veces al día deben estar separadas por al menos 8 horas. El

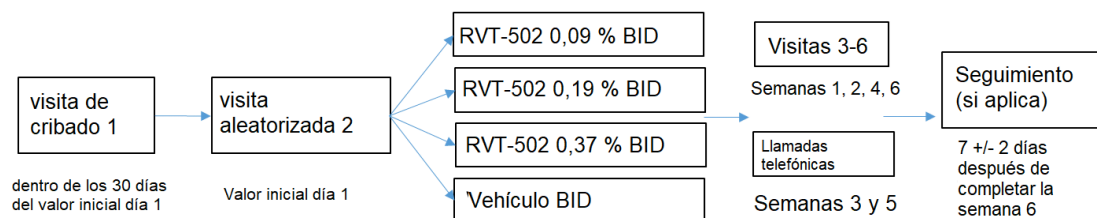
tratamiento del estudio debe aplicarse sobre piel seca y limpia.

Hay 4 períodos en el estudio:

1. Cribado
2. Inicio
3. Tratamiento doble ciego
 - a. Fase de tratamiento con vehículo de control
 - b. Fase de tratamiento activo opcional
4. Seguimiento (o finalización temprana)

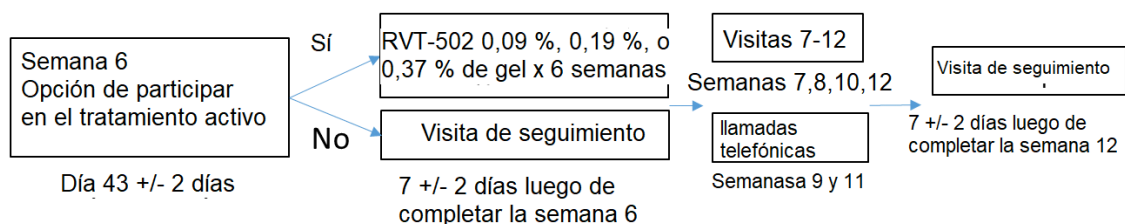
Durante la fase de tratamiento con vehículo de control, los sujetos recibirán ya sea DMVT-502 tópico que contiene gel de 0,1 % (0,09 % de base libre), 0,2 % (0,18 % de base libre) o 0,4 % (0,37 % de base libre) de clorhidrato de cerdulatinib o gel de vehículo (medicamento del estudio).

Fases de cribado, inicio y tratamiento con vehículo de control



Durante la fase de tratamiento activo opcional, los sujetos tendrán la opción de continuar participando en el estudio. Aquellos sujetos que elijan continuar y se asignaron al vehículo en la fase de vehículo de control serán aleatorizados 1:1:1 de manera ciega, gel tópico de 0,1 % (0,09 % de base libre), 0,2 % (0,18 % de base libre) o 0,4 % (0,37 % de base libre) de DMVT-502 (medicamento del estudio). Aquellos sujetos que elijan continuar y se asignaron a uno de los tres brazos de tratamiento de IP activos en la fase de vehículo de control continuarán recibiendo la misma concentración.

Fase de tratamiento activo opcional y fases de seguimiento



1.1. Brazos de tratamiento y duración

Durante la fase de tratamiento de vehículo de control, los sujetos se

aleatorizarán en cantidades iguales a uno de 4 brazos de tratamiento:

- Gel de 0,1 % (0,09 % de base libre) de DMVT-502 tópico BID x 6 semanas (55 sujetos)
- Gel de 0,2 % (0,18 % de base libre) de DMVT-502 tópico BID x 6 semanas (55 sujetos)
- Gel de 0,4 % (0,37 % de base libre) de DMVT-502 tópico BID x 6 semanas (55 sujetos)
- Gel de vehículo tópico BID x 6 semanas (55 sujetos)

Durante la fase de tratamiento activo opcional, los sujetos asignados al vehículo de la fase de vehículo de control se volverán a aleatorizar en cantidades iguales a 1 de los 3 brazos de tratamiento activo:

