

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290376 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.06.10

(54) ТОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВИТИЛИГО ИНГИБИТОРОМ JAK

(31) 62/859,495; 62/859,506; 62/859,532;
62/859,584; 62/859,601; 62/894,496;
62/894,514; 62/894,541; 62/894,564;
62/894,581; 62/911,845; 62/967,879

(32) 2019.06.10; 2019.06.10; 2019.06.10;
2019.06.10; 2019.06.10; 2019.08.30;
2019.08.30; 2019.08.30; 2019.08.30;
2019.08.30; 2019.10.07; 2020.01.30

(33) US

(86) PCT/US2020/036985

(87) WO 2020/252012 2020.12.17

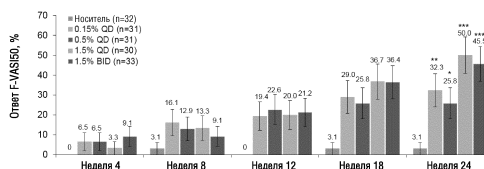
(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Батлер Кэтлин, Ли Джим, Сунь Кан,
Ко Фиона, Ховэлл Майкл (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к топическому лечению витилиго с использованием руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

Ответ F-VASIS0



Планками погрешностей указаны стандартные ошибки
***P<0.001 относительно носителя на неделе 24; **P<0.01 относительно носителя на неделе 24; *P<0.05 относительно носителя на неделе 24

202290376

A1

A1

202290376

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573340ЕА/042

ТОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВИТИЛИГО ИНГИБИТОРОМ JAK

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет по временной заявке США № 62/859584, поданной 10 июня 2019 года, временной заявке США № 62/894564, поданной 30 августа 2019 года, временной заявке США № 62/911845, поданной 7 октября 2019 года, временной заявке США № 62/967879, поданной 30 января 2020 года, временной заявке США № 62/859601, поданной 10 июня 2019 года, временной заявке США № 62/894514, поданной 30 августа 2019 года, временной заявке США № 62/859495, поданной 10 июня 2019 года, временной заявке США № 62/894581, поданной 30 августа 2019 года, временной заявке США № 62/859506, поданной 10 июня 2019 года, временной заявке США № 62/894496, поданной 30 августа 2019 года, временной заявке США № 62/859532, поданной 10 июня 2019 года, и временной заявке США № 62/894541, поданной 30 августа 2019 года, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к топическому лечению витилиго с использованием руksолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Витилиго развивается, когда клетки, продуцирующие меланин, погибают или прекращают функционировать, что приводит к очаговой утрате пигментации кожи. Несегментарное витилиго включает депигментацию в очагах кожи по всему телу. Депигментация, как правило, возникает на лице, шее и скальпе и вокруг физиологических отверстий. Утрату пигментации также часто наблюдают в областях, имеющих тенденцию к воздействию трения, нагрузок или другой травмы, таких как кисти рук и предплечья. Сегментарное витилиго ассоциировано с меньшими очагами депигментированной кожи, возникающими на одной стороне тела в ограниченной области.

По разным оценкам, витилиго поражает от 0,5% до 2% популяции по всему миру (Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. Int J Dermatol 2012;51:1206-1212). Распространенность среди мужчин и женщин является схожей, и неизвестны различия во встречаемости в зависимости от типа кожи или расы. У почти 50% пациентов заболевание возникает в возрасте до 20 лет, и у многих из них оно возникает в возрасте до 10 лет (Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. J Am Acad Dermatol 2017;77:1-13). Генерализованное (несегментарное) витилиго является наиболее распространенным типом, на который приходится до 90% случаев (Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. N Engl J Med 2009;360:160-169). Витилиго ассоциировано с аутоиммунными заболеваниями, такими как невус Сеттона, заболевания щитовидной железы, ювенильный

сахарный диабет, пернициозная анемия и болезнь Аддисона. Естественное развитие заболевания, как правило, является непредсказуемым, но, зачастую, прогрессирующим. Некоторая степень спонтанной репигментации может возникать у 10-20% пациентов; однако, она, как правило, не является косметически приемлемой (Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of vitiligo. Clin Dermatol 1997;15:845-851).

Витилиго является серьезным заболеванием, оказывающим значительное психологическое влияние на повседневную деятельность пациентов, и при отсутствии лечения его течение является прогрессирующим. Исследования показали, что эффект витилиго, который он имеет в отношении качества жизни, в частности, психологический вред, схож с другими заболеваниями кожи, такими как псориаз и атопический дерматит (AD) (Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, Bos JD, Sprangers MA, van der Veen JP. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. J Am Acad Dermatol 2009;61:411-420). Поражение открытых участков кожи, таких как лицо и кисти рук, может оказывать большое влияние на самооценку и в конечном итоге связано с психологической нагрузкой и качеством жизни (Silverberg JI, Silverberg NB. Association between vitiligo extent and distribution and quality of life impairment. JAMA Dermatol 2013;149:159-164). В некоторых сообществах имеет место плохое принятие и понимание заболевания, вплоть до дискриминации больных индивидуумов (Yazdani Abyaneh MA, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. The dark history of white spots. JAMA Dermatol 2014;150:936). Приблизительно 75% пациентов с витилиго считают свой внешний вид непереносимым в умеренной или тяжелой степени, и 41% пациентов считают, что они мало что могут сделать, чтобы улучшить свое состояние, и чувство безысходности растет со временем (Salzer BA, Schallreuter KU. Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with impaired catecholamine metabolism. Dermatology 1995;190:109-115). В исследованиях 66% пациентов сообщают, что они огорчены своим заболеванием, а 92% испытали стигматизацию (Krüger C, Panske A, Schallreuter KU. Disease-related behavioral patterns and experiences affect quality of life in children and adolescents with vitiligo. Int J Dermatol 2014;53:43-50). Ощущения стыда и страха отторжения могут заставлять пациентов с витилиго отдаляться и могут приводить к социальной изоляции в отношении личных и профессиональных взаимоотношений. Большинство пациентов с витилиго сообщают об ощущениях тревожности и стыда при встрече с незнакомцами или в начале новых сексуальных отношений (Porter J, Beuf A и Lerner A et al. The effect of vitiligo on sexual relationship. J Am Acad Dermatol 1990;22:221-222). Кроме того, витилиго ассоциировано с клинической депрессией или депрессивными симптомами. Пациенты с витилиго страдают депрессией с приблизительно в 5 раз более высокой вероятностью, чем здоровые контроли (Lai YC, Yew YW, Kennedy C, Schwartz RA. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Br J Dermatol 2017;177:708-718; Osinubi O, Grainge MJ, Hong L, et al. The prevalence of psychological comorbidity in people with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2018;178:863-878). Недавний анализ показал, что совокупная

распространенность депрессии среди 17 уникальных популяций (n=1711) составляла 29% (Wang G, Qiu D, Yang H, Liu W. The prevalence and odds of depression in patients with vitiligo: a meta-analysis [опубликовано онлайн 9 декабря 2017 года]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi: 10.1111/jdv.14739).

Исследования также позволяют предполагать, что дебют витилиго, начинающегося в детском возрасте, может быть ассоциирован со значительной психологической травмой, которая может иметь долговременные эффекты в отношении самооценки. Степень витилиго ассоциирована с нарушением качества жизни (QOL) у детей и подростков, в частности, неуверенностью в себе, но также ассоциирована с травлей и издевательствами. Подростки возрастом от 15 до 17 лет, по-видимому, испытывают наибольшую неуверенность в себе среди всех возрастных групп педиатрических пациентов (Silverberg, выше). В исследовании, в котором сравнивали социальное развитие и связанное со здоровьем качество жизни молодых пациентов с витилиго детского возраста со здоровыми контролями, пациенты с витилиго, сообщавшие о негативном опыте в детском возрасте, сообщали о значимо большем количестве проблем с социальным развитием, чем пациенты, не сообщавшие о негативном опыте. Негативный опыт в детском возрасте в значительной степени ассоциирован с большим нарушением связанного со здоровьем качества жизни в молодом возрасте (Linthorst Homan MW, De Korte J, Grootenhuis MA, Bos JD, Sprangers MA, Van Der Veen JP. Impact of childhood vitiligo on adult life. *Br J Dermatol* 2008;159(4):915-20). Витилиго считают одним из наиболее психологически разрушительных заболеваний в дерматологии.

В настоящее время не существует одобренного медикаментозного лечения витилиго. Лекарственные средства используют не по одобренным показаниям; однако, полученные клинические данные состоят из немногочисленных, небольших, рандомизированных, контролируемых исследований. Топическое лечение не по одобренным показаниям, используемое в случае витилиго, включает кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина и аналоги витамина D. Другие способы терапии включают пероральные лекарственные средства, фототерапию и некоторые способы хирургического вмешательства (например, имплантацию меланоцитов в депигментированные очаги). Из-за низкого уровня доказательности любого из этих способов лечения нельзя предложить определяющие клинические рекомендации для лечения витилиго, и лечение витилиго является эмпирическим и основано на самых последних согласованных клинических рекомендациях.

Патогенез витилиго включает внутренние дефекты меланоцитов и аутоиммунитет, нацеленный на эти клетки. После того, как меланоциты подвергаются стрессу, они высвобождают воспалительные сигналы, активирующие врожденный иммунитет, что может представлять собой иницирующее событие при витилиго. Киназы Janus являются внутриклеточными сигнальными ферментами, действующими ниже ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе витилиго. Затем оксидативный стресс, повреждение клеток и цитокины, секретируемые клетками врожденного

иммунитета, запускают высвобождение CXCL10 клетками кожи, и это приводит к рекрутированию CD8⁺ Т-клеток в очаг. Активированные CD8⁺ Т-клетки продуцируют ИФН γ и другие медиаторы воспаления для направленного воздействия и разрушения меланоцитов (Frisoli MJ, Harris JE. Vitiligo: mechanistic insights lead to novel treatments. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:654-662). В передаче сигнала ИФН γ используется путь киназы Janus-передатчика сигнала и активатора транскрипции (JAK-STAT). Ингибирование передачи сигнала JAK может играть роль в лечении витилиго. Описания случаев введения ингибиторов JAK пациентам с витилиго включают пациента с очаговой алопецией и витилиго, которого лечили пероральным руксолитинибом 20 мг BID в течение 20 недель, и у которого затем наблюдали рост новых волос, а также репигментацию областей, пораженных витилиго (Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016;74:370-371). В другом случае пациента с распространенным и прогрессирующим витилиго, который не ответил на топические стероиды, мазь такролимус и фототерапию NB-UVB, лечили пероральным тофацитинибом в дозе 5 мг QD, и это приводило к почти полной репигментации после 5 месяцев лечения (Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed Therapy. *JAMA Dermatol* 2015;151:1110-1112). Проводили 20-недельное открытое исследование с использованием топического крема руксолитиниба на 12 участниках с витилиго с поражением по меньшей мере 1% BSA. Результаты свидетельствовали о 76% улучшения Индекса распространенности витилиго лица (F-VASI) и 26% улучшения Общего индекса распространенности витилиго (T-VASI) у 7 из 9 участников, завершивших исследование (Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1054-1060). В той же группе проводили дополнительное 32-недельное исследование продления терапии с необязательным лечением NB-UVB (Joshipura D, Alomran A, Zancanaro P, Rosmarin D. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib: a 32-week open-label extension study with optional narrow-band ultraviolet B. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1205-1207). Пять участников завершили исследование, и 3 из них подвергали NB-UVB. На неделе 52 (неделя 20+неделя 32) результаты свидетельствовали о 92% улучшения F-VASI и 37% - T-VASI. Результаты также свидетельствуют о том, что 2 участника, не достигшие успеха после предшествующей фототерапии и монотерапии топическим кремом в отношении очагов на туловище, ответили после комбинированной терапии. Кроме того, участников подвергали последующему наблюдению в течение 6 месяцев после прекращения лечения, и все 5 участников сохраняли ответ с максимальной продолжительностью более 40 недель. Однако результаты получены в исследованиях, которые являлись открытыми и проводились на выборках чрезвычайно малого размера. Таким образом, эффективность крема с руксолитинибом в лечении витилиго еще клинически не показана в

рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, исключающих несопоставимые схемы лечения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, настоящее изобретение, помимо прочего, относится к способам лечения пациентов, страдающих витилиго, кремом с руксолитинибом 0,15% QD, 0,5% QD, 1,5% QD или 1,5% BID.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции или крему с руксолитинибом для применения в любом из способов, представленных в настоящем описании.

Настоящее изобретение также относится к применению композиции или крема с руксолитинибом для производства лекарственного средства для применения в любом из способов, представленных в настоящем описании.

Подробности одного или более вариантов осуществления изобретения приведены на сопутствующих фигурах и в описании ниже. Другие признаки, цели и преимущества изобретения будут очевидны из описания изобретения и чертежей, а также формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1 является графиком ответа F-VASI-50 (%) на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18 и неделе 24 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке).

Фиг. 2 является графиком ответа F-VASI-75 (%) на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18 и неделе 24 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке).

Фиг. 3 является графиком F-PhGVA с результатом "чистый" или "почти чистый" (%) на неделе 12 (первый столбик) и неделе 24 (второй столбик) в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом.

Фиг. 4 является графиком среднего (SEM) процента изменения относительно исходного уровня F-VASI на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18 и неделе 24 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом.

Фиг. 5 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI50, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 6 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI50, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде при использовании способа переноса данных последнего наблюдения вперед (LOCF).

Фиг. 7 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI25, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 8 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI25, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде при использовании способа LOCF.

Фиг. 9 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI75, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 10 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI75, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде при использовании способа LOCF.

Фиг. 11 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI90, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с

руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 12 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI90, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде при использовании способа LOCF.

Фиг. 13 является графиком, на котором показано среднее изменение относительно исходного уровня баллов F-VASI по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 14 является графиком, на котором показан средний процент изменения относительно исходного уровня баллов F-VASI по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 15 является графиком, на котором показано среднее изменение относительно исходного уровня баллов T-VASI по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 16 является графиком, на котором показан средний процент изменения относительно исходного уровня баллов T-VASI по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 17 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI50, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе

18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46, и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 18 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI50, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде при использовании способа LOCF.

фиг. 19 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI25, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 20 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI25, по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде при использовании способа LOCF.

Фиг. 21 является графиком, на котором показано среднее изменение относительно исходного уровня баллов T-BSA по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 22 является графиком, на котором показан средний процент изменения относительно исходного уровня баллов T-BSA по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 23 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI25 (только голова и шея), по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 24 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI50 (только голова и шея), по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 25 является графиком, на котором показана доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI75 (только голова и шея), по визиту и исследуемой группе на неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 26 является графиком, на котором показано среднее изменение относительно исходного уровня баллов T-VASI (только голова и шея) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 27 является графиком, на котором показан средний процент изменения относительно исходного уровня баллов T-VASI (только голова и шея) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 28 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI25 (только кисти рук) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в

случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 29 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI50 (только кисти рук) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 30 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI75 (только кисти рук) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 31 является графиком, на котором показано среднее изменение относительно исходного уровня баллов T-VASI (только кисти рук) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 32 является графиком, на котором показан средний процент изменения относительно исходного уровня баллов T-VASI (только кисти рук) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 33 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI25 (только верхние конечности) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руksолитинибом, 0,5% QD крема с руksолитинибом, 1,5% QD крема с руksолитинибом и 1,5% BID крема с руksолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 34 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI50 (только верхние конечности) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 35 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI75 (только верхние конечности) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 36 является графиком, на котором показано среднее изменение относительно исходного уровня баллов T-VASI (только верхние конечности) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 37 является графиком, на котором показан средний процент изменения относительно исходного уровня баллов T-VASI (только верхние конечности) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 38 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI25 (только туловище) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 39 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI50 (только туловище) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в

случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 40 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI75 (только туловище) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 41 является графиком, на котором показано среднее изменение относительно исходного уровня баллов T-VASI (только туловище) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 42 является графиком, на котором показан средний процент изменения относительно исходного уровня баллов T-VASI (только туловище) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 43 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI50 (только туловище) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 44 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI25 (только туловище) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 45 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI75 (только туловище) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руколитинибом, 0,5% QD крема с руколитинибом, 1,5% QD крема с руколитинибом и 1,5% BID крема с руколитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 46 является графиком, на котором показано среднее изменение относительно исходного уровня баллов T-VASI (только туловище) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руколитинибом, 0,5% QD крема с руколитинибом, 1,5% QD крема с руколитинибом и 1,5% BID крема с руколитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 47 является графиком, на котором показан средний процент изменения относительно исходного уровня баллов T-VASI (только туловище) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руколитинибом, 0,5% QD крема с руколитинибом, 1,5% QD крема с руколитинибом и 1,5% BID крема с руколитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 48 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI50 (только ступни) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руколитинибом, 0,5% QD крема с руколитинибом, 1,5% QD крема с руколитинибом и 1,5% BID крема с руколитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 49 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI25 (только ступни) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руколитинибом, 0,5% QD крема с руколитинибом, 1,5% QD крема с руколитинибом и 1,5% BID крема с руколитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 50 является графиком, на котором показана доля ответа T-VASI75 (только ступни) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руколитинибом, 0,5% QD крема с руколитинибом, 1,5% QD

крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 51 является графиком, на котором показано среднее изменение относительно исходного уровня баллов T-VASI (только ступни) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 52 является графиком, на котором показан средний процент изменения относительно исходного уровня баллов T-VASI (только ступни) по визиту и исследуемой группе на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке) для выборки индивидуумов с назначенным лечением в двойном слепом периоде.

Фиг. 53 является таблицей, в которой показаны значения p точного критерия Фишера для T-VASI₂₅, T-VASI₅₀ и T-VASI₇₅ между группой комбинированного лечения и группой носителя на неделе 24.

Фиг. 54 является графиком, на котором показан ответ T-VASI₅₀ у пациентов, обрабатывавших всю депигментированную кожу, на неделе 8, неделе 12, неделе 24, неделе 34 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке). Ответ T-VASI₅₀ регистрировали для подгруппы пациентов с исходными T-BSA $\leq 20\%$, т.к. лечения было ограничено очагами, составляющими $\leq 20\%$ T-BSA.

Фиг. 55 является графиком, на котором показан средний процент изменения F-BSA относительно исходного уровня на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом (столбики для каждой группы показаны в последовательном порядке).

На фиг. 56 показаны графики F-PhGVA (A) и T-PhGVA (B) по категории заболевания на исходном уровне, неделе 24 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом. Столбики снизу вверх представляют собой: чистый (C), почти чистый (AC), легкое заболевание (MiD), умеренное заболевание (MoD), тяжелое заболевание (SD), отсутствующие данные (M).

Для А/исходного уровня: носитель, 0,15% QD, 0,5% QD, 1,5% QD, 1,5% BID (MiD, MoD, SD). Для А/недели 24: носитель (MiD, MoD, SD, M), 0,15% QD (AC, MiD, MoD, M), 0,5% QD, 1,5% QD, 1,5% BID (AC, MiD, MoD, SD, M). Для А/недели 52: 0,5% QD, 1,5% QD (C, AC, MiD, MoD, SD), 1,5% BID (AC, MiD, MoD, SD). Для В/исходного уровня: носитель, 0,15% QD, 0,5% QD (MiD, MoD, SD), 1,5% QD (MoD, SD), 1,5% BID (MiD, MoD). Для В/недели 24: носитель, 1,5% QD (MiD, MoD, SD), 0,15% QD (MiD, MoD), 0,5% QD, 1,5% BID (AC, MiD, MoD). Для В/недели 52: 0,5% QD, 1,5% BID (AC, MiD, MoD), 1,5% QD (MiD, MoD).