- Gel de 0,1 % (0,09 % de base libre) de DMVT-502 tópico BID x 6 semanas
- Gel de 0,2 % (0,18 % de base libre) de DMVT-502 tópico BID x 6 semanas
- Gel de 0,4 % (0,37 % de base libre) de DMVT-502 tópico BID x 6 semanas

Aproximadamente 220 sujetos de aproximadamente 60 centros en Estados Unidos, Canadá y Australia se inscribirán y aleatorizarán 1:1:1:1 en los 4 brazos de tratamiento en la fase de tratamiento doble ciego del estudio. El objetivo primario de este estudio es evaluar la eficacia del gel de DMVT-502 (cerdulatinib) tópico en sujetos adultos y adolescentes con dermatitis atópica leve, moderada o grave. Los objetivos secundarios de este estudio son evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética del gel de DMVT-502 (cerdulatinib) tópico en sujetos adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

Para determinar la elegibilidad de los sujetos en el cribado e inicio, se puede permitir una sola repetición de pruebas o procedimientos a discreción del investigador principal junto con el controlador médico.

Criterios de inclusión

Un sujeto será elegible para la inclusión en este estudio cuando apliquen todos los siguientes criterios:

1. Sujetos masculinos y femeninos de 12 a 60 años con diagnóstico confirmado de dermatitis atópica según los criterios de Hanifin y Rajka [Hanifin, 1980]. Para los sujetos adultos, el rango de edad es de 18 a 60 años. Para los sujetos adolescentes, el rango de edad es de 12 a 17 años.
2. Sujetos con dermatitis atópica que cubre ≥ 3 % de área de superficie corporal y con una evaluación global del investigador (IGA) de ≥ 2 en el cribado e inicio. El cuero cabelludo, las palmas de las manos y las plantas de los pies deben

excluirse del cálculo de BSA para determinar la elegibilidad durante el cribado y el inicio.

Nota: Los sujetos con enfermedad leve (IGA=2) y enfermedad grave (IGA=4) se limitarán en cada caso a aproximadamente 15 % de los inscriptos totales.

3. Las mujeres fértiles y los hombres con actividad sexual que podría conducir a un embarazo deben usar los siguientes métodos anticonceptivos adecuados durante el estudio y durante 2 semanas después de suspender el fármaco del estudio. Los métodos anticonceptivos aceptables son:

- Pareja masculina con vasectomía, O
- Preservativo por parte del hombre Y el uso por parte de la pareja de una de las siguientes opciones anticonceptivas:
 - Espermicida;
 - Implante subdérmico anticonceptivo que cumpla con los criterios de eficacia, que incluyen una tasa de falla <1 % por año, como se indica en la etiqueta del producto;
 - Dispositivo intrauterino o sistema intrauterino que cumpla con los criterios de eficacia, que incluyen una tasa de falla <1 % por año, como se indica en la etiqueta del producto; o anticonceptivo oral, ya sea combinado o de progestágeno solo;
 - Progestágeno inyectable;
 - Anillo vaginal anticonceptivo;
 - Parches anticonceptivos percutáneos.

Nota: Los sujetos que usan anticonceptivos hormonales deben haber recibido una dosis estable durante al menos 4 semanas antes del inicio.

Estos métodos anticonceptivos permitidos solo son eficaces cuando se usan de manera consistente, correcta y de acuerdo con la etiqueta del producto. El investigador es responsable de garantizar que los sujetos comprendan cómo usar adecuadamente estos métodos anticonceptivos.

Las mujeres no fértiles se definen como mujeres premenarcales o premenopáusicas con una ligadura de trompas bilateral, ooforectomía bilateral (extirpación de los ovarios) o histerectomía documentada, o esterilización histeroscópica; o mujeres posmenopáusicas definidas con un cese de la menstruación durante al menos 12 meses sin una causa médica alternativa. En casos cuestionables, una muestra de sangre con hormona foliculoestimulante (FSH) simultánea > 40 mIU es confirmatoria. Son aceptables los antecedentes verbales documentados del sujeto.

Los sujetos que practiquen abstinencia son elegibles, pero deben acordar usar uno de los métodos anticonceptivos enumerados anteriormente si comienzan a participar en actividades sexuales que podrían conducir a embarazo durante el estudio.

Las mujeres fértiles deben tener una prueba de embarazo negativa en el cribado e inicio (día 1).

4. Dermatitis atópica presente durante al menos 12 meses de acuerdo con el sujeto y enfermedad estable durante al menos 1 mes de acuerdo con el sujeto.
5. El sujeto, los padres del sujeto o el representante legal deben ser capaces de dar su consentimiento informado por escrito o su consentimiento verbal, según corresponda, lo que incluye el cumplimiento de los requisitos y restricciones enumerados en el formulario de consentimiento/asentimiento; se debe obtener el consentimiento informado por escrito antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

Criterios de exclusión

Si se aplica alguno de los siguientes criterios, se excluye a un sujeto y se considera que no es elegible para continuar en este estudio:

1. Un resultado positivo de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) o un resultado positivo de anticuerpos contra la hepatitis C, o un resultado positivo de anti-HBc, o antecedentes médicos de anticuerpos positivos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en el cribado.
2. Cribado de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) $\geq 1,5x$ el límite superior de la normal (ULN).
3. Cribado de bilirrubina total $> 1,5x$ ULN; bilirrubina total $> ULN$ y $\leq 1,5x$ ULN es aceptable si la bilirrubina está fraccionada y bilirrubina directa $< 35\%$.
4. Intervalo QT corregido (QTc) > 475 ms o > 525 ms en presencia de bloqueo de ramificación.
5. Sujetos con una afección cutánea tal como erupción variceliforme de Kaposi, sarna, molusco contagioso, impétigo, psoriasis, acné grave, trastorno del tejido conectivo, o síndrome de Netherton, o cualquier otra enfermedad que pueda afectar las evaluaciones del estudio.
6. Uso de cualquier medicamento prohibido.

En las viñetas a continuación se enumeran tratamientos, medicamentos, etc. concomitantes prohibidos durante el período definido. Si un sujeto requiere cualquiera de estos medicamentos durante el período de estudio, él/ella puede

ser excluido o suspendido del estudio, a discreción del investigador y el controlador médico.

- Desde 6 meses antes del inicio/día 1 hasta la finalización de la visita de seguimiento o la interrupción del estudio:
 - Productos biológicos que podrían haber afectado significativamente la evaluación de la afección de dermatitis atópica (por ejemplo, inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF], anticuerpos anti-inmunoglobulina [Ig]E, anticuerpos anti-CD20, anti-receptor de interleucina [IL]-4).
- Desde 28 días antes del inicio/día 1 hasta la finalización de la visita de seguimiento o la interrupción:
 - EUCRISATM (crisaborol) y cualquier otro inhibidor de PDE4;
 - Preparaciones de corticosteroides (preparaciones orales, inyectables y en supositorio) y corticosteroides tópicos que se clasificaron como de potencia súper alta (por ejemplo, propionato de clobetasol). Se permiten gotas para los ojos y preparaciones nasales. Las preparaciones inhaladas se permiten cuando se usan para una afección estable y a una dosis estable durante >28 días antes del cribado y se continúan con la misma dosis durante todo el estudio.
 - Preparaciones orales e inyecciones de inmunosupresores (ciclosporina, metotrexato, azatioprina, tacrolimus, etc.);
 - Medicamentos de venta libre o herbales para la dermatitis atópica (preparaciones tópicas y orales);
 - Exposición excesiva al sol, cabina de bronceado, otra fuente de luz ultravioleta (UV) y fototerapia, que incluye el tratamiento con psoraleno y ultravioleta A (PUVA) o si no está dispuesto a minimizar la exposición a la luz solar natural y artificial.
- Desde 14 días antes del inicio/día 1 hasta la finalización de la visita de seguimiento o la interrupción:
 - Medicamentos herbales para la dermatitis atópica (preparaciones tópicas y orales), a menos que el patrocinador lo apruebe específicamente;
 - Crema y/o pomada de tacrolimus y pimecrolimus;
 - Corticosteroides tópicos que se clasificaron como de potencia

baja, media o alta (por ejemplo, fluocinonida, acetónido de triamcinolona, desonida, hidrocortisona). Se permiten gotas para los ojos y preparaciones nasales.