На фиг. 57 показаны графики of F-PaGVA (A) и T-PaGVA (B) по категории заболевания на исходном уровне, неделе 24 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом. Столбики снизу вверх представляют собой: отсутствие белых очагов (NW), легкое (Mi), умеренное (Mo), тяжелое (S), очень тяжелое (VS), отсутствующие данные (M). Для А/исходного уровня: носитель, 0,15% QD, 0,5% QD, 1,5% QD, 1,5% BID (Mi, Mo, S, VS). Для А/недели 24: носитель, 0,15% QD, 0,5% QD, 1,5% QD, 1,5% BID (Mi, Mo, S, VS, M). Для А/недели 52: 0,5% QD, 1,5% QD (Mi, Mo, S, VS), 1,5% BID (NW, Mi, Mo, S, VS). Для В/исходного уровня: носитель, 0,15% QD, 0,5% QD, 1,5% QD, 1,5% BID (Mi, Mo, S, VS). Для В/недели 24: носитель, 1,5% QD, 1,5% BID (Mi, Mo, S, M), 0,15% QD (Mi, Mo, S, VS, M), 0,5% QD (NW, Mi, Mo, S, VS). Для В/недели 52: 0,5% QD, 1,5% QD, 1,5% BID (Mi, Mo, S).

На фиг. 58 показаны репрезентативные клинические изображения пациентов в день 1, на неделе 24 и неделе 52 (слева направо) для кистей рук (вверху) и туловища (внизу).

Фиг. 59 является таблицей TEAE в течение 52 недель лечения.

Фиг. 60 является графиком, на котором показан средний гемоглобин (г/л) на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом. На неделе 52, верхняя линия соответствует 0,5% QD, средняя линия соответствует 1,5% QD, и нижняя линия соответствует 1,5% BID.

Фиг. 61 является графиком, на котором показан средний уровень тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) на исходном уровне, неделе 4, неделе 8, неделе 12, неделе 18, неделе 24, неделе 28, неделе 34, неделе 40, неделе 46 и неделе 52 в случае носителя, 0,15% QD крема с руксолитинибом, 0,5% QD крема с руксолитинибом, 1,5% QD крема с руксолитинибом и 1,5% BID крема с руксолитинибом. На неделе 52, верхняя линия соответствует 1,5% QD, средняя линия соответствует 1,5% BID, и нижняя линия соответствует 0,5% QD.

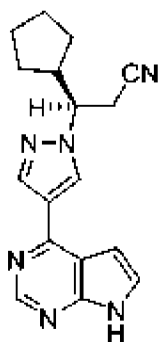
Фиг. 62 является таблицей, в которой показан ответ F-VASI50 на крем с руксолитинибом 1,5% BID на неделе 24 в зависимости от демографических данных пациентов и типа кожи.

Фиг. 63 является таблицей, в которой показан ответ F-VASI50 на крем с руксолитинибом 1,5% BID на неделе 24 по исходным характеристикам очага витилиго.

Фиг. 64 является таблицей, в которой показан ответ F-VAS150 на крем с руксолитинибом 1,5% BID на неделе 24 по характеристикам заболевания и предыдущему лечению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Руксолитиниб ((R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил) (иногда обозначаемый как INCB018424), имеющий показанную ниже структуру, и его фармацевтически приемлемые соли ранее описаны в патенте США № 7598257, включенном в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Фосфат руксолитиниба описан в патенте США № 8722693, включенном в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. В настоящем описании описаны, помимо прочего, способы лечения генерализованного витилиго с использованием руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.



Руксолитиниб

Способы лечения

Таким образом, настоящее изобретение относится к лечению пациентов, страдающих витилиго, с использованием крема с руксолитинибом 0,15% QD, 0,5% QD, 1,5% QD или 1,5% BID. Все процентные доли являются долями масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли (например, фосфата руксолитиниба) в креме в пересчете на свободное основание.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 0,15% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, один раз в сутки. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 0,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, один раз в сутки. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, один раз в сутки. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения витилиго у

пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки.

В некоторых вариантах осуществления пациенту наносят крем с руксолитинибом 1,5% BID в течение до 24 недель.

В некоторых вариантах осуществления пациенту наносят крем с руксолитинибом 1,5% BID в течение до 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления пациенту наносят крем с руксолитинибом 1,5% QD в течение до 24 недель.

В некоторых вариантах осуществления пациенту наносят крем с руксолитинибом 1,5% QD в течение до 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления пациенту наносят крем с руксолитинибом 0,5% QD в течение до 24 недель.

В некоторых вариантах осуществления пациенту наносят крем с руксолитинибом 0,5% QD в течение до 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления пациенту наносят крем с руксолитинибом 0,15% QD в течение до 24 недель.

В некоторых вариантах осуществления пациенту наносят крем с руксолитинибом 0,15% QD в течение до 52 недель.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему нанесение нуждающемуся в этом пациенту крема, содержащего приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления крем содержит 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают ответа по шкале Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (отсутствие белых очагов) или 1 (легкое) и по меньшей мере снижения на 1 пункт относительно исходного уровня. Пациенты достигают баллов по шкале Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти

чистый). В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают баллов по шкале Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый). В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают баллов по Шкале общего впечатления пациента об изменении для витилиго 1 (очень сильно улучшилось) или 2 (сильно улучшилось).

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему нанесение нуждающемуся в этом пациенту крема, содержащего приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления крем содержит 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают ответа по шкале Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (отсутствие белых очагов) или 1 (легкое) и по меньшей мере снижения на 1 пункт относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают баллов по шкале Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый). В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают баллов по шкале Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый). В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают баллов по Шкале общего впечатления пациента об изменении для витилиго 1 (очень сильно улучшилось) или 2 (сильно улучшилось).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему нанесение нуждающемуся в этом пациенту крема, содержащего приблизительно 0,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления крем содержит 0,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В

некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают ответа по шкале Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (отсутствие белых очагов) или 1 (легкое) и по меньшей мере снижения на 1 пункт относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают баллов по шкале Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый). В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают баллов по шкале Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый). В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают баллов по Шкале общего впечатления пациента об изменении для витилиго 1 (очень сильно улучшилось) или 2 (сильно улучшилось).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему нанесение нуждающемуся в этом пациенту крема, содержащего приблизительно 0,15% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления крем содержит 0,15% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают ответа по шкале Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (отсутствие белых очагов) или 1 (легкое) и по меньшей мере снижения на 1 пункт относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают баллов по шкале Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый). В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают баллов по шкале Total Physician's Global Vitiligo

Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый). В некоторых вариантах осуществления пациенты достигают баллов по Шкале общего впечатления пациента об изменении для витилиго 1 (очень сильно улучшилось) или 2 (сильно улучшилось).

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к лечению витилиго у пациента, включающему топическое нанесение фармацевтической композиции (например, крема) на пораженную область кожи пациента, где композиция содержит приблизительно 0,15%, приблизительно 0,5% или приблизительно 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе композиции (или крема) (масс./масс.) в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль является фосфатом руксолитиниба. В некоторых вариантах осуществления композиция является кремом.

В некоторых вариантах осуществления композиция (или крем) содержит 0,15% фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание, и ее наносят на кожу пациента один раз в сутки (QD).

В некоторых вариантах осуществления композиция (или крем) содержит 0,5% фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание, и ее наносят на кожу пациента один раз в сутки (QD).

В некоторых вариантах осуществления композиция (или крем) содержит 1,5% фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание, и ее наносят на кожу пациента один раз в сутки (QD).

В некоторых вариантах осуществления композиция (или крем) содержит 1,5% фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание, и ее наносят на кожу пациента дважды в сутки (BID).

В некоторых вариантах осуществления наносят не более 60 граммов композиции (или крема) за 4-дневный период.

В некоторых вариантах осуществления пораженная область кожи пациента является пораженной кожей на лице пациента.

В некоторых вариантах осуществления пораженная область кожи пациентов является пораженной кожей на лице и теле пациента.

В некоторых вариантах осуществления пораженная область кожи пациента является пораженной кожей на туловище пациента.

В некоторых вариантах осуществления пораженная область кожи пациента является пораженной кожей на верхних конечностях.

В некоторых вариантах осуществления пораженная область кожи пациента является пораженной кожей на нижних конечностях.

В некоторых вариантах осуществления пораженная область кожи пациента является пораженной кожей на кистях рук.

В некоторых вариантах осуществления пораженная область кожи пациента является пораженной кожей на стопах.

неделе 18; или на неделе 24; или на неделе 28; или на неделе 34; или на неделе 40; или на неделе 46; или на неделе 52.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает сегментарным витилиго и достигает 50% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает сегментарным витилиго и достигает 50% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 4; или на неделе 8; или на неделе 12; или на неделе 18; или на неделе 24; или на неделе 28; или на неделе 34; или на неделе 40; или на неделе 46; или на неделе 52.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает сегментарным витилиго и достигает 75% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает сегментарным витилиго и достигает 75% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 4; или на неделе 8; или на неделе 12; или на неделе 18; или на неделе 24; или на неделе 28; или на неделе 34; или на неделе 40; или на неделе 46; или на неделе 52.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает сегментарным витилиго и достигает 90% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает сегментарным витилиго и достигает 90% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 4; или на неделе 8; или на неделе 12; или на неделе 18; или на неделе 24; или на неделе 28; или на неделе 34; или на неделе 40; или на неделе 46; или на неделе 52.

В некоторых вариантах осуществления пациент является европеоидом.

В некоторых вариантах осуществления пациент является неевропеоидом.

В некоторых вариантах осуществления пациент является женщиной.

В некоторых вариантах осуществления пациент является мужчиной.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет тип кожи по Фитцпатрику I, II или III.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет 1,5% или менее BSA лица на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет баллы F-VASI от 0,75 до менее 1,5 на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет стабильное витилиго на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет прогрессирующее витилиго на исходном уровне. Например, пациент с прогрессирующим витилиго имеют новые очаги и/или другие объективные клинические признаки активного заболевания (например, конфетти-подобные макулы и/или трехцветные очаги).

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет длительность заболевания на исходном уровне по меньшей мере 5 лет.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет длительность заболевания на исходном уровне по меньшей мере 10 лет.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет длительность заболевания на исходном уровне по меньшей мере 20 лет.

В некоторых вариантах осуществления пациента ранее лечили топическими кортикостероидами.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет общую BSA 20% или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет общую BSA 10% или более.
В некоторых вариантах осуществления пациент имеет общую BSA более 10%.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет общую BSA 15% или более.
В некоторых вариантах осуществления пациент имеет общую BSA более 15%.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет общую BSA 20% или более.
В некоторых вариантах осуществления пациент имеет общую BSA более 20%.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет длительное витилиго.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет % площади поверхности лица, пораженную витилиго (F-BSA), более 1,5%.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет % площади поверхности лица, пораженную витилиго (F-BSA), более 1,5% и достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на лице на неделе 24.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает генерализованным витилиго с депигментированной областью: (i) 0,5% или более площади поверхности тела (BSA) на лице, (ii) 3% или более BSA на нелицевых областях, и (iii) общая площадь на теле не превышает 10% BSA.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает генерализованным витилиго с депигментированной областью: (i) 0,5% или более площади поверхности тела (BSA) на лице, (ii) 3% или более BSA на нелицевых областях, и (iii) общая площадь на теле не превышает 20% BSA.

Общую % BSA (включает лицевую и нелицевые области), пораженной витилиго, можно аппроксимировать с точностью до 0,1% с использованием ладонного способа в качестве руководства, ладонь плюс 5 пальцев, при этом пальцы собраны, а большой палец повернут в сторону (отпечаток руки), как 1% BSA и большой палец как 0,1% BSA.

В некоторых вариантах осуществления пациент является индивидуумом возрастом 12 лет или более.

В некоторых вариантах осуществления пациент является индивидуумом возрастом 50 лет или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент является индивидуумом возрастом от 12 до 50 лет.

В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым.

В некоторых вариантах осуществления пациент является подростком.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет тип кожи по Фитцпатрику I или II.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет тип кожи по Фитцпатрику III, IV, V или VI.

В некоторых вариантах осуществления пациент не является:

(i) пациентом, не имеющим пигментированных волос в пораженной лицевой области;

(ii) пациентом с негенерализованной формой витилиго (включая, в качестве неограничивающих примеров, сегментарное витилиго) или другим дифференциальным диагнозом витилиго или другого депигментационного нарушения кожи (включая, в качестве неограничивающих примеров, пьебальдизм, себорейную экзему, проказу, поствоспалительную гипопигментацию, прогрессирующий макулярный гипомеланоз, анемический невус, химическую лейкодерму и разноцветный лишай);

(iii) пациентом, который ранее использовал обработку для депигментации, иную, чем отбеливание, по причине предыдущего лечения витилиго или других пигментированных областей; и

(iv) пациентом, который ранее имел (a) активную острую бактериальную, грибковую или вирусную инфекцию кожи; (b) тромбоз в анамнезе (включая тромбоз глубоких вен (DVT), эмболию легочной артерии (PE) или артериальный тромбоз); (c) клинически значимое или неконтролируемое заболевание сердца, включая нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда в пределах 6 месяцев от дня 1 введения исследуемого лекарственного средства, застойную сердечную недостаточность класса III или IV по New York Heart Association и аритмию, требующую терапии, или неконтролируемую гипертензию (артериальное давление $>150/90$ мм рт. ст.); (d) текущее заболевание печени (включая известный гепатит B или C с печеночными или желчными отклонениями); (e) алкоголизм или злоупотребление лекарственными средствами в анамнезе в пределах 1 года до скрининга или текущее потребление алкоголя или лекарственного средства, которое, по мнению лечащего врача, будет мешать способности участника следовать схеме введения и оценки лечения; и (f) госпитализацию в психиатрическое учреждение на основании постановления судебного или административного органа;

(v) пациентом, имеющим любой из лабораторных показателей при скрининге (a) гемоглобин (<10 г/дл); (b) функциональные пробы печени: аспартатаминотрансфераза или аланинаминотрансфераза $\geq 2 \times$ верхний предел нормы; или щелочная фосфатаза и/или билирубин $>1,5 \times$ верхний предел нормы; (c) тяжелое заболевание почек, требующее диализа (креатинин сыворотки >2 мг/дл); (d) клинически значимое отклонение тиреотропного гормона или свободного T4 при скрининге, что определяет лечащий врач; или (e) положительные результаты серологического теста при скрининге на антитело против ВИЧ;

(vi) пациентом с индексом массы тела <17 или >40 кг/м²; и

(vii) беременным или кормящим грудью.

В некоторых вариантах осуществления пациент не является:

(i) пациентом, не имеющим пигментированных волос в пораженной лицевой области;

(ii) пациентом с негенерализованной формой витилиго (включая, в качестве неограничивающих примеров, сегментарное витилиго) или другим дифференциальным диагнозом витилиго или другого депигментационного нарушения кожи (включая, в качестве неограничивающих примеров, пьебальдизм, себорейную экзему, проказу, поствоспалительную гипопигментацию, прогрессирующий макулярный гипомеланоз, анемический невус, химическую лейкодерму и разноцветный лишай);

(iii) пациентом, который ранее использовал обработку для депигментации, иную, чем отбеливание, по причине предыдущего лечения витилиго или других пигментированных областей; и

(iv) пациентом, который ранее имел (a) активную острую бактериальную, грибковую или вирусную инфекцию кожи; (b) тромбоз в анамнезе (включая тромбоз глубоких вен (DVT), эмболию легочной артерии (PE) или артериальный тромбоз); (c) клинически значимое или неконтролируемое заболевание сердца, включая нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда в пределах 6 месяцев от дня 1 введения исследуемого лекарственного средства, застойную сердечную недостаточность класса III или IV по New York Heart Association и аритмию, требующую терапии, или неконтролируемую гипертензию (артериальное давление $>150/90$ мм рт. ст.); (d) текущее заболевание печени (включая известный гепатит В или С с печеночными или желчными отклонениями); (e) алкоголизм или злоупотребление лекарственными средствами в анамнезе в пределах 1 года до скрининга или текущее потребление алкоголя или лекарственного средства, которое, по мнению лечащего врача, будет мешать способности участника следовать схеме введения и оценки лечения; и (f) госпитализацию в психиатрическое учреждение на основании постановления судебного или административного органа;

(v) пациентом, имеющим любой из лабораторных показателей при скрининге (a) гемоглобин (<10 г/дл); (b) функциональные пробы печени: аспартатаминотрансфераза или аланинаминотрансфераза $\geq 2 \times$ верхний предел нормы; или щелочная фосфатаза и/или билирубин $>1,5 \times$ верхний предел нормы; (c) тяжелое заболевание почек, требующее диализа (креатинин сыворотки >2 мг/дл); (d) клинически значимое отклонение тиреотропного гормона или свободного Т4 при скрининге, что определяет лечащий врач; или (e) положительные результаты серологического теста при скрининге на антитело против ВИЧ;

(vi) пациентом с индексом массы тела <17 или >40 кг/м²; или

(vii) беременным или кормящим грудью.

В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее не вводили ингибитор JAK, системный или топический.

В некоторых вариантах осуществления способ не включает нанесение топического лекарственного средства на пораженную область (включая, в качестве неограничивающих примеров, кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина и фосфодиэстеразы типа 4 или ретиноиды). В некоторых вариантах осуществления способ в пределах 1 недели после начала лечения композицией (или кремом) не включает нанесение топического лекарственного средства на пораженную область (включая, в качестве неограничивающих примеров, кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина и фосфодиэстеразы типа 4 или ретиноиды).

В некоторых вариантах осуществления способ не включает введение меланоцит-стимулирующих средств (включая, в качестве неограничивающих примеров, афамеланотид), иммуномодулирующих системных лекарственных средств (включая, в качестве неограничивающих примеров, кортикостероиды, метотрексат, циклоспорин), любые системные терапевтические средства, которые могут повышать чувствительность кожи к УФ/видимому свету или действовать на пигментацию кожи (включая, в качестве неограничивающих примеров, тетрациклины и метоксипсоралены), и живой вакцины. В некоторых вариантах осуществления способ в пределах 4 недель после начала лечения композицией (или кремом) не включает введение меланоцит-стимулирующих средств (включая, в качестве неограничивающих примеров, афамеланотид), иммуномодулирующих системных лекарственных средств (включая, в качестве неограничивающих примеров, кортикостероиды, метотрексат, циклоспорин), любые системные терапевтические средства, которые могут повышать чувствительность кожи к УФ/видимому свету или действовать на пигментацию кожи (включая, в качестве неограничивающих примеров, тетрациклины и метоксипсоралены), и живой вакцины.

В некоторых вариантах осуществления способ не включает использование лазера или любого типа фототерапии (включая, в качестве неограничивающих примеров, солярий или намеренное воздействие УФ). В некоторых вариантах осуществления способ в пределах 8 недель после начала лечения композицией (или кремом) не включает использование лазера или любого типа фототерапии (включая, в качестве неограничивающих примеров, солярий или намеренное воздействие УФ).

В некоторых вариантах осуществления способ не включает введение биологического средства для лечения витилиго. В некоторых вариантах осуществления способ в пределах 12 недель после начала лечения композицией (или кремом) не включает введение биологического средства для лечения витилиго.

В некоторых вариантах осуществления пациента ранее подвергали фототерапии (например, включая фототерапию узкополосным ультрафиолетом В, фотохимиотерапию псораленом и ультрафиолетом А или использование эксимерного лазера).

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица (F-VASI50). В некоторых

вариантах осуществления пациент достигает 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица (F-VASI75). В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица (F-VASI90).

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица (F-VASI75) на неделе 24.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица (F-VASI75) на неделе 52.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица (F-VASI50) на неделе 24.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица (F-VASI50) на неделе 52.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица (F-VASI90) на неделе 24.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица (F-VASI90) на неделе 52.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго (T-VASI25). В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго (T-VASI50). В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго (T-VASI75).

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго (T-VASI25) на неделе 24.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго (T-VASI25) на неделе 52.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго (T-VASI50) на неделе 24.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго (T-VASI50) на неделе 52.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго (T-VASI75) на неделе 24.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго (T-VASI75) на неделе 52.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает баллов 4 или 5 по Шкале заметности витилиго (VNS). VNS представляет собой сообщаемую пациентом меру успеха лечения витилиго, имеющую шкалу из 5 пунктов (Batchelor JM, Tan W, Tour S, Yong A, Montgomery AA, Thomas KS. Validation of the Vitiligo Noticeability Scale: a patient-reported outcome measure of vitiligo treatment success. Br J Dermatol 2016;174:386-394): (1)

более заметное, (2) заметное на прежнем уровне, (3) немного менее заметное, (4) значительно менее заметное и (5) более не заметное.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает улучшения % площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA), относительно исходного уровня.