- Desde 7 días antes del inicio/día 1 hasta la finalización de la visita de seguimiento o la interrupción:
 - Antibióticos orales o intravenosos, medicamentos antimicóticos o antivirales.
 - Doxepina, productos tópicos que contienen urea.
 - Antihistamínicos/antialérgicos (orales, tópicos e inyecciones): difenhidramina, maleato de clorfeniramina, hidroxicina.

NOTA: Los siguientes antihistamínicos están permitidos desde el inicio durante todo el período de tratamiento:

- Loratadina, clorhidrato de fexofenadina, clorhidrato de cetirizina.
7. Mujeres embarazadas según lo determinado por la prueba de gonadotropina coriónica humana en suero (cribado) u orina (inicio) positiva en el cribado o antes de la dosis.
 8. Mujeres lactantes.
 9. Antecedentes de sensibilidad a los medicamentos del estudio, o componentes de estos o antecedentes de fármaco u otra alergia que, en opinión del investigador o controlador médico, contraindica su participación.
 10. El sujeto ha recibido un producto en investigación dentro del siguiente período de tiempo antes del primer día de dosis en el estudio actual: 30 días, 5 semividas o el doble de la duración del efecto biológico del producto en investigación (el que sea más largo).
 11. Cáncer actual o antecedentes de cáncer dentro de los 5 años, excepto carcinoma basocelular de piel completamente extirpado, carcinoma de células escamosas o carcinoma *in situ* del cuello uterino.
 12. Sujetos con infección activa que requirieron la administración oral o intravenosa de antibióticos, agentes antimicóticos o antivirales dentro de los 7 días del inicio/día 1.
 13. Lesiones cutáneas concurrentes en el área de tratamiento o el prurito debido a afecciones distintas a la dermatitis atópica que, en opinión del investigador, interferirían con las evaluaciones del estudio o afectarían la seguridad del sujeto.
 14. Sujetos con enfermedad avanzada o valores anormales de pruebas de

laboratorio que podrían afectar la seguridad del sujeto o la implementación de este estudio.

15. Exposición previa a DMVT-502.
16. Antecedentes y/o afección concurrente de hipersensibilidad grave (shock anafiláctico o reacción anafilactoide) a los inhibidores de JAK o SYK.
17. Evidencia de anomalías hepáticas, renales, respiratorias, endocrinas, hematológicas, neurológicas, psiquiátricas o cardiovasculares significativas o anomalías de laboratorio que afectarán la salud del sujeto o interferirán con la interpretación de los resultados.
18. Para evaluar cualquier impacto potencial sobre la elegibilidad del sujeto con respecto a la seguridad, el investigador debe consultar la versión actual del folleto del investigador de DMVT-502 para obtener información detallada sobre advertencias, precauciones, contraindicaciones, eventos adversos y otros datos importantes relacionados con el producto en investigación que se usa en este estudio.

Tratamientos del estudio DMVT-502-2001

	Tratamiento del estudio			
Nombre del producto:	Vehículo	Formulación en gel de DMVT-502 B		
Tratamiento del estudio	Vehículo	0,09 % de DMVT-502	0,18 % de DMVT-502	0,37 % de DMVT-502
Descripción de la formulación:	Formulación a base de PEG	Formulación a base de PEG	Formulación a base de PEG	Formulación a base de PEG
Descripción física:	Gel transparente, de ligeramente amarillo a amarillo	Gel transparente, de ligeramente amarillo a amarillo	Gel transparente, de ligeramente amarillo a amarillo	Gel transparente, de ligeramente amarillo a amarillo
Forma de dosis:	Gel tópico	Gel tópico	Gel tópico	Gel tópico
Concentraciones de dosis unitarias/niveles de dosis:	Gel de vehículo/tubos de 60 g	Gel de 0,09 %/tubos de 60 g	Gel de 0,18 %/tubos de 60 g	Gel de 0,37 %/tubos de 60 g
Vía de administración/duración	Fase de control de vehículo Tópico/6 semanas Fase de tratamiento activo opcional Tópico/6 semanas	Fase de control de vehículo Tópico/6 semanas Fase de tratamiento activo opcional Tópico/6 semanas	Fase de control de vehículo Tópico/6 semanas Fase de tratamiento activo opcional Tópico/6 semanas	Fase de control de vehículo Tópico/6 semanas Fase de tratamiento activo opcional Tópico/6 semanas
Instrucciones de dosis:	Aplicar dos veces al día según las indicaciones	Aplicar dos veces al día según las indicaciones	Aplicar dos veces al día según las indicaciones	Aplicar dos veces al día según las indicaciones
Fabricante/fuente de adquisición	Tergus Pharma, LLC Durham, NC 27713 USA	Tergus Pharma, LLC Durham, NC 27713 USA	Tergus Pharma, LLC Durham, NC 27713 USA	Tergus Pharma, LLC Durham, NC 27713 USA