В некоторых вариантах осуществления улучшение F-BSA относительно исходного уровня составляет приблизительно 10 процентных точек.

В некоторых вариантах осуществления улучшение F-BSA относительно исходного уровня составляет приблизительно 15 процентных точек.

В некоторых вариантах осуществления улучшение F-BSA относительно исходного уровня составляет приблизительно 20 процентных точек.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения нелицевого витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациента ранее подвергали фототерапии по причине витилиго.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациент имел высокую воспалительную нагрузку до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где композицию (например, крем) наносят на кисти рук, ступни пациента или и те, и другие.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациент является женщиной и имеет возраст 50 лет или менее.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациенты, являющиеся женщинами и имеющие возраст 50 лет или менее, отвечают лучше после 24 недель введения композиции (например, крема), чем мужчины того же возраста.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациент является женщиной.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациенты, являющиеся женщинами, отвечают лучше через 24 недели введения композиции (например, крема), чем мужчины.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациент имел витилиго в течение более чем 20 лет до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациенты, имевшие витилиго в течение более чем 20 лет до стадии введения, отвечают лучше через 24 недели введения композиции (например, крема), чем пациенты, которые не имели витилиго в течение более чем 20 лет до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациент имеет тип кожи I-III.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациент имеет тип кожи I-II.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациенты, имеющие тип кожи I-III, отвечают лучше через 24 недели введения композиции (например, крема), чем пациенты, неимеющие тип кожи I-III.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где не наблюдают значимых различий ответа между пациентами-европеоидами и пациентами-неевропеоидами.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где не наблюдают значимых различий ответа между пациентами, имеющими стабильное витилиго, и пациентами, имеющими прогрессирующее витилиго.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациенты имеют прогрессирующее витилиго.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где не наблюдают значимых различий ответа между пациентами, имеющими BSA 20 или менее, и пациентами, имеющими BSA более 20.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения витилиго у пациента, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту композиции (например, крема), содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки; где пациент имеет BSA более 20.

Тяжесть витилиго может оценивать лечащий врач с использованием шкалы Physician's Global Vitiligo Assessment (PhGVA), представляющей собой шкалу из 5 пунктов, представленную в таблице ниже. Ответ можно регистрировать для лица или в целом (F-PhGVA или T-PhGVA).

Баллы	Тяжесть	Описание
0	Чистый	Отсутствие признаков витилиго. Полная репигментация.
1	Почти чистый	Присутствуют только пятнышки депигментации.
2	Легкое заболевание	Пигментированные и депигментированные области равны.
3	Умеренное заболевание	Большая или полная депигментация (может включать осветление <30% волос).
4	Тяжелое заболевание	Полная депигментация и осветление >30% волос.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает баллов по Шкале общего впечатления пациента об изменении для витилиго 1 (очень сильно улучшилось) или 2 (сильно улучшилось). PaGIC-V представляет собой оценку улучшения пациентом по шкале из 7 пунктов, с помощью которой сравнивают области витилиго на исходном уровне с подвергнутыми лечению областями витилиго у участника: (1) очень сильно улучшилось, (2) сильно улучшилось, (3) минимально улучшилось, (4) без изменений, (5) минимально ухудшилось, (6) сильно ухудшилось и (7) очень сильно ухудшилось. Ответ можно регистрировать для лица или всего тела (F-PaGVA или T-PaGVA)

В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация руксолитиниба в плазме составляет менее 150 нМ через два часа после введения BID.

В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация руксолитиниба в плазме составляет менее 120 нМ через два часа после введения BID.

В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация руксолитиниба в плазме составляет менее 80 нМ через два часа после введения QD.

В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация руксолитиниба в плазме составляет менее 60 нМ через два часа после введения QD.

В рамках изобретения термины "человек", "индивидуум" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно, мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак,

кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно - людей. В некоторых вариантах осуществления пациент является человеком. В некоторых вариантах осуществления пациент является человеком возрастом 12 лет или более.

В рамках изобретения варианты осуществления, относящиеся к пациенту, можно комбинировать с вариантами осуществления, относящимися к пациентам, и наоборот. В некоторых вариантах осуществления термин "пациенты" означает одного пациента. В некоторых вариантах осуществления термин "пациенты" означает популяцию пациентов. В некоторых вариантах осуществления термин "пациенты" означает одного или более пациентов. В некоторых вариантах осуществления термин "пациент" означает одного пациента. В некоторых вариантах осуществления термин "пациент" означает популяцию пациентов. В некоторых вариантах осуществления термин "пациент" означает одного или более пациентов.

В рамках изобретения термин "содержит" эквивалентен термину "включает".

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция является составом крема. В некоторых вариантах осуществления состав крема является эмульсией "масло-в-воде". В некоторых вариантах осуществления состав крема описан в публикации патента США № 2015/0250790, включенном в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия "масло-в-воде" содержит воду, масляный компонент, эмульгатор и 1,5% по массе состава руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления эмульсия "масло-в-воде" содержит воду, масляный компонент, эмульгатор и 1,5% по массе состава фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления pH состава крема составляет от приблизительно 2,8 до приблизительно 3,9. В некоторых вариантах осуществления pH состава крема составляет от приблизительно 2,8 до приблизительно 3,6. В некоторых вариантах осуществления pH состава крема составляет от приблизительно 2,9 до приблизительно 3,6. В некоторых вариантах осуществления pH состава крема составляет не более 3,6.

В рамках изобретения термин "компонент-эмульгатор" в одном из аспектов относится к веществу или смесям веществ, поддерживающим элемент или частицу в суспензии в жидкой среде. В некоторых вариантах осуществления компонент-эмульгатор позволяет масляной фазе образовывать эмульсию при комбинировании с водой. В некоторых вариантах осуществления компонент-эмульгатор относится к одному или более неионным поверхностно-активным средствам.

В исследованиях переноса с использованием свежесеченной кожи мыши составы "масло-в-воде" также демонстрировали общую тенденцию к повышенной проницаемости,

когда концентрацию солюбилизированного крема повышали с 0,5% масс./масс. до 1,5% масс./масс. Кроме того, составы, представленные в настоящем описании, относительно просты в производстве с использованием повторяемого способа составления. Получаемый продукт легко упаковывать. Составы, по-видимому, имеют хорошую стабильность и относительно согласующиеся профили проникновения.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 40% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от приблизительно 17% до приблизительно 27% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 27% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от приблизительно 17% до приблизительно 24% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент содержит одно или более веществ, независимо выбранных из петролатума, жирных спиртов, минеральных масел, триглицеридов и силиконовых масел.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент содержит одно или более веществ, независимо выбранных из белого вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, легкого минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент содержит окклюзионный компонент.

В некоторых вариантах осуществления окклюзионный компонент присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 15% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления окклюзионный компонент присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 10% по массе состава.

В рамках изобретения термин "окклюзионный компонент" относится к гидрофобному средству или смесям гидрофобных средств, образующих окклюзионную пленку на коже, снижающую трансэпидермальную потерю влаги (TEWL) посредством предотвращения испарения воды из рогового слоя.

В некоторых вариантах осуществления окклюзионный компонент содержит одно или более веществ, выбранных из жирных кислот (например, ланолиновой кислоты), жирных спиртов (например, ланолинового спирта), углеводородных масел и восков (например, петролатума), многоатомных спиртов (например, пропиленгликоля), силиконов (например, диметикона), стерина (например, холестерина), растительных или животных жиров (например, масла какао), растительного воска (например, карнаубского воска) и воскового сложного эфира (например, пчелиного воска).

В некоторых вариантах осуществления окклюзионный компонент содержит одно или более веществ, выбранных из жирных спиртов ланолиновой кислоты, ланолинового

спирта, петролатума, пропиленгликоля, диметикона, холестерина, масла какао, карнаубского воска и пчелиного воска.

В некоторых вариантах осуществления окклюзионный компонент содержит петролатум.

В некоторых вариантах осуществления окклюзионный компонент содержит белый вазелин.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент содержит компонент-загуститель.

В некоторых вариантах осуществления компонент-загуститель присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 8% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-загуститель присутствует в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 6% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-загуститель присутствует в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 7% по массе состава.

В рамках изобретения термин "компонент-загуститель" относится к веществу или смеси веществ, повышающих вязкость и/или консистенцию состава или улучшает реологию состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-загуститель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент-загуститель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из C_{12-20} -жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент-загуститель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из C_{16-18} -жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент-загуститель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент содержит компонент-эмомент.

В некоторых вариантах осуществления компонент-эмомент присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-эмомент присутствует в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 13% по массе состава.

В рамках изобретения термин "компонент-эмомент" относится к средству, смягчающему кожу или успокаивающему раздраженную внутреннюю поверхность.

В некоторых вариантах осуществления компонент-эмомент содержит одно или более веществ, независимо выбранных из минеральных масел и триглицеридов.

В некоторых вариантах осуществления компонент-эмомент содержит одно или более веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла и среднецепочечных триглицеридов.

В некоторых вариантах осуществления компонент-эмомент содержит одно или более веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона.

В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от приблизительно 35% до приблизительно 65% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 60% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от приблизительно 45% до приблизительно 55% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-эмульгатор присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 9% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-эмульгатор присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 6% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-эмульгатор присутствует в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 5% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-эмульгатор присутствует в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 7% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит компонент-эмульгатор и компонент-загуститель, где комбинированное количество компонента-эмульгатора и компонента-загустителя составляет по меньшей мере приблизительно 8% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-эмульгатор содержит одно или более веществ, независимо выбранных из сложных эфиров глицерина и жирных кислот и сложных эфиров сорбитана и жирных кислот.

В некоторых вариантах осуществления компонент-эмульгатор содержит одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит компонент-стабилизатор.

В некоторых вариантах осуществления компонент-стабилизатор присутствует в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 5% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-стабилизатор присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-стабилизатор присутствует в количестве от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,5% по массе состава.

В рамках изобретения термин "компонент-стабилизатор" относится к веществу или смеси веществ, улучшающих стабильность фармацевтического состава и/или совместимость компонентов в составе. В некоторых вариантах осуществления компонент-стабилизатор предотвращает агломерацию эмульсии и стабилизирует капли в эмульсии "масло-в-воде".

В некоторых вариантах осуществления компонент-стабилизатор содержит одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

В некоторых вариантах осуществления компонент-стабилизатор содержит ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит компонент-растворитель.

В некоторых вариантах осуществления компонент-растворитель присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 35% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-растворитель присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-растворитель присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 25% по массе состава.

В рамках изобретения термин "компонент-растворитель" является жидким веществом или смесью жидких веществ, способной растворять руксолитиниб или другие вещества в составе. В некоторых вариантах осуществления компонент-растворитель является жидким веществом или смесью жидких веществ, в которой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль имеет приемлемую растворимость. Например, растворимости руксолитиниба (свободное основание) или его фосфатной соли приведены в таблице 21 публикации патента США № 2015/0250790. В некоторых вариантах осуществления растворитель является веществом или его смесью, в которой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль (в зависимости от того, что используют) имеет растворимость по меньшей мере приблизительно 10 мг/мл или более, по меньшей мере приблизительно 15 мг/мл или более или по меньшей мере приблизительно 20 мг/мл или более, что измерено, как описано в примере 4 публикации патента США № 2015/0250790.

В некоторых вариантах осуществления компонент-растворитель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

В некоторых вариантах осуществления компонент-растворитель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 1,5% по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство присутствует в количестве приблизительно 0,5% по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство присутствует в количестве приблизительно 1% по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство присутствует в количестве приблизительно 1,5% по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство является (R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрилфосфатом.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит:
от приблизительно 35% до приблизительно 65% воды по массе состава;
от приблизительно 10% до приблизительно 40% масляного компонента по массе состава;
от приблизительно 1% до приблизительно 9% компонента-эмульгатора по массе состава;
от приблизительно 10% до приблизительно 35% компонента-растворителя по массе состава;
от приблизительно 0,05% до приблизительно 5% компонента-стабилизатора по массе состава; и
приблизительно 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит:
от приблизительно 40% до приблизительно 60% воды по массе состава;
от приблизительно 15% до приблизительно 30% масляного компонента по массе состава;
от приблизительно 2% до приблизительно 6% компонента-эмульгатора по массе состава;
от приблизительно 15% до приблизительно 30% компонента-растворителя по массе состава;
от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% компонента-стабилизатора по массе состава; и
приблизительно 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит:
от приблизительно 45% до приблизительно 55% воды по массе состава;
от приблизительно 17% до приблизительно 27% масляного компонента по массе состава;
от приблизительно 3% до приблизительно 5% компонента-эмульгатора по массе состава;
от приблизительно 20% до приблизительно 25% компонента-растворителя по массе состава;
от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,5% компонента-стабилизатора по массе состава; и
приблизительно 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит:

от приблизительно 45% до приблизительно 55% воды по массе состава;
от приблизительно 17% до приблизительно 27% масляного компонента по массе состава;

от приблизительно 4% до приблизительно 7% компонента-эмульгатора по массе состава;

от приблизительно 20% до приблизительно 25% компонента-растворителя по массе состава;

от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,5% компонента-стабилизатора по массе состава; и

приблизительно 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит:

от приблизительно 45% до приблизительно 55% воды по массе состава;
от приблизительно 17% до приблизительно 24% масляного компонента по массе состава;

от приблизительно 4% до приблизительно 7% компонента-эмульгатора по массе состава;

от приблизительно 20% до приблизительно 25% компонента-растворителя по массе состава;

от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,5% компонента-стабилизатора по массе состава; и

приблизительно 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления:

масляный компонент содержит одно или более веществ, независимо выбранных из петролатумов, жирных спиртов, минеральных масел, триглицеридов и диметиконов;

компонент-эмульгатор содержит одно или более веществ, независимо выбранных из сложных эфиров глицерина и жирных кислот и сложных эфиров сорбитана и жирных кислот;

компонент-растворитель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей; и

компонент-стабилизатор содержит одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

В некоторых вариантах осуществления:

масляный компонент содержит одно или более веществ, независимо выбранных из белого вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, легкого минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона;

компонент-эмульгатор содержит одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20;

компонент-растворитель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля; и

компонент-стабилизатор содержит ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит:

от приблизительно 35% до приблизительно 65% воды по массе состава;

от приблизительно 2% до приблизительно 15% окклюзионного компонента по массе состава;

от приблизительно 2% до приблизительно 8% компонента-загустителя по массе состава;

от приблизительно 5% до приблизительно 15% компонента-эмоленга по массе состава;

от приблизительно 1% до приблизительно 9% компонента-эмульгатора по массе состава;

от приблизительно 0,05% до приблизительно 5% компонента-стабилизатора по массе состава;

от приблизительно 10% до приблизительно 35% компонента-растворителя по массе состава; и

приблизительно 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит:

от приблизительно 40% до приблизительно 60% воды по массе состава;

от приблизительно 5% до приблизительно 10% окклюзионного компонента по массе состава;

от приблизительно 2% до приблизительно 8% компонента-загустителя по массе состава;

от приблизительно 7% до приблизительно 12% компонента-эмоленга по массе состава;

от приблизительно 2% до приблизительно 6% компонента-эмульгатора по массе состава;

от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% стабилизатора по массе состава;

от приблизительно 15% до приблизительно 30% компонента-растворителя по массе состава; и

приблизительно 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит:

от приблизительно 45% до приблизительно 55% воды по массе состава;

от приблизительно 5% до приблизительно 10% окклюзионного компонента по массе состава;

от приблизительно 3% до приблизительно 6% компонента-загустителя по массе состава;

от приблизительно 7% до приблизительно 13% компонента-эмоленга по массе состава;

от приблизительно 3% до приблизительно 5% компонента-эмульгатора по массе состава;

от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,5% компонента-стабилизатора по массе состава;

от приблизительно 20% до приблизительно 25% компонента-растворителя по массе состава; и

приблизительно 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит:

от приблизительно 45% до приблизительно 55% воды по массе состава;

от приблизительно 5% до приблизительно 10% окклюзионного компонента по массе состава;

от приблизительно 4% до приблизительно 7% компонента-загустителя по массе состава;

от приблизительно 7% до приблизительно 13% компонента-эмоленга по массе состава;

от приблизительно 4% до приблизительно 7% компонента-эмульгатора по массе состава;

от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,5% компонента-стабилизатора по массе состава;

от приблизительно 20% до приблизительно 25% компонента-растворителя по массе состава; и

приблизительно 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит:

от приблизительно 45% до приблизительно 55% воды по массе состава;

приблизительно 7% окклюзионного компонента по массе состава;

от приблизительно 4,5% до приблизительно 5% компонента-загустителя по массе состава;

приблизительно 10% компонента-эмоленга по массе состава;

от приблизительно 4% до приблизительно 4,5% компонента-эмульгатора по массе состава;

приблизительно 0,4% компонента-стабилизатора по массе состава;

приблизительно 22% компонента-растворителя по массе состава; и

приблизительно 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе состава в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления комбинированное количество компонента-загустителя и компонента-эмульгатора составляет по меньшей мере приблизительно 8% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления:

окклюзионный компонент содержит петролатум;

компонент-загуститель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из одного или более жирных спиртов;

компонент-эмомент содержит одно или более веществ, независимо выбранных из минеральных масел и триглицеридов;

компонент-эмульгатор содержит одно или более веществ, независимо выбранных из сложных эфиров глицерина и жирных кислот и сложных эфиров сорбитана и жирных кислот;

компонент-стабилизатор содержит одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов; и

компонент-растворитель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

В некоторых вариантах осуществления:

окклюзионный компонент содержит белый вазелин;

компонент-загуститель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта;

компонент-эмомент содержит одно или более веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона;

компонент-эмульгатор содержит одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20;

компонент-стабилизатор содержит ксантановую камедь; и

компонент-растворитель содержит одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит компонент-противомикробный консервант.

В некоторых вариантах осуществления компонент-противомикробный консервант присутствует в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 3% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления компонент-противомикробный консервант присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% по массе состава.

В рамках изобретения фраза "компонент-противомикробный консервант" означает вещество или смеси веществ, ингибирующих рост микроорганизмов в составе.

В некоторых вариантах осуществления компонент-противомикробный консервант содержит одно или более веществ, независимо выбранных из алкилпарабенов и феноксиэтанола.

В некоторых вариантах осуществления компонент-противомикробный консервант содержит одно или более веществ, независимо выбранных из метилпарабена, пропилпарабена и феноксиэтанола.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит компонент-хелатирующее средство.

В рамках изобретения фраза "компонент-хелатирующее средство" относится к соединению или смеси соединений, обладающей способностью сильно связываться с ионами металлов.

В некоторых вариантах осуществления компонент-хелатирующее средство содержит эдетат динатрия.

В рамках изобретения термин "% по массе состава" означает процентную концентрацию компонента в составе в пересчете на масс./масс. Например, 1% масс./масс. компонента $A = [(\text{масса компонента A}) / (\text{общая масса состава})] \times 100$.

В рамках изобретения фраза "% по массе состава в пересчете на свободное основание" руколитиниба или его фармацевтически приемлемой соли" означает, что % масс./масс. вычисляют с учетом массы руколитиниба в общем составе. Например, "0,5% масс./масс. в пересчете на свободное основание" фосфата руколитиниба означает, что, в случае 100 граммов общего состава, в составе присутствуют 0,66 граммов фосфата руколитиниба (что равно 0,5 граммов свободного основания, руколитиниба).

В некоторых вариантах осуществления компоненты присутствуют в точно указанных диапазонах (например, термин "приблизительно" отсутствует). В некоторых вариантах осуществления термин "приблизительно" означает плюс или минус 10% от значения.