EVALUACIONES DE DERMATITIS ATÓPICA

Los resultados de medición de eficacia incluirán:

Índice de gravedad del área de eccema (EASI)

El EASI se evaluará en cada visita del estudio. Cuantifica la gravedad de la dermatitis atópica de un sujeto en función de la gravedad de la lesión y el porcentaje de área de superficie corporal afectada [Tofte, 1998]. El EASI es una puntuación compuesta que varía de 0 a 72 que tiene en cuenta el grado de eritema, induración/papulación, exoriación y liquenificación (cada uno puntuado de 0 a 3 por separado) para cada una de las cuatro regiones del cuerpo, con ajuste para el porcentaje de BSA involucrado para cada región del cuerpo y para la proporción de la región del cuerpo en relación con todo el cuerpo.

A continuación, se proporciona un procedimiento detallado de cálculo de puntuación de EASI.

Se evalúan cuatro sitios anatómicos: cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, para determinar eritema, induración (pápulas), excoriación y liquenificación, tal como se observan el día del examen. La gravedad de cada signo se evalúa mediante una escala de 4 puntos:

0 = sin síntomas

1 = ligero o leve

2 = moderado

3 = marcado o grave

El área afectada por la dermatitis atópica dentro de un sitio anatómico dado se calcula como un porcentaje del área total de ese sitio anatómico y se le asigna un valor numérico de acuerdo con el grado de afectación de la dermatitis atópica de la siguiente manera:

0 = sin afectación 1 = <10 %

2 = 10 a <30 %

3 = 30 a <50 %

4 = 50 a <70 % 5 = 70 a <90 % 6 = 90 a 100 %

La puntuación de EASI se obtiene mediante la fórmula:

$$EASI = 0,1 (Eh + Ih + Exh + Lh) Ah + 0,2 (Eu + Iu + Exu + Lu) Au + 0,3 (Et + It + Ext + Lt) At + 0,4 (El + Il + Exl + Ll) Al$$

Donde E, I, Ex, L y A indican eritema, induración, excoriación, liquenificación y área, respectivamente, y h, u, t, y l indican cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, respectivamente.

Evaluación global del investigador (IGA)

La IGA de la gravedad de la enfermedad se evaluará en cada visita clínica. La IGA es una evaluación global del estado actual de la enfermedad. Es una evaluación morfológica de 5 puntos de la gravedad general de la enfermedad y se determinará de acuerdo con las categorías descritas en la tabla a continuación. Para ser elegible, los sujetos deben tener una puntuación de IGA de 2 o más en la visita de cribado e inicio (día 1).

Categorías de evaluación global del investigador de la gravedad de la enfermedad

Puntuación	Categoría	Definición
0	Sin hallazgos	Decoloración residual menor, sin eritema o induración/papulación, sin supuración/formación de costras
1	Casi sin hallazgos	Eritema rosado tenue y mínimo casi sin induración/papulación y sin supuración/formación de costras
2	Enfermedad leve	Eritema rosado tenue con induración/papulación leve y sin supuración/formación de costras
3	Enfermedad moderada	Eritema rosa-rojo con induración/papulación moderada y con quizás algo de supuración/formación de costras
4	Enfermedad grave	Eritema rojo profundo/brillante con induración/papulación grave con supuración/formación de costras

EJEMPLO 8:

Estudio DMVT-502-9025: Tratamiento con cerdulatinib (DMVT-502) en un modelo de ratón de vitíligo

Cerdulatinib se evaluó en un modelo de ratón de vitíligo (Harris JE *et al. J Invest Dermatol.* 2012;132:1869–1876). El modelo imita el vitíligo humano al inducir la despigmentación epidérmica con la acumulación de linfocitos T CD8+ autorreactivos. En la Figura 15 se presenta un esquema del modelo.

Después de que se indujo el vitíligo en ratones, los ratones se trataron con cerdulatinib (30 o 60 mg/kg) o vehículo mediante una administración oral una vez al día durante 5 semanas. Se utilizaron diez ratones en el estudio: tres ratones indicadores REX3 para las citocinas CXCL9 y CXCL10 y siete ratones SCF (factor de células madre). En la Figura 16 se presenta la línea temporal del estudio de vitíligo. Las siguientes evaluaciones se realizaron durante el estudio:

- Puntuación cegada de orejas, cola, nariz y pies ventrales (escala 0-5)
- Recuento de células PMEL (proteína premelanosoma) epidérmicas, dérmicas, del bazo y de los ganglios linfáticos
- Recuento de APC (célula presentadora de antígeno) epidérmicas/dérmicas
- Expresión de citocinas de queratinocitos

En la Figura 17 se presentan puntuaciones de vitíligo obtenidas durante el estudio. 30 y 60 mg/kg de cerdulatinib disminuyeron significativamente las puntuaciones de vitíligo en comparación con los controles de vehículo.

En la Figura 18 se presentan mediciones de recuento de células PMEL. 30 y 60 mg/kg de cerdulatinib redujeron significativamente los recuentos de linfocitos T PMEL

en la epidermis y la dermis en comparación con el vehículo. Además, 60 mg/kg de cerdulatinib redujeron significativamente los recuentos de linfocitos T PMEL en la dermis y la sangre. No hubo diferencias significativas en los linfocitos T PMEL de los ganglios linfáticos o el bazo.

En la Figura 19 se presentan mediciones de recuento de APC. 30 y 60 mg/kg de cerdulatinib redujeron significativamente los recuentos de APC en los ganglios linfáticos y el bazo en comparación con el vehículo. Se observó una expresión reducida de CXCL9 y CXCL10 en APC de ganglios linfáticos. En la dermis y las células de Langerhans, se registraron recuentos de APC reducidos, con una expresión de CXCL10 reducida. También se observaron linfocitos T CD3+ CD8- reducidos. 60 mg/kg de cerdulatinib redujeron significativamente las APC en el compartimento cutáneo dérmico y las células de Langerhans en el compartimento cutáneo epidérmico en comparación con el vehículo.

En la Figura 20 se presenta la expresión de citocinas de queratinocitos. El tratamiento con cerdulatinib en ratones SCF/REX3 dio como resultado tendencias hacia la reducción de CXCL9, CXCL10 y la expresión dual en queratinocitos en comparación con el vehículo. No se observó disminución en los recuentos de queratinocitos totales entre los grupos de tratamiento.

Como se ve en la Figura 21, 30 y 60 mg/kg de cerdulatinib redujeron significativamente los recuentos de linfocitos T totales derivados del huésped en el bazo. Los recuentos de linfocitos T del huésped en sangre disminuyeron significativamente en ratones tratados con 60 mg/kg de cerdulatinib. Los recuentos de linfocitos T CD3+, CD8-, indicativos de la población de linfocitos T CD4+ en el bazo, se redujeron significativamente en respuesta a 60 mg/kg de cerdulatinib.

En resumen, el estudio de vitíligo reveló una disminución significativa en la puntuación de vitíligo con ambos grupos de tratamiento con cerdulatinib. Además, se observó una disminución significativa en la cantidad de linfocitos T PMEL tanto en la epidermis como en la dermis, así como tendencias hacia la reducción de las APC en los tejidos de la piel. El estudio también mostró una tendencia general hacia la reducción de la expresión de quimiocinas en las células de la piel (Langerhans, APC dérmicas y queratinocitos).