Как будет понятно, некоторые компоненты фармацевтических составов, представленных в настоящем описании, могут обладать множеством функций. Например, указанное вещество может действовать и как компонент-эмульгатор, и как стабилизатор. В некоторых таких случаях функцию указанного компонента можно считать единичной, даже если его свойства могут допускать множественную функциональность. В некоторых вариантах осуществления каждый компонент состава содержит иное вещество или смесь веществ.

В рамках изобретения термин "компонент" может означать одно вещество или смесь веществ.

В рамках изобретения термин "жирная кислота" относится к алифатической кислоте, являющейся насыщенной или ненасыщенной. В некоторых вариантах осуществления жирная кислота находится в смеси разных жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления жирная кислота в среднем содержит от приблизительно восьми до приблизительно тридцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления жирная кислота содержит в среднем приблизительно от 12 до 20, 14-20 или 16-18 атомов углерода. Подходящие жирные кислоты включают, в качестве неограничивающих примеров, цетиловую кислоту, стеариновую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую

кислоту, эруковую кислоту, пальмитиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, каприновую кислоту, каприловую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, гидроксистеариновую кислоту, 12-гидроксистеариновую кислоту, цетостеариновую кислоту, изостеариновую кислоту, сесквиолеиновую кислоту, сескви-9-октадекановую кислоту, сесквиизоктадекановую кислоту, бегеновую кислоту, избебеновую кислоту, арахидоновую кислоту или их смеси.

В рамках изобретения термин "жирный спирт" относится к алифатическому спирту, являющемуся насыщенным или ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления жирный спирт находится в смеси разных жирных спиртов. В некоторых вариантах осуществления жирный спирт содержит в среднем от приблизительно 12 до приблизительно 20, от приблизительно 14 до приблизительно 20 или от приблизительно 16 до приблизительно 18 атомов углерода. Подходящие жирные спирты включают, в качестве неограничивающих примеров, стеариловый спирт, лауриловый спирт, пальмитиловый спирт, цетиловый спирт, каприловый спирт, каприлиловый спирт, олеиловый спирт, линолениловый спирт, арахидоновый спирт, бегениловый спирт, избебениловый спирт, селахиловый спирт, химиловый спирт, линолеиловый спирт или их смеси.

В рамках изобретения термин "полиалкиленгликоль", используемый в отдельности или в комбинации с другими терминами, относится к полимеру, содержащему мономерные единицы оксиалкилена, или сополимеру разных мономерных единиц оксиалкилена, где алкиленовая группа содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. В рамках изобретения термин "оксиалкилен", используемый в отдельности или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкилен-. В некоторых вариантах осуществления полиалкиленгликоль является полиэтиленгликолем.

В рамках изобретения термин "сложный эфир сорбитана и жирных кислот" включает продукты, полученные из сорбитана или сорбита и жирных кислот и, необязательно, единиц полиэтиленгликоля, включая сложные эфиры сорбитана и полиэтоксифирированные сложные эфиры сорбитана. В некоторых вариантах осуществления сложный эфир сорбитана и жирных кислот является полиэтоксифирированным сложным эфиром сорбитана.

В рамках изобретения термин "сложный эфир сорбитана" относится к соединению или смеси соединений, полученной при этерификации сорбита и по меньшей мере одной жирной кислоты. Жирные кислоты, которые можно использовать для получения сложных эфиров сорбитана, включают, в качестве неограничивающих примеров, жирные кислоты, представленные в настоящем описании. Подходящие сложные эфиры сорбитана включают, в качестве неограничивающих примеров, серию Span™ (доступную в Uniqema), включающую Span 20 (сорбитан монолаурат), 40 (сорбитан монопальмитат), 60 (сорбитан моностеарат), 65 (сорбитан тристеарат), 80 (сорбитан моноолеат) и 85 (сорбитан триолеат). Другие подходящие сложные эфиры сорбитана включают указанные в R. C.

Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., включенной в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

В рамках изобретения термин "полиэтоксилированный сложный эфир сорбитана" относится к соединению или его смеси, полученной при этоксилировании сложного эфира сорбитана. Полиоксэтиленовая часть соединения может находиться между сложным эфиром жирной кислоты и остатком сорбитана. В рамках изобретения термин "сложный эфир сорбитана" относится к соединению или смеси соединений, полученной при этерификации сорбита и по меньшей мере одной жирной кислоты. Жирные кислоты, которые можно использовать для получения полиэтоксилированных сложных эфиров сорбитана, включают в качестве неограничивающих примеров, жирные кислоты, представленные в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления полиоксэтиленовая часть соединения или смеси содержит от приблизительно 2 до приблизительно 200 оксиэтиленовых единиц. В некоторых вариантах осуществления полиоксэтиленовая часть соединения или смеси содержит от приблизительно 2 до приблизительно 100 оксиэтиленовых единиц. В некоторых вариантах осуществления полиоксэтиленовая часть соединения или смеси содержит от приблизительно 4 до приблизительно 80 оксиэтиленовых единиц. В некоторых вариантах осуществления полиоксэтиленовая часть соединения или смеси содержит от приблизительно 4 до приблизительно 40 оксиэтиленовых единиц. В некоторых вариантах осуществления полиоксэтиленовая часть соединения или смеси содержит от приблизительно 4 до приблизительно 20 оксиэтиленовых единиц. Подходящие полиэтоксилированные сложные эфиры сорбитана включают, в качестве неограничивающих примеров, серию Tween™ (доступную в Uniqema), включающую Tween 20 (POE(20) сорбитан монолаурат), 21 (POE(4) сорбитан монолаурат), 40 (POE(20) сорбитан монопальмитат), 60 (POE(20) сорбитан моностеарат), 60K (POE(20) сорбитан моностеарат), 61 (POE(4) сорбитан моностеарат), 65 (POE(20) сорбитан тристеарат), 80 (POE(20) сорбитан моноолеат), 80K (POE(20) сорбитан моноолеат), 81 (POE(5) сорбитан моноолеат) и 85 (POE(20) сорбитан триолеат). В рамках изобретения аббревиатура "POE" относится к полиоксиэтилену. Число после аббревиатуры POE относится к числу повторяющихся оксиэтиленовых единиц в соединении. Другие подходящие полиэтоксилированные сложные эфиры сорбитана включают сложные эфиры полиоксиэтилена или сорбитана и жирных кислот, указанные в R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., включенной в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления полиэтоксилированный сложный эфир сорбитана является полисорбатом. В некоторых вариантах осуществления полиэтоксилированный сложный эфир сорбитана является полисорбатом 20.

В рамках изобретения термин "сложные эфиры глицерина и жирных кислот" относится к моно-, ди- или триглицериды жирных кислот. Сложные эфиры глицерина и жирных кислот могут быть необязательно замещены группами сульфоновой кислоты или их фармацевтически приемлемыми солями. Подходящие жирные кислоты для получения

глицеридов жирных кислот включают, в качестве неограничивающих примеров, жирные кислоты, представленные в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления сложный эфир глицерина и жирной кислоты является моноглицеридом жирной кислоты, содержащим от 12 до 18 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления сложный эфир глицерина и жирной кислоты является глицерилстеаратом.

В рамках изобретения термин "триглицериды" относится к триглицериду жирной кислоты. В некоторых вариантах осуществления триглицериды являются среднецепочечными триглицеридами.

В рамках изобретения термин "алкиленгликоль" относится к группе формулы -O-алкилен-, где алкиленовая группа содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкиленгликоль является пропиленгликолем (1,2-пропандиолом).

В рамках изобретения термин "полиэтиленгликоль" относится к полимеру, содержащему мономерные единицы этиленгликоля формулы -O-CH₂-CH₂-. Подходящие полиэтиленгликоли могут иметь свободную гидроксильную группу на каждом конце полимерной молекулы или могут иметь одну или более гидроксильных групп, этерифицированных с использованием низшего алкила, например, метильной группы. Также подходят производные полиэтиленгликолей, имеющие этерифицируемые карбоксильные группы. Полиэтиленгликоли, которые можно использовать в настоящем изобретении, могут являться полимерами с любой длиной цепи или молекулярной массой и могут включать ветвление. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от приблизительно 200 до приблизительно 9000. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от приблизительно 200 до приблизительно 5000. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от приблизительно 200 до приблизительно 900. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет приблизительно 400. Подходящие полиэтиленгликоли включают, в качестве неограничивающих примеров, полиэтиленгликоль-200, полиэтиленгликоль-300, полиэтиленгликоль-400, полиэтиленгликоль-600 и полиэтиленгликоль-900. Число после дефиса в названии относится к средней молекулярной массе полимера.

В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в настоящем описании, биологическим образцом является кровь, сыворотка, плазма, моча, цереброспинальная жидкость, слюна, слеза или пот. В некоторых вариантах осуществления биологическим образцом является кровь, сыворотка или плазма.

В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в настоящем описании, концентрацию белка измеряют иммунологическим способом (например, выбранным из группы, состоящей из твердофазного иммуноферментного анализа, иммуноферментного анализа, радиоиммунологического анализа, хемилюминесцентного иммунологического анализа, электрохемилюминесцентного иммунологического анализа,

латексного иммунотурбидиметрического анализа, латексного иммунофотометрического анализа, иммунохроматографического анализа и вестерн-блоттинга).

В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в настоящем описании, концентрацию белка измеряют посредством масс-спектрометрии.

Термин "исходная концентрация" белка относится к концентрации белка у индивидуума до начала лечения руксолитинибом.

Термин "сниженная концентрация" означает концентрацию анализируемого белка, являющуюся более низкой, чем концентрация этого белка в контроле или предыдущем образце. Например, концентрация анализируемого белка может составлять по меньшей мере в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 50, 75 или 100 раз меньше или по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000%, 1500%, 2000%, 2500%, 3000%, 3500%, 4000%, 4500% или 5000% меньше, чем концентрация этого белка в контроле.

Термин "повышенная концентрация" означает концентрацию анализируемого белка, являющуюся более высокой, чем концентрация этого белка в контроле или предыдущем образце. Например, концентрация анализируемого белка может составлять по меньшей мере в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 50, 75 или 100 раз больше или по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000%, 1500%, 2000%, 2500%, 3000%, 3500%, 4000%, 4500% или 5000% больше, чем концентрация этого белка в контроле.

Термин "отвечает на терапию" означает, что индивидуум, которого подвергают терапии, демонстрирует положительный ответ на терапию руксолитинибом.

Способы комбинированного лечения

Для лечения витилиго в комбинации с составами по настоящему изобретению можно использовать одно или более дополнительных фармацевтических средств, таких как, например, противовоспалительные средства, стероиды, иммуносупрессоры, а также ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK, такие как, например, описываемые в WO 2006/056399, или другие средства. Одно или более дополнительных фармацевтических средств можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Пример ингибиторов Bcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли родов и типов, описанных в патенте США № 5521184, WO 04/005281 и патентной заявке США № 60/578491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

В некоторых вариантах осуществления составы по изобретению можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназ, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединением по изобретению, где дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Настоящее изобретение относится к следующим вариантам осуществления:

1. Способ лечения витилиго у пациента, включающий нанесение нуждающемуся в этом пациенту крема, содержащего приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки.

2. Способ по варианту осуществления 1, где крем содержит 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание.

3. Способ по любому из вариантов осуществления 1-2, где пациент достигает 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-2, где пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-2, где пациент достигает 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-2, где пациент достигает 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, где пациент достигает 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, где пациент достигает 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

9. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, где пациент достигает 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, где пациент достигает ответа по шкале Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (отсутствие белых очагов) или 1 (легкое) и по меньшей мере снижения на 1 пункт относительно исходного уровня.

11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, где пациент достигает ответа по шкале Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый).

12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, где пациент достигает ответа по шкале Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый).

13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, где пациент достигает Шкала общего впечатления пациента об изменении для витилиго 1 (очень сильно улучшилось) или 2 (сильно улучшилось).

14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где пациент имеет длительность заболевания на исходном уровне по меньшей мере 10 лет.

15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где пациент имеет длительность заболевания на исходном уровне по меньшей мере 20 лет.

16. способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где пациент имеет прогрессирующее витилиго на исходном уровне.

17. способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где пациент страдает сегментарным витилиго.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, где введение осуществляют в течение до 24 недель.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, где введение осуществляют в течение до 52 недель.

20. Способ по варианту осуществления 1, где пациент страдает сегментарным витилиго и достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на лице на неделе 52.

21. Способ по варианту осуществления 1, где пациент страдает сегментарным витилиго и достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на лице на неделе 52.

22. Способ по любому из вариантов осуществления 1 и 20-21, где пациент страдает сегментарным витилиго и достигает 50% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

23. Способ по варианту осуществления 1, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на верхних конечностях на неделе 24.

24. Способ по варианту осуществления 1, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на верхних конечностях на неделе 24.

25. Способ по варианту осуществления 1, где пациент достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на верхних конечностях на неделе 24.

26. Способ по варианту осуществления 1, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на верхних конечностях на неделе 52.

27. Способ по варианту осуществления 1, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на верхних конечностях на неделе 52.

44. Способ по варианту осуществления 1, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на ступнях на неделе 52.

45. Способ по варианту осуществления 1, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на ступнях на неделе 52.

46. Способ по варианту осуществления 1, где пациент достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на ступнях на неделе 52.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 1-46, где крем является эмульсией "масло-в-воде".

48. Способ по любому из вариантов осуществления 1-47, где крем имеет pH от приблизительно 2,8 до приблизительно 3,9.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 1-48, где пациент имеет % площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA), более 1,5%.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 1-48, где пациент имеет % площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA), более 1,5% и достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на лице на неделе 24.

51. Способ по любому из вариантов осуществления 1-50, где пациент является индивидуумом возрастом 50 лет или менее.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где пациент является женщиной.

53. Способ по любому из вариантов осуществления 1-52, где пациента ранее подвергали фототерапии.

54. Способ лечения витилиго у пациента, включающий нанесение нуждающемуся в этом пациенту крема, содержащего приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки.

55. Способ по варианту осуществления 54, где крем содержит 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание.

56. Способ по варианту осуществления 54, где пациенты достигают 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

57. Способ по варианту осуществления 54, где пациенты достигают 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

58. Способ по варианту осуществления 54, где пациенты достигают 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

59. Способ по варианту осуществления 54, где пациенты достигают 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

60. Способ по варианту осуществления 54, где пациенты достигают 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

61. Способ по варианту осуществления 54, где пациенты достигают 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

62. Способ по варианту осуществления 54, где пациенты достигают 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

63. Способ по варианту осуществления 54, где пациенты достигают ответа по шкале Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (отсутствие белых очагов) или 1 (легкое) и по меньшей мере снижения на 1 пункт относительно исходного уровня.

64. Способ по варианту осуществления 54, где пациенты достигают баллов по шкале Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый).

65. Способ по варианту осуществления 54, где пациенты достигают баллов по шкале Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый).

66. Способ по варианту осуществления 54, где пациенты достигают баллов по Шкале общего впечатления пациента об изменении для витилиго 1 (очень сильно улучшилось) или 2 (сильно улучшилось).

67. Способ лечения витилиго у пациента, включающий нанесение нуждающемуся в этом пациенту крема, содержащего приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, один раз в сутки.

68. Способ по варианту осуществления 67, где крем содержит 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание.

69. Способ по варианту осуществления 67, где пациенты достигают 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

70. Способ по варианту осуществления 67, где пациенты достигают 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

71. Способ по варианту осуществления 67, где пациенты достигают 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

72. Способ по варианту осуществления 67, где пациенты достигают 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

73. Способ по варианту осуществления 67, где пациенты достигают 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

74. Способ по варианту осуществления 67, где пациенты достигают 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

75. Способ по варианту осуществления 67, где пациенты достигают 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

76. Способ по варианту осуществления 67, где пациенты достигают ответа по шкале Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (отсутствие белых очагов) или 1 (легкое) и по меньшей мере снижения на 1 пункт относительно исходного уровня.

77. Способ по варианту осуществления 67, где пациенты достигают баллов по шкале Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый).

78. Способ по варианту осуществления 67, где пациенты достигают баллов по шкале Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый).

79. Способ по варианту осуществления 67, где пациенты достигают баллов по Шкале общего впечатления пациента об изменении для витилиго 1 (очень сильно улучшилось) или 2 (сильно улучшилось).

80. Способ лечения витилиго у пациента, включающий нанесение нуждающемуся в этом пациенту крема, содержащего приблизительно 0,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, один раз в сутки.

81. Способ по варианту осуществления 80, где крем содержит 0,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание.

82. Способ по варианту осуществления 80, где пациенты достигают 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

83. Способ по варианту осуществления 80, где пациенты достигают 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

84. Способ по варианту осуществления 80, где пациенты достигают 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

85. Способ по варианту осуществления 80, где пациенты достигают 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

96. Способ по варианту осуществления 80, где пациенты достигают 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

87. Способ по варианту осуществления 80, где пациенты достигают 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

88. Способ по варианту осуществления 80, где пациенты достигают 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

89. Способ по варианту осуществления 80, где пациенты достигают ответа по шкале Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (отсутствие белых очагов) или 1 (легкое) и по меньшей мере снижения на 1 пункт относительно исходного уровня.

90. Способ по варианту осуществления 80, где пациенты достигают баллов по шкале Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый).

91. Способ по варианту осуществления 80, где пациенты достигают баллов по шкале Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый).

92. Способ по варианту осуществления 80, где пациенты достигают баллов по Шкале общего впечатления пациента об изменении для витилиго 1 (очень сильно улучшилось) или 2 (сильно улучшилось).

93. Способ лечения витилиго у пациента, включающий нанесение нуждающемуся в этом пациенту крема, содержащего приблизительно 0,15% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, один раз в сутки.

94. Способ по варианту осуществления 93, где крем содержит 0,15% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание.

95. Способ по варианту осуществления 93, где пациенты достигают 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

96. Способ по варианту осуществления 93, где пациенты достигают 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

97. Способ по варианту осуществления 93, где пациенты достигают 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

98. Способ по варианту осуществления 93, где пациенты достигают 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

99. Способ по варианту осуществления 93, где пациенты достигают 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

100. Способ по варианту осуществления 93, где пациенты достигают 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

101. Способ по варианту осуществления 93, где пациенты достигают 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

102. Способ по варианту осуществления 93, где пациенты достигают ответа по шкале Facial Patient's Global Vitiligo Assessment 0 (отсутствие белых очагов) или 1 (легкое) и по меньшей мере снижения на 1 пункт относительно исходного уровня.

103. Способ по варианту осуществления 93, где пациенты достигают баллов по шкале Facial Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый).

104. Способ по варианту осуществления 93, где пациенты достигают баллов по шкале Total Physician's Global Vitiligo Assessment 0 (чистый) или 1 (почти чистый).

105. Способ по варианту осуществления 93, где пациенты достигают баллов по Шкале общего впечатления пациента об изменении для витилиго 1 (очень сильно улучшилось) или 2 (сильно улучшилось).

106. Способ лечения витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки.

107. Способ по варианту осуществления 106, где витилиго является генерализованным витилиго.

108. Способ лечения витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки, где пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища, кистей рук, верхних конечностей и ступней.

109. Способ по варианту осуществления 108, где пораженная область кожи представляет собой нижние конечности пациента.

110. Способ по варианту осуществления 108, где пораженная область кожи представляет собой туловище пациента.

111. Способ по варианту осуществления 108, где пораженная область кожи представляет собой кисти рук пациента.

112. Способ по варианту осуществления 108, где пораженная область кожи представляет собой верхние конечности пациента.

113. Способ по варианту осуществления 108, где пораженная область кожи представляет собой ступни пациента.