* * *

Toda la bibliografía y referencias de patentes citadas a lo largo de la solicitud se incorporan a la solicitud por referencia para todos los fines.

En vista de las muchas formas de realización posibles a las que se pueden

aplicar los principios de la invención divulgada, debe reconocerse que las formas de realización ilustradas son los únicos ejemplos preferidos de la invención y no deben considerarse como limitativos del alcance de la invención. Más bien, el alcance de la invención está definido por las siguientes reivindicaciones. Por lo tanto, reivindicamos como nuestra invención todo lo que entra dentro del alcance y el espíritu de estas reivindicaciones.

Referencias citadas

- Atherton DJ. Topical corticosteroids in atopic dermatitis. *BMJ*. 25 de octubre de 2003;327(7421):942-3.
- Ballardini N, Kull I, Soderhall C, Lilja G, Wickman M, Wahlgren CF. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. *Br J Dermatol*. Marzo de 2013;168(3):588-94.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 3 de abril de 2008;358(14):1483-94.
- Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. Julio de 2011;242(1):233-46.
- Choi OH, Kim JH, Kinet JP. Calcium mobilization via sphingosine kinase in signalling by the Fc epsilon RI antigen receptor. *Nature*. 18 de abril de 1996;380(6575):634-6.
- Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, Misery L, Szabo C, Linder D, Sampogna F, Evers AWM, Halvorsen JA, Balieva F, Szepietowski J, Romanov D, Marron SE, Altunay IK, Finlay AY, Salek SS, Kupfer J. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. Abril de 2015;135(4):984-991.
- Darby C, Geahlen RL, Schreiber AD. Stimulation of macrophage Fc gamma RIIIA activates the receptor-associated protein tyrosine kinase Syk and induces phosphorylation of multiple proteins including p95Vav and p62/GAP-associated protein. *J Immunol*. 1 de junio de 1994;152(11):5429-37.
- Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One*. 2012;7(7):e39803.
- Elidel Prescribing Information. Revisado en 06/2017. Disponible en: <http://elidel-us.com/hcp/>. Acceso: 13 de octubre de 2017.

- Evans DC, Watt AP, Nicoll-Griffith DA, Baillie TA. Drug-protein adducts: an industry perspective on minimizing the potential for drug bioactivation in drug discovery and development. *Chem Res Toxicol*. Enero de 2004;17(1):3-16.
- Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, Novak N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*. Abril de 2013;68(4):498-506.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica Supplementum*. 1980;92:44-7.
- Harris JE *et al*. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1869-1876.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Mayo de 2004;113(5):925-31.
- Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. Febrero de 2013;131(2):266-78.
- O'Shea JJ, Pesu M, Borie DC, Changelian PS. A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway. *Nat Rev Drug Discov*. Julio de 2004;3(7):555-64.
- Pastore S, Mascia F, Girolomoni G. The contribution of keratinocytes to the pathogenesis of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. Marzo-abril de 2006;16(2):125-31.
- Pesu M, Laurence A, Kishore N, Zwillich SH, Chan G, O'Shea JJ. Therapeutic targeting of Janus kinases. *Immunol Rev*. Junio de 2008;223:132-42.
- Protopic Prescribing Information. Revisado en mayo de 2012. Disponible en: <https://astellas.us/docs/protopic.pdf>. Acceso: 13 de octubre de 2017.
- Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. Noviembre de 2013;132(5):1132-8.
- Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:591-619.
- Tofte S, Graeber M, Cherill R, Omoto M, Thurston M, Hanifin JM. Posters - P48 - Eczema area and severity index (EASI): A new tool to evaluate atopic dermatitis. [abstract]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11(supl. 2):S197.
- Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E,

Hoetzenecker W, Knol E, Simon HU, Wollenberg A, Bieber T, Lauener R, Schmid-Grendelmeier P, Traidl-Hoffmann C, Akdis CA. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. Agosto de 2016;138(2):336-49.

Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. Julio de 2006;118(1):209-13.

Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. Abril de 2008;121(4):947-54.e15.