114. Способ по любому из вариантов осуществления 108-113, где пациент достигает 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

115. Способ по любому из вариантов осуществления 108-114, где пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

116. Способ по любому из вариантов осуществления 108-115, где пациент достигает 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

117. Способ по любому из вариантов осуществления 108-116, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на кистях рук пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

118. Способ по любому из вариантов осуществления 108-117, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на верхних конечностях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

119. Способ по любому из вариантов осуществления 108-118, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на ступнях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

120. Способ по любому из вариантов осуществления 108-119, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на нижних конечностях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

121. Способ по любому из вариантов осуществления 108-120, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на туловище пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

122. Способ по варианту осуществления 108, где:

пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища, кистей рук, верхних конечностей и ступней;

пациент страдает генерализованным витилиго с депигментированной областью: (i) 0,5% или более площади поверхности тела (BSA) на лице, (ii) 3% или более BSA на нелицевых областях и (iii) не превышающей 10% BSA на всем теле;

способ не включает использование лазера или любого типа фототерапии; и

пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

123. Способ по варианту осуществления 108, где:

пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища и ступней;

пациент страдает генерализованным витилиго с депигментированной областью: (i) 0,5% или более площади поверхности тела (BSA) на лице, (ii) 3% или более BSA на нелицевых областях и (iii) не превышающей 10% BSA на всем теле;

способ не включает использование лазера или любого типа фототерапии; и

пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

124. Способ лечения генерализованного витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки, где пациент имеет длительность заболевания витилиго по меньшей мере 20 лет, и где пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

125. Способ по варианту осуществления 124, где пораженная область является лицом.

126. Способ по варианту осуществления 124, где пораженная область является головой и шеей.

127. Способ по варианту осуществления 124, где пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища, кистей рук, верхних конечностей и ступней.

128. Способ лечения витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки, где пациента не подвергают фототерапии по причине витилиго в течение введения фармацевтической композиции.

129. Способ по любому из вариантов осуществления 106-128, где пациент достигает 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

130. Способ по любому из вариантов осуществления 106-129, где пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

131. Способ по любому из вариантов осуществления 106-130, где пациент достигает 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

132. Способ по любому из вариантов осуществления 106-131, где пациент достигает 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

133. Способ по любому из вариантов осуществления 106-132, где пациент достигает 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

134. Способ по любому из вариантов осуществления 106-133, где пациент достигает 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

135. Способ по любому из вариантов осуществления 106-134, где пациент достигает 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

136. Способ по любому из вариантов осуществления 106-135, где введение осуществляют в течение до 24 недель.

137. Способ по любому из вариантов осуществления 106-136, где введение осуществляют в течение до 52 недель.

138. Способ по любому из вариантов осуществления 106-137, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA).

139. Способ по любому из вариантов осуществления 106-138, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA), и достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 24.

140. Способ по любому из вариантов осуществления 106-139, где пациент имеет 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA), и достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 52.

141. Способ по любому из вариантов осуществления 106-140, где пациент имеет 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA), и достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 24.

142. Способ по любому из вариантов осуществления 106-141, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA), и достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 52.

143. Способ по любому из вариантов осуществления 106-142, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

144. Способ по любому из вариантов осуществления 106-143, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

145. Способ по любому из вариантов осуществления 106-144, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

146. Способ по любому из вариантов осуществления 106-145, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

147. Способ по любому из вариантов осуществления 106-146, где пациент достигает 75% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

148. Способ по любому из вариантов осуществления 106-147, где пациент достигает 75% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

149. Способ по любому из вариантов осуществления 106-148, где пациент имеет не более 10% общей площади поверхности тела, пораженной витилиго (T-BSA).

150. Способ по любому из вариантов осуществления 106-149, где у пациента клинически диагностировано витилиго.

151. Способ по любому из вариантов осуществления 106-150, где пациент имеет возраст 12 лет или более.

152. Способ по любому из вариантов осуществления 106-150, где пациент имеет возраст 18 лет или более.

153. Способ по любому из вариантов осуществления 106-150, где возраст пациента составляет от 18 до 75 лет.

154. Способ по любому из вариантов осуществления 106-150, где пациент имеет возраст 50 лет или менее.

155. Способ по любому из вариантов осуществления 106-154, где пациент имеет прогрессирующее витилиго на исходном уровне.

156. Способ по любому из вариантов осуществления 106-155, где пациент имеет по меньшей мере 0,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго.

157. Способ по любому из вариантов осуществления 106-156, где пациент имеет по меньшей мере 3% площади поверхности тела на нелицевых областях, пораженной витилиго.

158. Способ по любому из вариантов осуществления 106-157, где пациент имеет не более 10% общей площади поверхности тела, пораженной витилиго.

159. Способ по любому из вариантов осуществления 106-158, где пациент имеет длительность заболевания на исходном уровне по меньшей мере 10 лет.

160. Способ по любому из вариантов осуществления 106-159, где пациенту не вводят какие-либо другие средства для лечения витилиго.

161. Способ по любому из вариантов осуществления 106-160, где пациента ранее подвергали фототерапии.

162. Способ по любому из вариантов осуществления 106-161, где способ не включает использование лазера или любого типа фототерапии.

163. Способ по любому из вариантов осуществления 106-162, где уровень гемоглобина пациента на неделе 52 схож с уровнем гемоглобина пациента на исходном уровне.

164. Способ по любому из вариантов осуществления 106-163, где уровень тромбоцитов пациента на неделе 52 схож с уровнем тромбоцитов пациента на исходном уровне.

165. Способ по любому из вариантов осуществления 106-164, где не наблюдают значимых различий ответа между пациентами, имеющими исходную общую площадь поверхности тела, пораженной витилиго, равную 20% или менее, и пациентами, имеющими исходную общую площадь поверхности тела, пораженной витилиго, более 20%.

166. Способ по любому из вариантов осуществления 106-165, где руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль является фосфатом руксолитиниба.

167. Способ по любому из вариантов осуществления 106-166, где фармацевтическая композиция является кремом.

168. Способ по варианту осуществления 167, где крем является эмульсией "масло-в-воде".

169. Способ по варианту осуществления 168, где крем содержит 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание.

170. Способ по варианту осуществления 169, где крем имеет pH от приблизительно 2,8 до приблизительно 3,9.

171. Способ по варианту осуществления 106, где витилиго является сегментарным витилиго.

172. Фармацевтическая композиция для применения в любом из способов по вариантам осуществления 106-171.

173. Применение фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения в любом из способов по вариантам осуществления 106-171.

174. Способ лечения витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки, где пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища, кистей рук, верхних конечностей и ступней.

175. Способ по варианту осуществления 174, где руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль является фосфатом руксолитиниба.

176. Способ по варианту осуществления 174, где способ не включает использование лазера или любого типа фототерапии.

177. Способ по варианту осуществления 174, где пораженная область кожи представляет собой нижние конечности пациента.

178. Способ по варианту осуществления 174, где пораженная область кожи представляет собой туловище пациента.

179. Способ по варианту осуществления 174, где пораженная область кожи представляет собой кисти рук пациента.

180. Способ по варианту осуществления 174, где пораженная область кожи представляет собой верхние конечности пациента.

181. Способ по варианту осуществления 174, где пораженная область кожи представляет собой ступни пациента.

182. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

183. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

184. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

185. Способ по варианту осуществления 174, где пациент имеет по меньшей мере 0,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго.

186. Способ по варианту осуществления 174, где пациент имеет по меньшей мере 3% площади поверхности тела на нелицевых областях, пораженной витилиго.

187. Способ по варианту осуществления 174, где пациент имеет по меньшей мере 0,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго, и по меньшей мере 3% площади поверхности тела на нелицевых областях, пораженной витилиго.

188. Способ по варианту осуществления 174, где у пациента клинически диагностировано витилиго.

189. Способ по варианту осуществления 174, где пациенту не вводят какие-либо другие средства для лечения витилиго.

190. Способ по варианту осуществления 174, где возраст пациента составляет от 18 до 75 лет.

191. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на кистях рук пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

192. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на верхних конечностях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

193. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на ступнях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

194. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на нижних

конечностях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

195. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на туловище пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

196. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на кистях рук пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

197. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на верхних конечностях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

198. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на ступнях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

199. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на нижних конечностях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

200. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на туловище пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

201. Способ по варианту осуществления 174, где пациент достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на нижних конечностях, верхних конечностях, ступнях, кистях рук или туловище пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

202. Способ по варианту осуществления 174, где фармацевтическая композиция является кремом.

203. Способ по варианту осуществления 202, где крем является эмульсией "масло-в-воде".

204. Способ по варианту осуществления 203, где крем содержит 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание.

205. Способ по варианту осуществления 204, где крем имеет рН от приблизительно 2,8 до приблизительно 3,9.

206. Способ по варианту осуществления 174, где не наблюдают значимых различий ответа между пациентами, имеющими исходную общую площадь поверхности тела,

пораженной витилиго (T-BSA), равную 20% или менее, и пациентами, имеющими исходную T-BSA более 20%.

207. Способ лечения генерализованного витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента крема, содержащего 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание, дважды в сутки, где:

пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища, кистей рук, верхних конечностей и ступней;

пациент имеет возраст 18 лет или более;

пациент страдает генерализованным витилиго с депигментированной областью: (i) 0,5% или более площади поверхности тела (BSA) на лице, (ii) 3% или более BSA на нелицевых областях, и (iii) не превышающей 10% BSA на всем теле;

способ не включает использование лазера или любого типа фототерапии; и

пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

208. Способ лечения генерализованного витилиго у пациента включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента крема, содержащего 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание, дважды в сутки, где:

пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища и ступней;

пациент имеет возраст 18 лет или более;

пациент страдает генерализованным витилиго с депигментированной областью: (i) 0,5% или более площади поверхности тела (BSA) на лице, (ii) 3% или более BSA на нелицевых областях, и (iii) не превышающей 10% BSA на всем теле;

способ не включает использование лазера или любого типа фототерапии; и

пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

209. Способ лечения генерализованного витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки, где пациент имеет длительность заболевания витилиго по меньшей мере 20 лет, и где пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

210. Способ по варианту осуществления 209, где руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль является фосфатом руксолитиниба.

211. Способ по варианту осуществления 209, где фармацевтическая композиция является кремом.

212. Способ по варианту осуществления 211, где крем является эмульсией "масло-в-воде".

213. Способ по варианту осуществления 212, где крем содержит 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание.

214. Способ по варианту осуществления 213, где крем имеет рН от приблизительно 2,8 до приблизительно 3,9.

215. Способ по варианту осуществления 209, где пациент имеет по меньшей мере 0,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго.

216. Способ по варианту осуществления 209, где пациент имеет по меньшей мере 3% площади поверхности тела на нелицевых областях, пораженной витилиго.

217. Способ по варианту осуществления 209, где пациент страдает генерализованным витилиго с депигментированной областью: (i) по меньшей мере 0,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго и (ii) по меньшей мере 3% площади поверхности тела на нелицевых областях, пораженной витилиго.

218. Способ по варианту осуществления 209, где пациент имеет не более 10% общей площади поверхности тела, пораженной витилиго.

219. Способ по варианту осуществления 209, где пациент достигает 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

220. Способ по варианту осуществления 209, где пациент достигает 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

221. Способ по варианту осуществления 209, где пациент достигает 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

222. Способ по варианту осуществления 209, где пациент достигает 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

223. Способ по варианту осуществления 209, где пациент достигает 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

224. Способ по варианту осуществления 209, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго.

225. Способ по варианту осуществления 209, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго, и достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 24.

226. Способ по варианту осуществления 209, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго, и достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 52.

227. Способ по варианту осуществления 209, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго, и достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 24.

228. Способ по варианту осуществления 209, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго, и достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 52.

229. Способ по варианту осуществления 209, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

230. Способ по варианту осуществления 209, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

231. Способ по варианту осуществления 209, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

232. Способ по варианту осуществления 209, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

233. Способ по варианту осуществления 209, где пациент достигает 75% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

234. Способ по варианту осуществления 209, где пациент достигает 75% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

235. Способ по варианту осуществления 209, где у пациента клинически диагностировано витилиго.

236. Способ по варианту осуществления 209, где пациенту не вводят какие-либо другие средства для лечения витилиго.

237. Способ по варианту осуществления 209, где возраст пациента составляет от 18 до 75 лет.

238. Способ по варианту осуществления 209, где пациент имеет возраст 50 лет или менее.

239. Способ по варианту осуществления 209, где пациента ранее подвергали фототерапии.

240. Способ по варианту осуществления 209, где способ не включает использование лазера или любого типа фототерапии.

241. Способ по варианту осуществления 209, где уровень гемоглобина пациента на неделе 52 схож с уровнем гемоглобина пациента, наблюдаемым на исходном уровне.

242. Способ по варианту осуществления 209, где уровень тромбоцитов пациента на неделе 52 схож с уровнем тромбоцитов пациента, наблюдаемым на исходном уровне.

243. Способ по варианту осуществления 209, где не наблюдают значимых различий ответа между пациентами, имеющими исходную общую площадь поверхности тела, равную 20% или менее, и пациентами, имеющими исходную общую площадь поверхности тела более 20%.

244. Способ по варианту осуществления 209, где пораженная область является лицом.

245. Способ по варианту осуществления 209, где пораженная область является головой и шеей.

246. Способ по варианту осуществления 209, где пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища, кистей рук, верхних конечностей и ступней.

247. Способ по варианту осуществления 209, где пациента не подвергают фототерапии по причине витилиго в течение введения фармацевтической композиции.

248. Способ по варианту осуществления 209, где пациент имеет прогрессирующее витилиго на исходном уровне.

249. Способ лечения генерализованного витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки.

250. Способ лечения витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки, где пациента не подвергают фототерапии по причине витилиго в течение введения фармацевтической композиции.

251. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль является фосфатом руксолитиниба.

252. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

253. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

254. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

255. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

256. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

257. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

258. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

259. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где введение осуществляют в течение до 24 недель.

260. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где введение осуществляют в течение до 52 недель.

261. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго.

262. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго, и достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 24.

263. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго, и достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 52.

264. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго, и достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 24.

265. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго, и достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 52.

266. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

267. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

268. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

269. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

270. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 75% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

271. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент достигает 75% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

272. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет не более 10% общей площади поверхности тела, пораженной витилиго.

273. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где фармацевтическая композиция является кремом.

274. Способ по варианту осуществления 273, где крем является эмульсией "масло-в-воде".

275. Способ по варианту осуществления 274, где крем содержит 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание.

276. Способ по варианту осуществления 275, где крем имеет pH от приблизительно 2,8 до приблизительно 3,9.

277. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет возраст 50 лет или менее.

278. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет прогрессирующее витилиго на исходном уровне.

279. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациента ранее подвергали фототерапии.

280. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где уровень гемоглобина пациента на неделе 52 схож с уровнем гемоглобина пациента на исходном уровне.

281. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где уровень тромбоцитов пациента на неделе 52 схож с уровнем тромбоцитов пациента на исходном уровне.

282. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где не наблюдают значимых различий ответа между пациентами, имеющими исходную общую площадь поверхности тела, равную 20% или менее, и пациентами, имеющими исходную общую площадь поверхности тела более 20%.

283. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где витилиго является сегментарным витилиго.

284. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет длительность заболевания витилиго по меньшей мере 20 лет.

285. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет длительность заболевания на исходном уровне по меньшей мере 10 лет.

286. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пораженная область кожи является лицом.

287. способ по варианту осуществления 249 или 250, где пораженная область кожи является головой и шеей.

288. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пораженная область кожи выбрана из нижних конечностей, туловища, кистей рук, верхних конечностей и ступней.

289. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пораженная область кожи выбрана из неакральных частей нижних конечностей и неакральных частей верхних конечностей.

290. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет по меньшей мере 0,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго.

291. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет по меньшей мере 3% площади поверхности тела на нелицевых областях, пораженной витилиго.

292. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациент имеет по меньшей мере 0,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго, и по меньшей мере 3% площади поверхности тела на нелицевых областях, пораженной витилиго.

293. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где у пациента клинически диагностировано витилиго.

294. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где пациенту не вводят какие-либо другие средства для лечения витилиго.

295. Способ по варианту осуществления 249 или 250, где возраст пациента составляет от 18 до 75 лет.

Далее приведены примеры практического осуществления изобретения. Не следует истолковывать их как какое-либо ограничение объема изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 - Исследование фазы II, касающееся лечения витилиго руksолитинибом

INCB 18424-211 являлось рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием фазы II из 3 частей на взрослых с витилиго, имевших депигментированные области, включая по меньшей мере 0,5% BSA на лице и по меньшей мере 3% BSA на нелицевых областях. Всего 157 участников поровну рандомизировали для нанесения крема с руksолитинибом 1,5% BID, 1,5% QD, 0,5% QD, 0,15% QD или носителя BID в течение 24 недель. Руksолитиниб в составе крема присутствовал в виде фосфата руksолитиниба с процентными долями в виде % масс./масс. в пересчете на свободное основание. Составы кремов 0,5% и 1,5% представляли собой составы кремов "масло-в-воде", как описано в таблицах 3 и 5 публикации патента США № 2015/0250790, включенной в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

Средний (SD) возраст составлял 48,3 (12,9) лет, 46,5% пациентов являлись мужчинами, и 84,1% являлись европеоидами. Распределение исходных характеристик заболевания было схожим среди исследуемых групп. См. демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания в таблице 1. Большинство пациентов (93,0%) имели несегментарное витилиго и типы кожи II-III (63,7%). Медиана (диапазон) длительности заболевания составляла 14,0 (0,3-67,9) лет. Средние (SD) процентные доли поражения T-BSA и F-BSA на исходном уровне составляли 22,1% (18,4%) и 1,48% (0,86%), соответственно, и исходные средние (SD) баллы T-VASI и F-VASI составляли 18,0 (15,5) и 1,26 (0,82), соответственно. Процент пациентов, прервавших терапию, являлся низким до недели 52. К неделе 24 18 пациентов (11,5%) прекратили исследуемое лечение. Основными причинами являлись отказ пациента (6,4%), АЕ (1,9%), утрата пациента для последующего наблюдения (1,3%), отклонения от протокола (1,3%) и некомплаентность в отношении исследуемого лекарственного средства (0,6%).

Во второй части исследования всех участников, исходно рандомизированных в группу нанесения носителя BID, и участников, исходно рандомизированных в группу 0,15% QD, не достигших $\geq 25\%$ улучшения относительно исходного уровня F-VASI, повторно рандомизировали в 1 из 3 групп более высоких доз еще на 28 недель. Все остальные участники придерживались того же лечения до недели 52. После недели 52 участников можно включать в открытое исследование 1,5% BID еще на 52 недели. Первичной конечной точкой являлась доля участников, достигших $\geq 50\%$ улучшения относительно исходного уровня F-VASI₅₀ на неделе 24. Вторичные конечные точки включают достижение баллов "чистый" или "почти чистый" (F-PhGVA составляет 0 или 1) по шкале Physician's Global Vitiligo Assessment (F-PhGVA) на неделе 24; процент участников, достигших T-VASI₅₀ на неделе 52; и безопасность и переносимость, оцениваемые посредством мониторинга частоты, длительности и тяжести нежелательных

явлений (АЕ) через по меньшей мере 30 дней после введения последней дозы, до 120 недель. Индивидуумов, подвергнутых любому типу фототерапии, включая использование солярия, исключали из исследования. Также исключены индивидуумы с другим дерматологическим заболеванием, помимо витилиго, наличие которого или лечение которого может осложнить оценку репигментации; индивидуумов, использовавших средства для отбеливания кожи в качестве лечения витилиго или других пигментированных областей в прошлом; индивидуумов, которых подвергали любому из следующих способов лечения в минимальных определенных временных рамках, таких как использование биологической, исследовательской или экспериментальной терапии или способа по причине витилиго в пределах 12 недель или 5 времен полужизни (в зависимости от того, что дольше) от скрининга, использование лазера или лечения витилиго на основе света, включая использование солярия, в пределах 8 недель от скрининга и использование иммуномодулирующих пероральных или системных лекарственных средств (например, кортикостероидов, метотрексата, циклоспорина) или топического лечения, которое может влиять на витилиго (например, кортикостероидов, такролимуса/пимекролимуса, ретиноидов) в пределах 4 недель от скрининга; индивидуумов, использующих какую-либо предыдущую и сопутствующую терапию, не указанную выше, которая может мешать целям исследования по мнению исследователя, включая лекарственные средства, вызывающие фоточувствительность или пигментацию кожи (например, антибиотики, такие как тетрациклины, противогрибковые средства) в пределах 8 недель от скрининга; индивидуумов с клинически значимыми отклонениями тиреотропного гормона или свободного Т4 при скрининге; индивидуумов с определенной протоколом цитопенией при скрининге; индивидуумов с тяжелыми нарушениями функции печени; индивидуумов с нарушением функции почек; индивидуумов, принимающих мощные системные ингибиторы цитохрома Р450 3А4 или флуконазол в пределах 2 недель или 5 времен полужизни, в зависимости от того, что дольше, перед исходным визитом, и индивидуумов, ранее подвергнутых терапии системными или топическими ингибиторами JAK. В этом исследовании площадь лица, анализируемая по F-VASI, включала область на лбу до линии роста волос, на щеке до линии челюсти вертикально до линии челюсти и латерально от угла рта до козелка ушной раковины. Анализируемая область лица не включала область поверхности губ, скальпа, век, ушей или шеи, но включала нос.

Таблица 1. Демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания

	Плацебо BID (n=32)	Крем с руксолитинибом				
		0,15% QD (n=31)	0,5% QD (n=31)	1,5% QD (n=30)	1,5% BID (n=33)	Всего (n=157)
Возраст, среднее	46,3	45,1	53,8	46,7	49,5	48,3

(SD), лет	(13,1)	(11,5)	(14,3)	(11,7)	(12,3)	(12,9)
Возрастная группа, n (%), лет						
≤50	20 (62,5)	21 (67,7)	10 (32,3)	18 (60,0)	17 (51,5)	86 (54,8)
>50	12 (37,5)	10 (32,3)	21 (67,7)	12 (40,0)	16 (48,5)	71 (45,2)
Пол, n (%)						
Мужской	12 (37,5)	13 (41,9)	19 (61,3)	11 (36,7)	18 (54,5)	73 (46,5)
Женский	20 (62,5)	18 (58,1)	12 (38,7)	19 (63,3)	15 (45,5)	84 (53,5)
Раса, n (%)						
Европеоиды	26 (81,3)	29 (93,5)	25 (80,6)	23 (76,7)	29 (87,9)	132 (84,1)
Неевропеоиды	6 (18,8)	2 (6,5)	6 (19,4)	7 (23,3)	4 (12,1)	25 (15,9)
Тип кожи, n (%)						
I-II	8 (25,0)	12 (38,7)	13 (41,9)	10 (33,3)	13 (39,4)	56 (35,7)
III-VI	24 (75,0)	19 (61,3)	18 (58,1)	20 (66,7)	20 (60,6)	101 (64,3)
F-BSA ^a , среднее (SD), %	1,44 (0,84)	1,35 (0,86)	1,40 (0,76)	1,67 (0,95)	1,55 (0,89)	1,48 (0,86)
≤1,5, n (%)	20 (62,5)	21 (67,7)	20 (64,5)	17 (56,7)	19 (57,6)	97 (61,8)
>1,5, n (%)	12 (37,5)	10 (32,3)	11 (35,5)	13 (43,3)	14 (42,4)	60 (38,2)
T-BSA, среднее (SD), %	23,5 (21,0)	17,6 (10,9)	23,0 (21,5)	24,8 (20,1)	21,5 (16,8)	22,1 (18,4)
≤20, n (%)	19 (59,4)	22 (71,0)	20 (64,5)	19 (63,3)	20 (60,6)	100 (63,7)
>20, n (%)	13 (40,6)	9 (29,0)	11 (35,5)	11 (36,7)	13 (39,4)	57 (36,3)
Исходные F-VASI, среднее (SD)	1,21 (0,85)	1,19 (0,75)	1,22 (0,71)	1,45 (0,98)	1,26 (0,81)	1,26 (0,82)
Длительность заболевания ^b , медиана (диапазон), лет	15,4 (1,5-37,6)	13,7 (0,3-67,9)	10,8 (1,7-59,0)	14,7 (0,3-56,0)	13,5 (0,8-47,8)	14,0 (0,3-67,9)
<10, n (%)	10 (31,3)	11 (35,5)	14 (45,2)	7 (23,3)	11 (33,3)	53 (33,8)
10-20, n (%)	10 (31,3)	8 (25,8)	7 (22,6)	13 (43,3)	11 (33,3)	49 (31,2)
>20, n (%)	12 (37,5)	12 (38,7)	10 (32,3)	10 (33,3)	10 (30,3)	54 (34,4)
Статус						

заболевания ^c , n (%)						
Стабильное	11 (34,4)	11 (35,5)	19 (61,3)	14 (46,7)	13 (39,4)	68 (43,3)
Прогрессирующее	21 (65,6)	20 (64,5)	12 (38,7)	16 (53,3)	20 (60,6)	89 (56,7)
Предшествующая терапия, n (%)						
TCS	16 (50,0)	16 (51,6)	12 (38,7)	14 (46,7)	14 (42,4)	72 (45,9)
TCI	18 (56,3)	14 (45,2)	13 (41,9)	11 (36,7)	14 (42,4)	70 (44,6)
Фототерапия ^d	14 (43,8)	5 (16,1)	13 (41,9)	11 (36,7)	12 (36,4)	55 (35,0)

BID, дважды в сутки; F-BSA, площадь поверхности лица; F-VASI, Индекс распространенности витилиго лица; QD, один раз в сутки; T-BSA, общая площадь поверхности тела; TCI, топические ингибиторы кальциневрина; TCS, топические кортикостероиды; T-VASI, Общий индекс распространенности витилиго.

^aПроцент T-BSA.

^bДанные, отсутствующие у 1 пациента в группе 1,5% BID.

^cОпределение стабильности заболевания было основано на решении исследователя.

^dФототерапия включает фототерапию узкополосным ультрафиолетом В, фотохимиотерапию псораленом и ультрафиолетом А и использование эксимерного лазера.

Неделя 24

Все группы введения руksолитиниба демонстрировали клинически значимую эффективность и превосходили носитель. Доля участников, достигших F-VASI50 на неделе 24, была статистически значимо выше в случае крема с руksолитинибом относительно носителя с частотой ответов 32,3%, 25,8%, 50,0%, 45,5% и 3,2% для крема с руksолитинибом 0,15% QD, 0,5% QD, 1,5% QD, 1,5% BID и носителя, соответственно.

Во всех исследуемых группах, в которых вводили руksолитиниб, как правило, наблюдали безопасность и хорошую переносимость без значимых TEAE или явлений в месте нанесения и отсутствие клинически значимых гематологических показателей. Прекращение лечения до 24 недель являлось низким (всего 11,5%). Ключевые конечные точки при анализе на неделе 24 приведены в таблице 2.

Таблица 2: Обобщение конечных точек в отношении эффективности в INCB 18424-211 на неделе 24

Неделя	Только лицо					
24	% достигнув-ших F-VASI50	% достигнув-ших F-VASI75	% изменения F-VASI	% изменения F-BSA	% достигнув-ших F-PhGVA 0/1	% достигнув-ших ответа F-PaGVA

Неделя	Только лицо					
24	% достигнувших F-VASI50	% достигнувших F-VASI75	% изменения F-VASI	% изменения F-BSA	% достигнувших F-PhGVA 0/1	% достигнувших ответа F-PaGVA
Носитель BID	3,2	0	6	6,5	0	6,3
0,15% QD	32,3	9,7	-32,1	-19,8	3,2	12,9
0,5% QD	25,8	16,1	-29,5	-17,6	9,7	6,5
1,5% QD	50,0	16,7	-41,0	-19,5	13,3	13,3
1,5% BID	45,5	30,3	-37,8	-27,8	9,1	18,2
Неделя	Все тело					
24	% достигнувших T-VASI25	% достигнувших T-VASI50	% изменения T-VASI	% изменения T-BSA	% достигнувших T-PhGVA 0/1	% достигнувших PaGICV 1/2
Носитель BID	0	0	1,26	3,4	0	7,4
0,15% QD	32,3	16,1	-21,9	-14,0	0	23,1
0,5% QD	29,0	6,5	-16,0	-10,8	3,3	20,0
1,5% QD	46,7	23,3	-28,1	-17,2	0	30,8
1,5% BID	36,4	12,1	-22,9	-13,6	3,2	29,0

F-PaGVA=Facial Patient's Global Vitiligo Assessment (ответ представляет собой 0 (отсутствие белых очагов) или 1 (легкое) и по меньшей мере снижение на 1 пункт относительно исходного уровня); F-PhGVA=Facial Physician's Global Vitiligo Assessment (0=чистый; 1=почти чистый); PaGICV=Шкала общего впечатления пациента об изменении для витилиго (1=очень сильно улучшилось; 2=сильно улучшилось); T-PhGVA=Total Physician's Global Vitiligo Assessment (0=чистый; 1=почти чистый).

Результаты анализа на неделе 24 показаны на фиг. 1-4.

На фиг. 62 показан ответ F-VASI50 на крем с руксолитинибом 1,5% BID на неделе 24 по демографическим данным пациента и типу кожи. Среди 33 пациентов, которым наносили крем с руксолитинибом 1,5% BID, более высокая доля пациентов, которые были моложе (≤ 50 лет; $n=17$ [58,8%]) и являлись женщинами ($n=15$ [60,0%]), имели ответы F-VASI50 на 24 неделе. Не наблюдали значимых различий между отвечающими европеоидами и отвечающими неевропеоидами или между индивидуумами с типами кожи I-II и типами кожи III-VI.

На фиг. 63 показан ответ F-VASI50 на крем с руксолитинибом 1,5% BID на неделе 24 по исходным характеристикам очага витилиго. Среди пациентов, которым наносили крем с руксолитинибом 1,5% BID, более высокая доля пациентов с $\leq 1,5\%$ пораженной F-BSA на исходном уровне ($n=19$ [52,6%]) имела ответы F-VASI50 на неделе 24. Не наблюдали значимых различий между отвечающими с T-BSA на исходном уровне $\leq 20\%$ и $>20\%$, что свидетельствует о том, что крем с руксолитинибом являлся эффективным даже у пациентов с высоким бременем заболевания.

На фиг. 64 показан ответ F-VASI50 на крем с руксолитинибом 1,5% BID на неделе 24 по характеристикам заболевания и предшествующему лечению. Среди пациентов, которых лечили кремом с руксолитинибом 1,5% BID, более высокая доля пациентов с большей длительностью заболевания (>20 лет; $n=10$ [60,0%]) имела ответы F-VASI50. Не наблюдали значимых различий между отвечающими, имеющими стабильное и прогрессирующее заболевание. Это свидетельствует о том, что крем с руксолитинибом являлся эффективным для лечения витилиго у пациентов с долговременным и распространенным заболеванием с высокой воспалительной нагрузкой (о чем свидетельствует степень депигментации поверхности кожи). Более высокая доля пациентов, которых ранее подвергали предшествующей фототерапии ($n=12$ [66,7%]), в противоположность кортикостероидам ($n=14$ [50,0%]) или ингибиторам кальциневрина ($n=14$ [42,9%]), имела ответы F-VASI50.

После завершения оценок на неделе 24, индивидуумов, рандомизированных в группу носителя, рандомизировали в 1 из 3 групп с более активным лечением в соотношении 1:1:1 с сохранением маскирования. Индивидуумов в группе руксолитиниба (INCB018424) 0,15% QD, которые не достигали $\geq 25\%$ улучшения относительно исходного уровня F-VASI (F-VASI25-неотвечающие), повторно рандомизировали в 1 и 3 групп с более активным лечением с сохранением маскирования. Индивидуумов, рандомизированных в группу руксолитиниба 0,15% QD, которые достигали $\geq 25\%$ улучшения относительно исходного уровня F-VASI, оставляли на той же дозе до недели 52. Индивидуумов, рандомизированных в группу руксолитиниба 1,5% BID, 1,5% QD, и 0,5% QD, оставляли на той же дозе до недели 52.

Первичной конечной точки, F-VASI50 на неделе 24, достигало значимо больше пациентов, которых лечили любой дозой крема с руксолитинибом (1,5% BID, 45,5% [$P<0,001$]; 1,5% QD, 50,0% [$P<0,001$]; 0,5% QD, 25,8% [$P<0,05$]; 0,15% QD, 32,3% [$P<0,01$]), чем носителем (3,1%; фиг. 5). Дополнительной ключевой вторичной конечной

точки достижения баллов "чистый" или "почти чистый" по F-PhGVA на неделе 24 достигали только пациенты, которых лечили кремом с руксолитинибом (3,2%-13,3% в зависимости от доз; фиг. 3).

При анализе подгрупп исследовали ответ по демографическим данным пациента и исходным характеристикам; результаты, как правило, являлись схожими между исследуемыми группами на неделе 24. Среди пациентов, которым наносили крем с руксолитинибом 1,5% BID (n=33; F-VASI50-отвечающие, 45,5%), более высокая доля пациентов в следующих подгруппах представляла собой F-VASI50-отвечающих: пациенты ≤ 50 лет (58,8%); женщины (60,0%); пациенты с типом кожи I-III (50,0%), $\leq 1,5\%$ пораженной BSA лица на исходном уровне (52,6%), баллы F-VASI на исходном уровне от 0,75 до $<1,5$ (75,0%), и длительность заболевания >20 лет (60,0%); и предшествующие реципиенты топических кортикостероидов (50,0%). Не наблюдали значимых различий между отвечающими, являвшимися европеоидами (44,8%) и неевропеоидами (50,0%), имевшими стабильное (46,2%) и прогрессирующее заболевание (45,0%), или с общей BSA $\leq 20\%$ (45,0%) и $>20\%$ (46,2%). Крем с руксолитинибом являлся эффективным для лечения витилиго при разных демографических и клинических характеристиках, включая пациентов с длительным и обширным заболеванием.

Неделя 52

Результаты анализа на неделе 52 показаны на фиг. 5-22 и в таблице 3. Также проводили субанализ баллов T-VASI для головы и шеи, кистей рук, верхних конечностей, туловища, нижних конечностей и ступней. Результаты этого субанализа показаны на фиг. 23-53. Дополнительные результаты показаны на фиг. 54-61.

Таблица 3

	Носитель BID (N=32)	Крем с руксолитинибом			
		0,15% QD (N=31)	0,5% QD (N=31)	1,5% QD (N=30)	1,5% BID (N=33)
Неделя 24					
F-VASI, N (%)					
F-VASI25	2 (6,3)	12 (38,7)	31 (41,9)	20 (66,7)	18 (54,5)
F-VASI50	1 (3,1)	10 (32,3)	8 (25,8)	15 (50,0)	15 (45,5)
F-VASI75	0	3 (9,7)	5 (16,1)	5 (16,7)	10 (30,3)
F-VASI90	0	1 (3,2)	3 (9,7)	4 (13,3)	4 (12,1)
T-VASI, N (%)					
T-VASI25	0	8 (36,4)	6 (30,0)	10 (52,6)	8 (40,0)
T-VASI50	0	4 (18,2)	2 (10,0)	6 (31,6)	4 (20,0)
T-VASI75	0	2 (9,1)	1 (5,0)	0	1 (5,0)
T-VASI90	0	1 (4,5)	0	0	0

Неделя 52					
F-VASI, N (%)					
F-VASI25	NA	NA	20 (64,5)	18 (60,0)	23 (69,7)
F-VASI50	NA	NA	15 (48,4)	13 (43,3)	19 (57,6)
F-VASI75	NA	NA	9 (29,0)	9 (30,0)	17 (51,5)
F-VASI90	NA	NA	6 (19,4)	4 (13,3)	11 (33,3)
T-VASI, N (%)					
T-VASI25	NA	NA	7 (35,0)	9 (47,4)	15 (75,0)
T-VASI50	NA	NA	5 (25,0)	7 (36,8)	9 (45,0)
T-VASI75	NA	NA	2 (10,0)	2 (10,5)	3 (15,0)
T-VASI90	NA	NA	0	0	1 (5,0)

Непрерывного улучшения достигали после 52 недель монотерапии кремом с руксолитинибом, при этом в случае 1,5% BID наблюдали наиболее высокие ответы F-VASI50 (57,6%), F-VASI75 (51,5%) и F-VASI90 (33,3%) (фиг. 5, фиг. 9 и фиг. 11). Среди пациентов, у которых лечению подвергали все депигментированную кожу (T-BSA на исходном уровне $\leq 20\%$), ответ T-VASI50 составлял 45,0% (1,5% BID) на неделе 52 (фиг. 54). T-VASI50 на неделе 52, ключевой вторичной конечной точки, пациенты достигали дозозависимым образом (фиг. 17-1,5% BID, 36,4%; 1,5% QD, 30,0%; 0,5% QD, 25,8%). Средний процент изменения относительно исходного уровня VASI (фиг. 14 (F-VASI) и фиг. 16 (T-VASI)) и BSA (фиг. 55 (F-BSA) и фиг. 22 (T-BSA)) демонстрировал четкое различие с носителем в случае лица и всего тела, начиная уже с недели 8 лечения большинство доз крема с руксолитинибом.

Ответы в случае F-VASI75 и F-VASI90 приближаются к желаемым для пациента исходам полной или почти полной репигментации (Eleftheriadou, et al., Br J Dermatol 2019;180:574-9); эти ответы были параллельны улучшениям баллов PhGVA и PaGVA на неделе 52. На неделе 52 больше пациентов имели "чистое" или легкое заболевание по сравнению с исходным уровнем при оценке F-PhGVA и T-PhGVA (фиг. 56). Аналогично, у большего количества пациентов регистрировали легкое заболевание или отсутствие белых очагов по F-PaGVA и T-PaGVA после 52 недель лечения кремом с руксолитинибом по сравнению с исходным уровнем (фиг. 57). Пациенты, которым наносили любую дозу крема с руксолитинибом, демонстрировали видимое улучшение репигментации лицевых и нелицевых очагов витилиго; репигментация являлась наиболее заметной в случае 1,5% QD и 1,5% BID, и пациенты демонстрировали продолжающееся улучшение до недели 52 (фиг. 58, где показаны туловище и кисти рук).

С помощью анализа подгрупп определяли долю пациентов, достигших $\geq 50\%$ и $\geq 75\%$ улучшения относительно исходного уровня Общего индекса распространенности витилиго (T-VASI50 и T-VASI75) на неделе 52 по пораженной области тела. Нанесение крема с руксолитинибом было ограничено $\leq 20\%$ общей BSA, и анализы осуществляли

только на этих пациентах. Крем с руксолитинибом 1,5% BID приводил к наибольшему ответу в большинстве областей тела. На неделе 52 1,5% BID приводила к значительному общему ответу T-VASI50 и T-VASI75 (45,0% и 15,0%) по всем областям тела: голова/шея (60,0% и 55,0%) (фиг. 24 и 25), туловище (29,4% и 11,8%) (фиг. 39 и 40), верхние конечности (52,9% и 23,5%) (фиг. 34 и 35), нижние конечности (52,6% и 26,3%) (фиг. 43 и 45), кисти рук (15,0% и 5,0%) (фиг. 29 и 30) и ступни (29,4% и 17,6%) (фиг. 48 и 50). В совокупности, крем с руксолитинибом приводил к репигментации всех областей тела у пациентов с витилиго, включая кисти рук/ступни, о чем не сообщали в случае предшествующих способов лечения.

Из 157 индивидуумов, было 11 пациентов с сегментарным витилиго. Четырем пациентам наносили 0,5% QD или 1,5% BID крем с руксолитинибом. Два пациента, которым наносили 1,5% крем с руксолитинибом, как обнаруживали, достигали F-VASI75 и T-VASI50 на неделе 52 (таблица 4).

Таблица 4

Индив идуум	Группа	F-VASI			T-VASI	
		% изменения относительн о исходного уровня (неделя 24)	% изменения относительн о исходного уровня (неделя 52)	F- VASI7 5	% изменения относительн о исходного уровня (неделя 52)	T- VASI5 0
1	1,5% BID	0,00	94,44	Y	61,28	Y
2	1,5% BID	75,00	95,00	Y	54,32	Y
3	0,5% QD	33,33	33,33	N	-13,45	N
4	0,5% QD	0,00	16,00	N	5,69	N

Показатели и типы возникших во время лечения АЕ (TEAE) являлись схожими среди исследуемых групп (фиг. 59). У четырех пациентов наблюдали серьезные TEAE (1,5% BID, субдуральную гематому [n=1]; 1,5% QD, судороги [n=1]; 0,5% QD, окклюзию коронарной артерии [n=1] и ахалазию кардии [n=1]), не связанные с исследуемым лечением. Зуд в участке нанесения являлся наиболее распространенным связанным с лечением АЕ среди пациентов, которых лечили кремом с руксолитинибом (1,5% BID, n=1 [3,0%]; 1,5% QD, n=3 [10,0%]; 0,5% QD, n=3 [9,7%]; 0,15% QD, n=6 [19,4%]) и носителем (n=3 [9,4%]; фиг. 59). Акне отмечали как связанное с лечением АЕ у 13 пациентов (8,3%), которым наносили крем с руксолитинибом, и пациента (3,1%), которым наносили носитель. Все связанные с лечением АЕ являлись слабыми (степени 1) или умеренными (степени 2) по тяжести. У трех пациентов наблюдали TEAE, приводящее к прекращению лечения (0,15% QD и носитель [оба n=1], головную боль [связанную с лечением в случае 0,15% QD]; 1,5% QD [n=1], судороги).

Не наблюдали клинически значимых изменений значений лабораторных показателей. Транзиторные сдвиги в пределах нормального диапазона уровней гемоглобина (фиг. 60) и тромбоцитов (фиг.61) наблюдали на всем протяжении двойного слепого лечения. На неделе 52 уровни гемоглобина и тромбоцитов, как правило, были схожи с наблюдаемыми на исходном уровне. Системное воздействие крема с руксолитинибом являлось ограниченным, соответствуя приблизительно от 4% до 5% наносимой топической дозы.

Пример 2 - Исследование фазы III, касающееся лечения витилиго руксолитинибом

Проводили рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы III на подростках и взрослых (возрастом ≥ 12 лет) участниках, у которых диагностировано несегментарное витилиго, имевших депигментированную область, включающую по меньшей мере $\geq 0,5\%$ BSA на лице, $\geq 0,5$ F-VASI, по меньшей мере $\geq 3\%$ BSA на нелицевых областях, и ≥ 3 T-VASI. Витилиго всего тела (лица и нелицевых областей) не должно превышать 10% BSA. Участников будут рандомизировать в группы крема с руксолитинибом 1,5% BID или носителя, стратифицировать по возрасту (≤ 40 или >40 лет) и типу кожи (тип кожи по Фитцпатрику I и II и тип III, IV, V и VI) для проведения исследуемого лечения в течение 24 недель. Руксолитиниб в составе крема присутствовал в виде фосфата руксолитиниба с процентной долей в виде % масс./масс. в пересчете на свободное основание. Состав крема представлял собой состав крема "масло-в-воде", как описано в таблице 5 публикации патента США № 2015/0250790, включенной в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Подростки будут составлять по меньшей мере до 10% выборки в исследовании, и не более 50% участников будут иметь возраст более 40 лет. В этом исследовании площадь лица, анализируемая на F-VASI, будет включать область на лбу до исходной линии роста волос, на щеке до линии челюсти вертикально до линии челюсти и латерально от угла рта до козелка ушной раковины. Анализируемая область лица не будет включать область поверхности губ, скальпа, ушей или шеи, но будет включать нос и веки.

VASI основан на составной оценке общей области очагов витилиго на исходном уровне и степени макулярной репигментации в этих очагах в течение времени. VASI лица измеряют по проценту поражения витилиго (%BSA) и степени депигментации. Процент пораженной витилиго BSA (в единицах ладоней) оценивает исследователь с использованием ладонного способа (см. раздел 8.2.1). Единица ладони основана на размере ладони участника. Исследователь использует свою ладонь для имитации размера ладони участника для оценки процента поражения BSA витилиго. Степень депигментации для каждого участка витилиго определяют и оценивают с точностью до следующих процентов: 0, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 100%. При 100% депигментации пигмент отсутствует; при 90% присутствуют пятнышки пигмента; при 75% депигментированная область превышает пигментированную область; при 50% депигментированная и пигментированная область равны; при 25% пигментированная область превышает

депигментированную область; при 10% присутствуют только пятнышки депигментации. Затем получают F-VASI, умножая значения, оцениваемые по поражению витилиго, на процент пораженной кожи для каждого участка на лице и суммируя значения всех участков (возможный диапазон 0-3).

Общий VASI вычисляют по формуле, включающей вовлечения всех областей тела (возможный диапазон, 0-100).

$$VASI = \Sigma [\text{единиц ладоней}] \times [\text{Остаточная депигментация}] \text{ всех участков тела}$$

Тело разделяют на следующие 6 отдельных и взаимоисключающих участков: (1) голова/шея, (2) кисти рук, (3) верхние конечности (за исключением кистей рук), (4) туловище, (5) нижние конечности (за исключением ступней) и (6) ступни. Процент поражения витилиго оценивают в единицах ладоней (%BSA) один и тот же исследователь на всем протяжении исследования. Единица ладони основана на размере ладони участника. Исследователь использует свою ладонь для имитации размера ладони участника для оценки % поражения BSA витилиго. Степень депигментации для каждого участка тела определяют и оценивают с точностью до следующих процентов: 0, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 100%. Затем получают T-VASI, умножая оцениваемые значения поражения витилиго на процент пораженной кожи для каждого участка тела и суммируя значения всех участков тела (Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. Arch Dermatol 2004;140:677-683).

После завершения оценок на неделе 24 участникам будут предлагать возможность проведения дополнительного 28-недельного открытого продолжения лечения кремом с руксолитинибом 1,5% BID. Чтобы быть пригодными, участники должны завершить оценки во время визитов на исходном уровне и на неделе 24, соблюдать прием исследуемого лекарственного средства и соответствовать всем критериям включения/исключения, за исключением того, что в этом случае не будет необходимого нижнего предела или верхнего предела %BSA, и критерий исключения пот отсутствию предшествующего лечения ингибитором JAK неприменим к участникам, которым наносили крем с руксолитинибом в первый 24-недельный двойной слепой, плацебо-контролируемый период. Подвергаемая лечению область не должна превышать 10% BSA или 20% BSA. На области, являющиеся полностью репигментированными, участники могут прекращать наносить исследуемое лекарственное средство и продолжать наблюдения. Одобрение лечения дополнительных областей (новых областей витилиго или расширения существующих областей витилиго) можно осуществлять по телефону во время открытого периода продления лечения, хотя исследователь по своему решению может просить участника вернуться для незапланированного визита. Пациентов, подвергнутых лечению лазером или любому типу фототерапии, включая использование солярия или намеренного воздействия УФ, исключают из исследования. Также исключают индивидуумов, не имевших пигментированных волос в любой из областей витилиго на лице; индивидуумов, имеющих другие формы витилиго (например,

сегментарное) или другой дифференциальный диагноз витилиго или других нарушений депигментации кожи (например, пьебальдизм, себорейную экзему, проказу, поствоспалительную гипопигментацию, прогрессирующий макулярный гипомеланоз, анемический невус, химическую лейкодерму и разноцветный лишай); индивидуумов, использовавших лекарственные средства для депигментации (например, монобензон) для лечения витилиго или других пигментированных областей в прошлом; и индивидуумов, использовавших определенные протоколом лекарственные средства с указанным периодом отмывки до исходного уровня.

Первичной конечной точкой для исследования является доля участников, достигших F-VASI75 на неделе 24. Вторичные конечные точки включают: процент изменения относительно исходного уровня F-BSA (площади поверхности лица) на неделе 24; долю участников, достигших F-VASI50 на неделе 24; долю участников, достигших F-VASI90 на неделе 24; долю участников, достигших T-VASI50 на неделе 24; долю участников, достигших F-VASI75 на неделе 52; долю участников, достигших F-VASI90 на неделе 52; долю участников, достигших T-VASI50 на неделе 52; долю участников, достигших T-VASI75 на неделе 52; и долю пациентов, достигших баллов по Шкале заметности витилиго (VNS) 4 ("гораздо менее видимый") или 5 ("более не видимый") на неделе 24; количество возникших во время лечения нежелательных явлений до 56 недель, включая любое нежелательное явление, зарегистрированное впервые или ранее существовавшее явление, ухудшившееся после первой дозы исследуемого лекарственного средства; долю участников, достигших F-VASI25/50/75/90 до 52 недель ($\geq 25\%/50\%/75\%/90\%$ улучшения относительно исходного уровня баллов F-VASI); процент изменения относительно исходного уровня F-VASI до 52 недель; процент изменения относительно исходного уровня F-BSA до 52 недель; процент изменения относительно исходного уровня T-VASI до 52 недель; процент изменения относительно исходного уровня общей площади поверхности тела (T-BSA) до 52 недель; долю участников, достигших T-VASI25/50/75/90 на 52 недели ($\geq 25\%/50\%/75\%/90\%$ улучшения T-VASI); долю участников в каждой категории VNS на 52 неделе; популяционные (остаточные) концентрации руксолитиниба в плазме на неделе 4; популяционные (остаточные) концентрации руксолитиниба в плазме на неделе 24; популяционные (остаточные) концентрации руксолитиниба в плазме на неделе 40. В исследованиях также будут отслеживать частоту, длительность и тяжесть нежелательных явлений, ассоциированных с использованием крема с руксолитинибом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки.

2. Способ по п.1, где витилиго является генерализованным витилиго.

3. Способ лечения витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки, где пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища, кистей рук, верхних конечностей и ступней.

4. Способ по п.3, где пораженная область кожи представляет собой нижние конечности пациента.

5. Способ по п.3, где пораженная область кожи представляет собой туловище пациента.

6. Способ по п.3, где пораженная область кожи представляет собой кисти рук пациента.

7. Способ по п.3, где пораженная область кожи представляет собой верхние конечности пациента.

8. Способ по п.3, где пораженная область кожи представляет собой ступни пациента.

9. Способ по любому из пп.3-8, где пациент достигает 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

10. Способ по любому из пп.3-9, где пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

11. Способ по любому из пп.3-10, где пациент достигает 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

12. Способ по любому из пп.3-11, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на кистях рук пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

13. Способ по любому из пп.3-12, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на верхних конечностях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

14. Способ по любому из пп.3-13, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на ступнях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

15. Способ по любому из пп.3-14, где пациент достигает 50% или большего

улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на нижних конечностях пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

16. Способ по любому из пп.3-15, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на туловище пациента на неделе 4, неделе 8, неделе 18, неделе 24, неделе 32, неделе 38, неделе 42, неделе 48 или неделе 52.

17. Способ по п.3, где:

пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища, кистей рук, верхних конечностей и ступней;

пациент страдает генерализованным витилиго с депигментированной областью: (i) 0,5% или более площади поверхности тела (BSA) на лице, (ii) 3% или более BSA на нелицевых областях и (iii) не превышающей 10% BSA на всем теле;

способ не включает использование лазера или любого типа фототерапии; и

пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

18. Способ по п.3, где:

пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища и ступней;

пациент страдает генерализованным витилиго с депигментированной областью: (i) 0,5% или более площади поверхности тела (BSA) на лице, (ii) 3% или более BSA на нелицевых областях и (iii) не превышающей 10% BSA на всем теле;

способ не включает использование лазера или любого типа фототерапии; и

пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго на пораженной области кожи.

19. Способ лечения генерализованного витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки, где пациент имеет длительность заболевания витилиго по меньшей мере 20 лет, и где пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

20. Способ по п.19, где пораженная область является лицом.

21. Способ по п.19, где пораженная область является головой и шеей.

22. Способ по п.19, где пораженная область выбрана из нижних конечностей, туловища, кистей рук, верхних конечностей и ступней.

23. Способ лечения витилиго у пациента, включающий топическое нанесение на пораженную область кожи нуждающегося в этом пациента фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание, дважды в сутки, где пациента не подвергают фототерапии по причине витилиго в течение введения

фармацевтической композиции.

24. Способ по любому из пп.1-23, где пациент достигает 25% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

25. Способ по любому из пп.1-24, где пациент достигает 50% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

26. Способ по любому из пп.1-25, где пациент достигает 75% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

27. Способ по любому из пп.1-26, где пациент достигает 90% или большего улучшения Индекса распространенности витилиго лица.

28. Способ по любому из пп.1-27, где пациент достигает 25% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

29. Способ по любому из пп.1-28, где пациент достигает 50% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

30. Способ по любому из пп.1-29, где пациент достигает 75% или большего улучшения Общего индекса распространенности витилиго.

31. Способ по любому из пп.1-30, где введение осуществляют в течение до 24 недель.

32. Способ по любому из пп.1-31, где введение осуществляют в течение до 52 недель.

33. Способ по любому из пп.1-32, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA).

34. Способ по любому из пп.1-33, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA), и достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 24.

35. Способ по любому из пп.1-34, где пациент имеет 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA), и достигает 50% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 52.

36. Способ по любому из пп.1-35, где пациент имеет 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA), и достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 24.

37. Способ по любому из пп.1-36, где пациент имеет по меньшей мере 1,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго (F-BSA), и достигает 75% или большего улучшения баллов Индекса распространенности витилиго лица на неделе 52.

38. Способ по любому из пп.1-37, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

39. Способ по любому из пп.1-38, где пациент достигает 25% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

40. Способ по любому из пп.1-39, где пациент достигает 50% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

41. Способ по любому из пп.1-40, где пациент достигает 50% или большего

улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

42. Способ по любому из пп.1-41, где пациент достигает 75% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 24.

43. Способ по любому из пп.1-42, где пациент достигает 75% или большего улучшения баллов Общего индекса распространенности витилиго на неделе 52.

44. Способ по любому из пп.1-43, где пациент имеет не более 10% общей площади поверхности тела, пораженной витилиго (T-BSA).

45. Способ по любому из пп.1-44, где у пациента клинически диагностировано витилиго.

46. Способ по любому из пп.1-45, где пациент имеет возраст 12 лет или более.

47. Способ по любому из пп.1-45, где пациент имеет возраст 18 лет или более.

48. Способ по любому из пп.1-45, где возраст пациента составляет от 18 до 75 лет.

49. Способ по любому из пп.1-45, где пациент имеет возраст 50 лет или менее.

50. Способ по любому из пп.1-49, где пациент имеет прогрессирующее витилиго на исходном уровне.

51. Способ по любому из пп.1-50, где пациент имеет по меньшей мере 0,5% площади поверхности лица, пораженной витилиго.

52. Способ по любому из пп.1-51, где пациент имеет по меньшей мере 3% площади поверхности тела на нелицевых областях, пораженной витилиго.

53. Способ по любому из пп.1-52, где пациент имеет не более 10% общей площади поверхности тела, пораженной витилиго.

54. Способ по любому из пп.1-53, где пациент имеет длительность заболевания на исходном уровне по меньшей мере 10 лет.

55. Способ по любому из пп.1-54, где пациенту не вводят какие-либо другие средства для лечения витилиго.

56. Способ по любому из пп.1-55, где пациента ранее подвергали фототерапии.

57. Способ по любому из пп.1-56, где способ не включает использование лазера или любого типа фототерапии.

58. Способ по любому из пп.1-57, где уровень гемоглобина пациента на неделе 52 схож с уровнем гемоглобина пациента на исходном уровне.

59. Способ по любому из пп.1-58, где уровень тромбоцитов пациента на неделе 52 схож с уровнем тромбоцитов пациента на исходном уровне.

60. Способ по любому из пп.1-59, где не наблюдают значимых различий ответа между пациентами, имеющими исходную общую площадь поверхности тела, пораженной витилиго, равную 20% или менее, и пациентами, имеющими исходную общую площадь поверхности тела, пораженной витилиго, более 20%.

61. Способ по любому из пп.1-60, где руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль является фосфатом руксолитиниба.

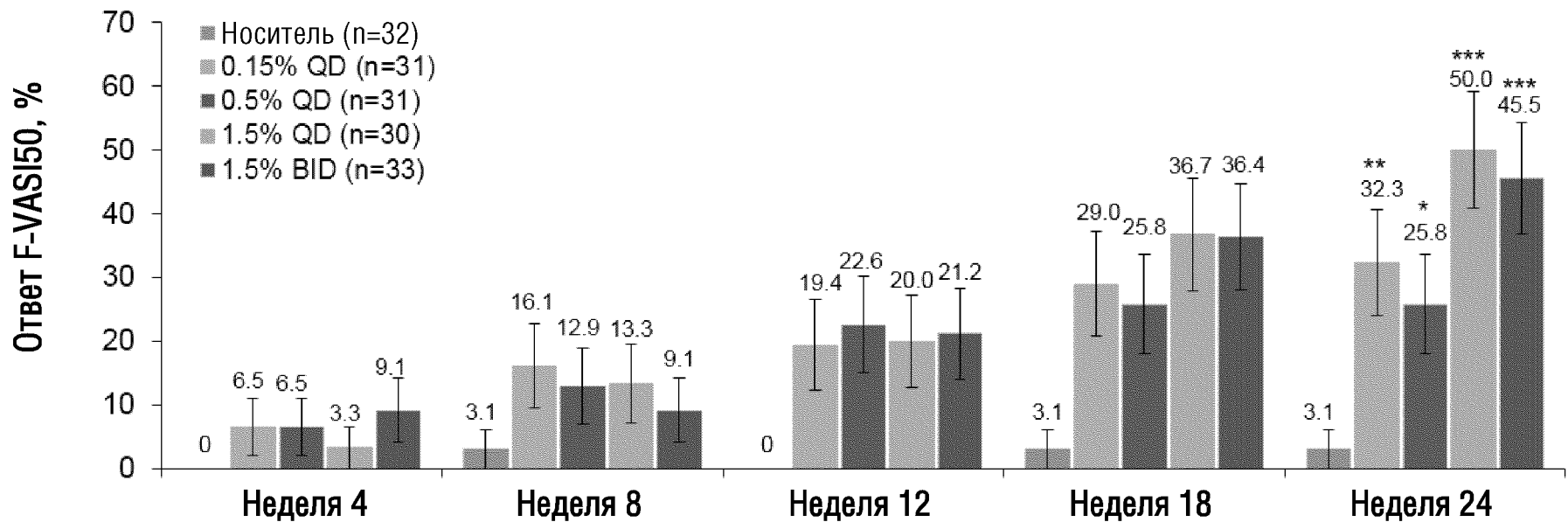
62. Способ по любому из пп.1-61, где фармацевтическая композиция является кремом.

63. Способ по п.62, где крем является эмульсией "масло-в-воде".
64. Способ по п.63, где крем содержит 1,5% масс./масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание.
65. Способ по п.64, где крем имеет рН от приблизительно 2,8 до приблизительно 3,9.
66. Способ по п.1, где витилиго является сегментарным витилиго.
67. Фармацевтическая композиция для применения в любом из способов по пп.1-66.
68. Применение фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения в любом из способов по пп.1-66.

По доверенности

Ответ F-VASI50

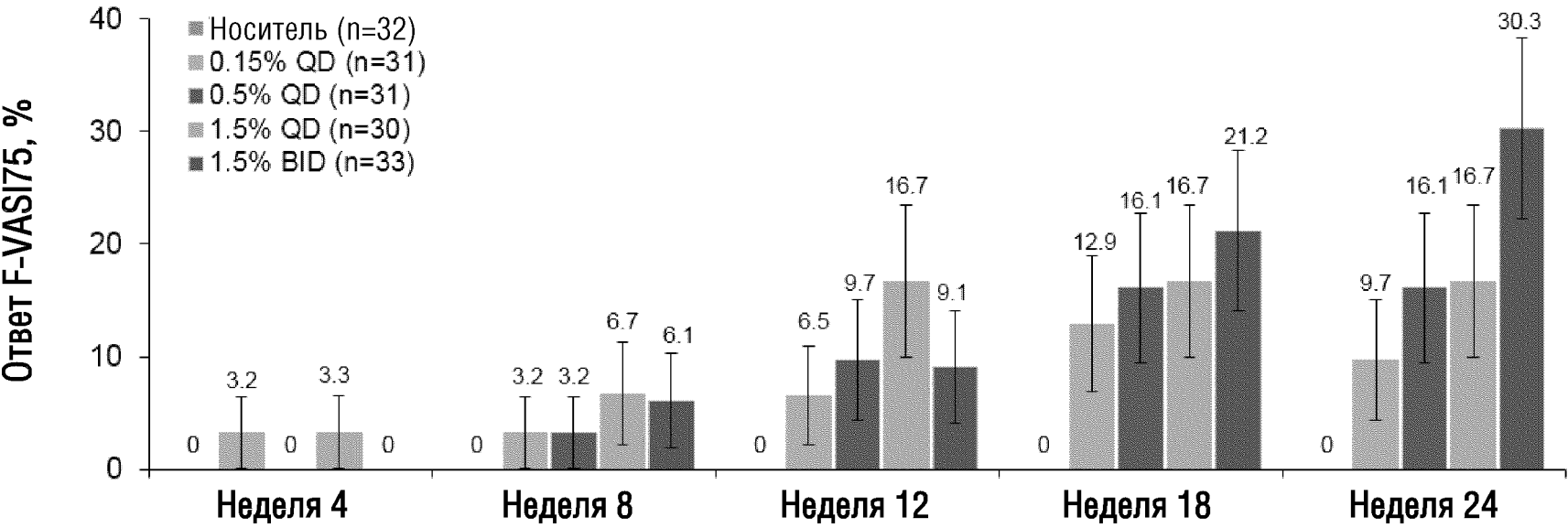
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



Планками погрешностей указаны стандартные ошибки
***P<0,001 относительно носителя на неделе 24, **P<0,01 относительно носителя на неделе 24; *P<0,05 относительно носителя на неделе 24

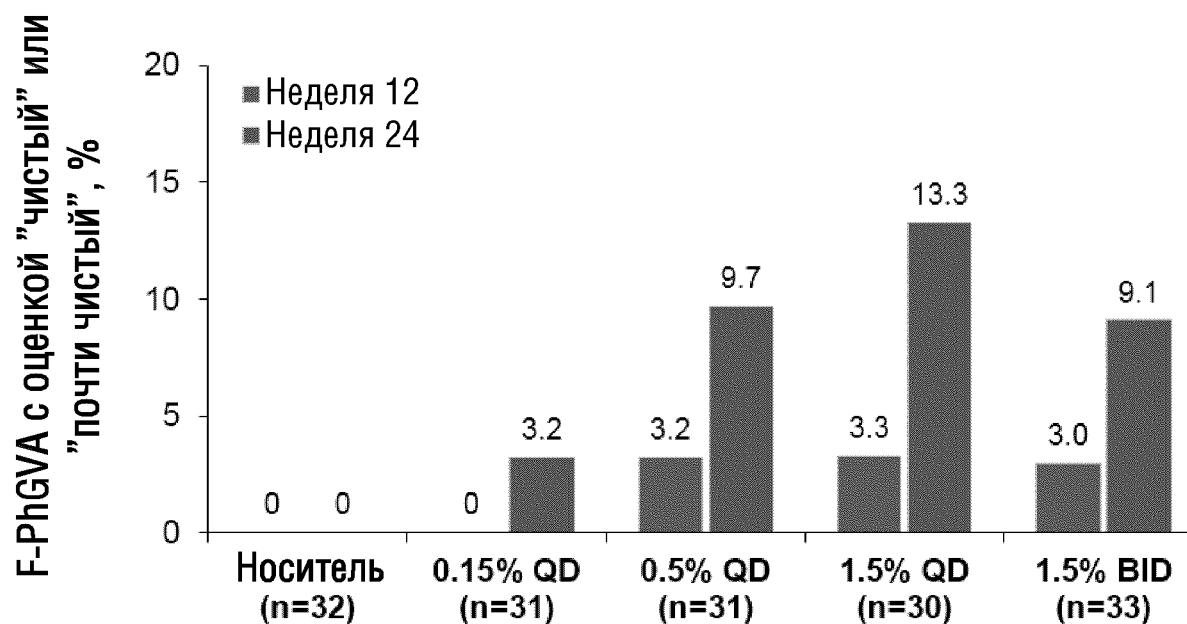
Ответ F-VASI75

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



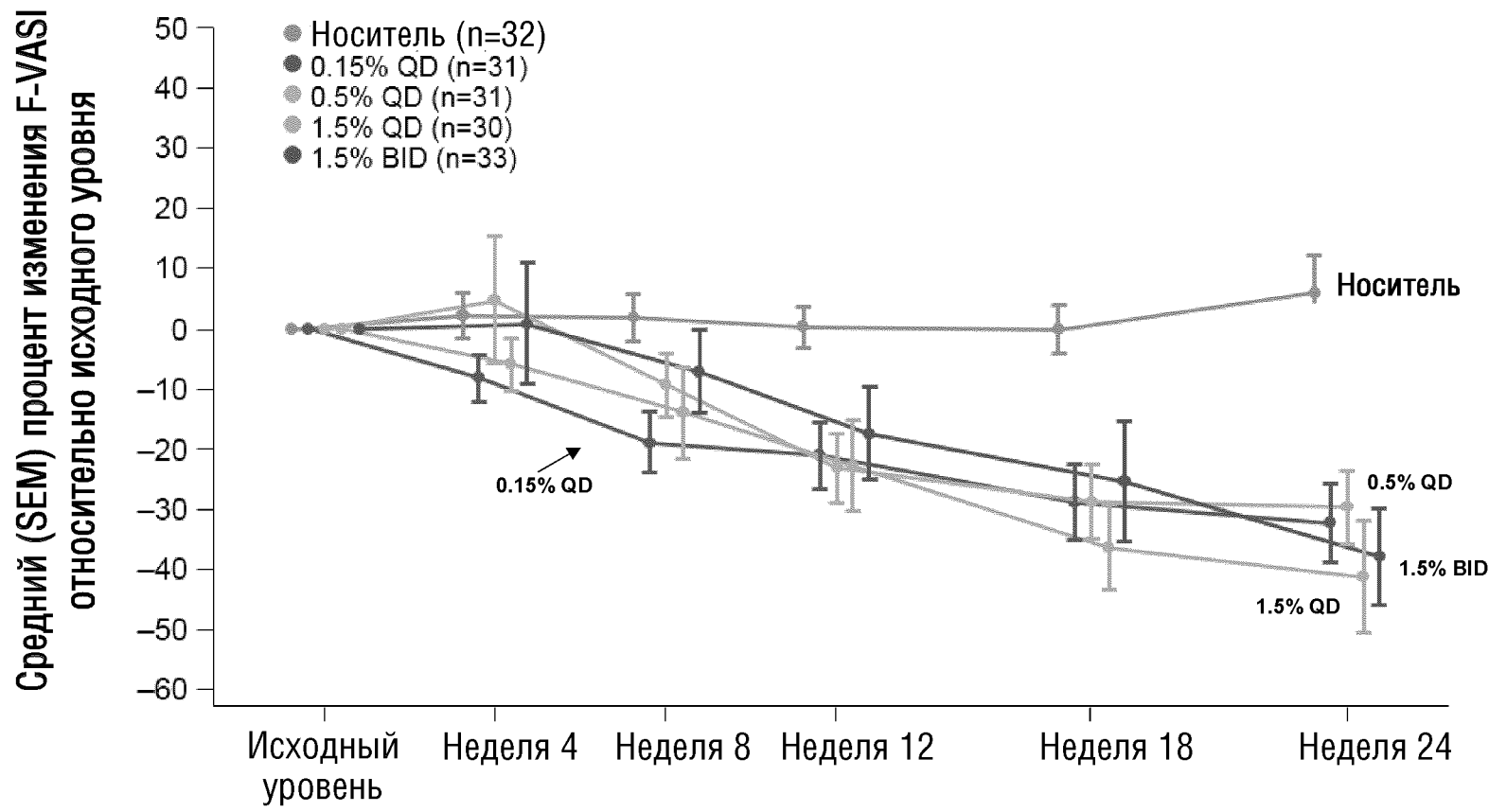
Планками погрешностей указаны стандартные ошибки

F-PhGVA с оценкой "чистый" или "почти чистый" на неделе 24



ФИГ.4

Процент изменения F-VASl относительно исходного уровня

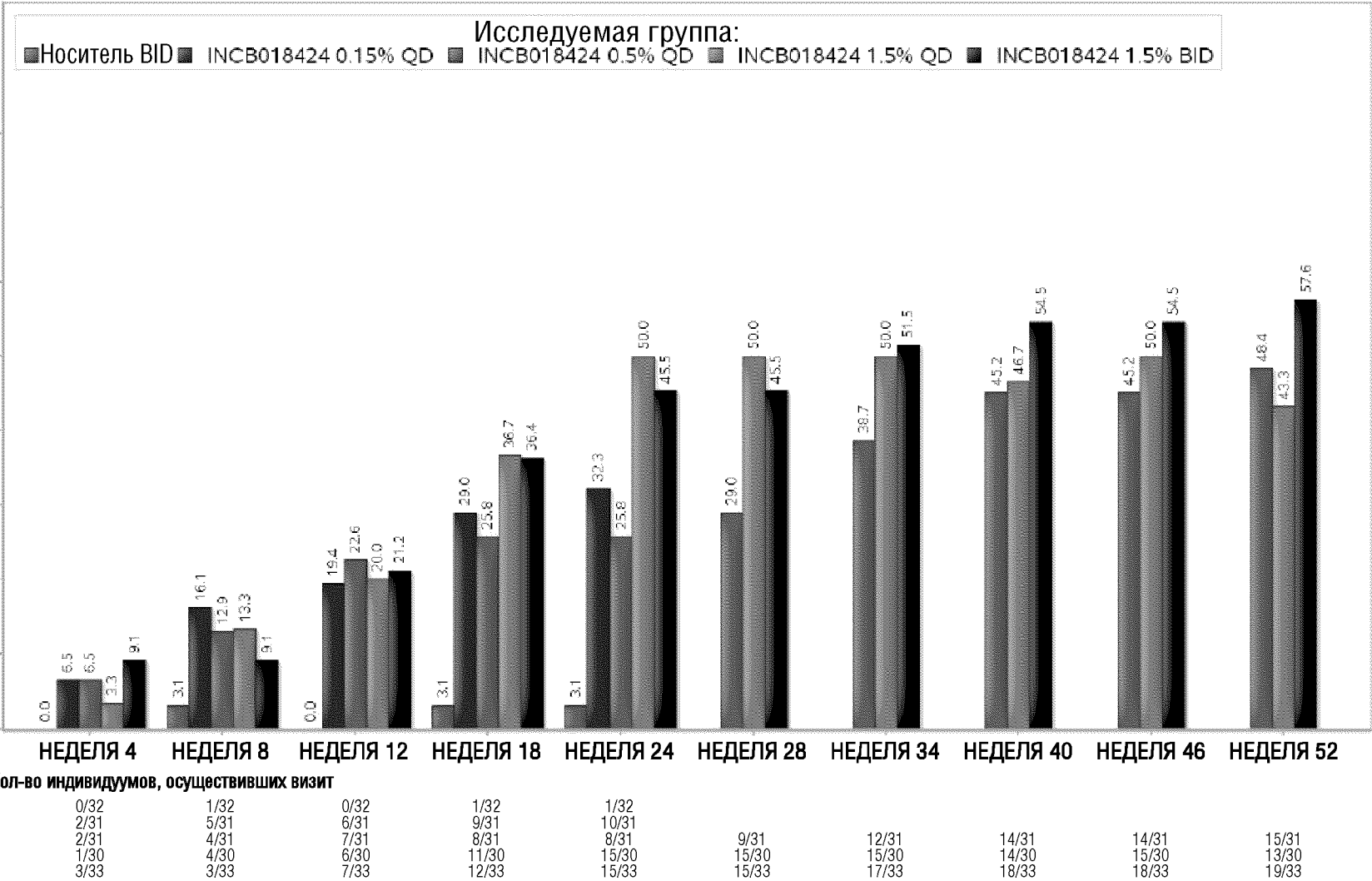


ФИГ.5

Доля индивидуумов, достигших ответа F-VASl50, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)

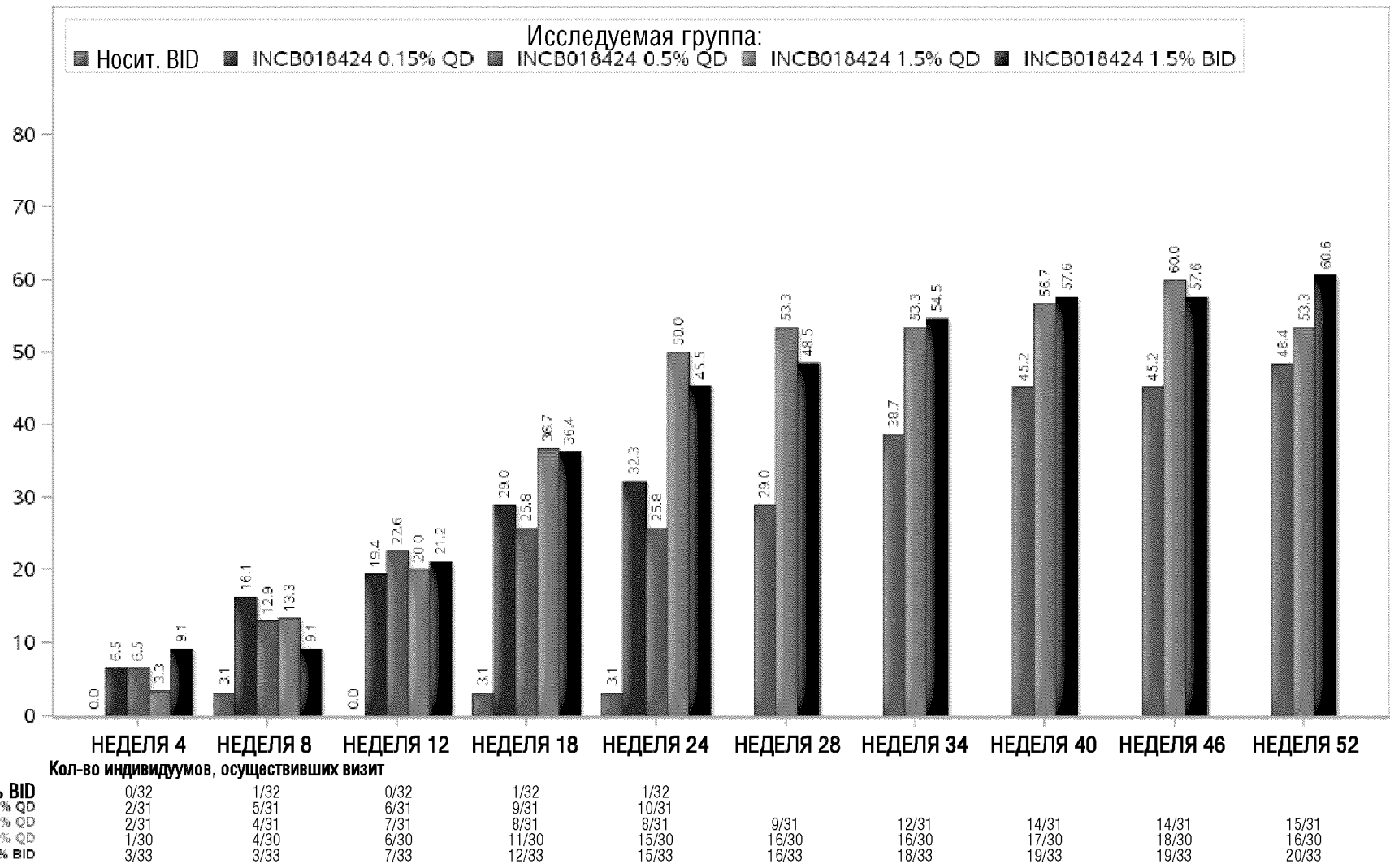
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

Доля ответов F-VASl50 (%)



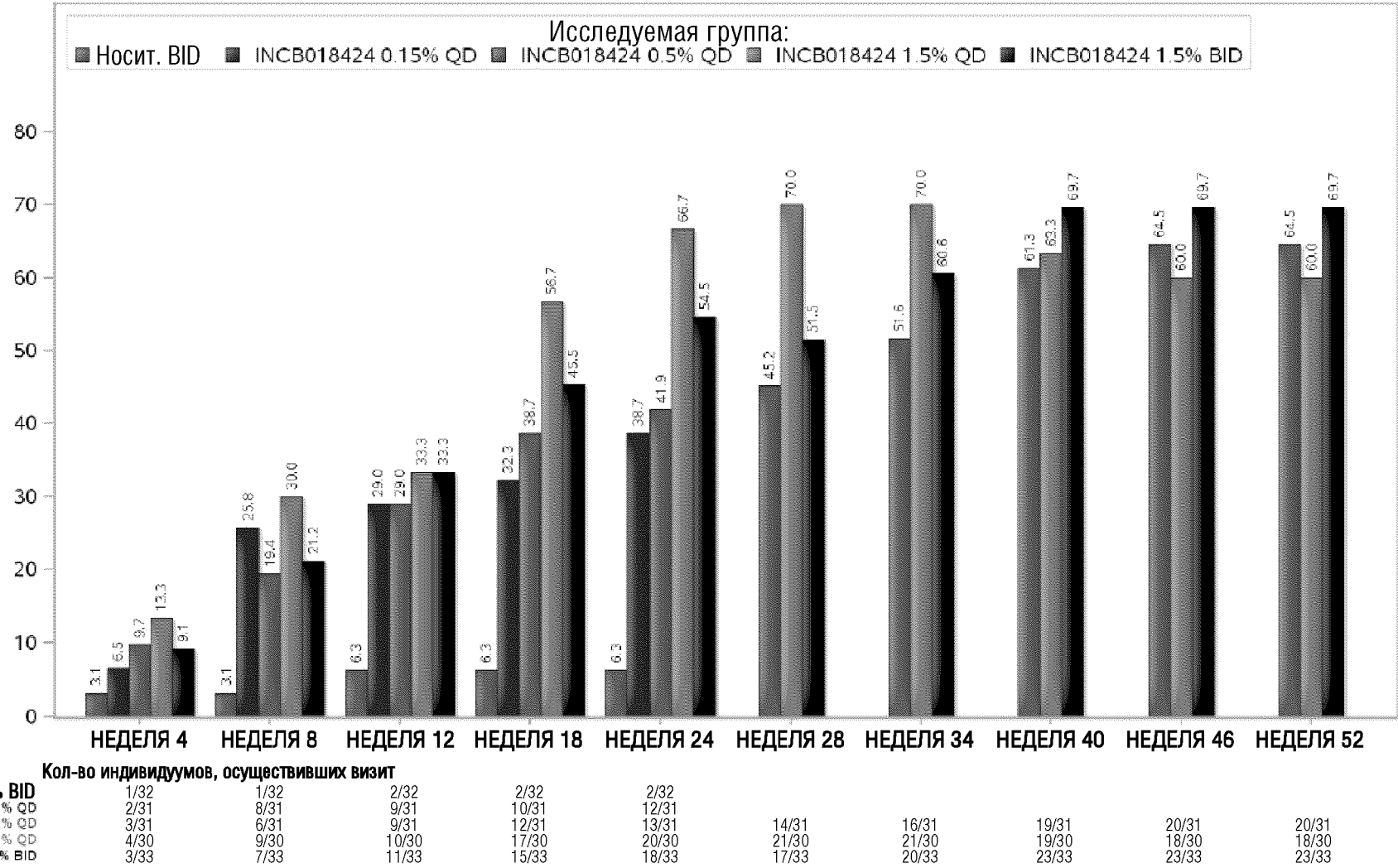
ФИГ.6

Доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI50, по визиту и исследуемой группе до недели 52 (LOCF)
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)



ФИГ.7

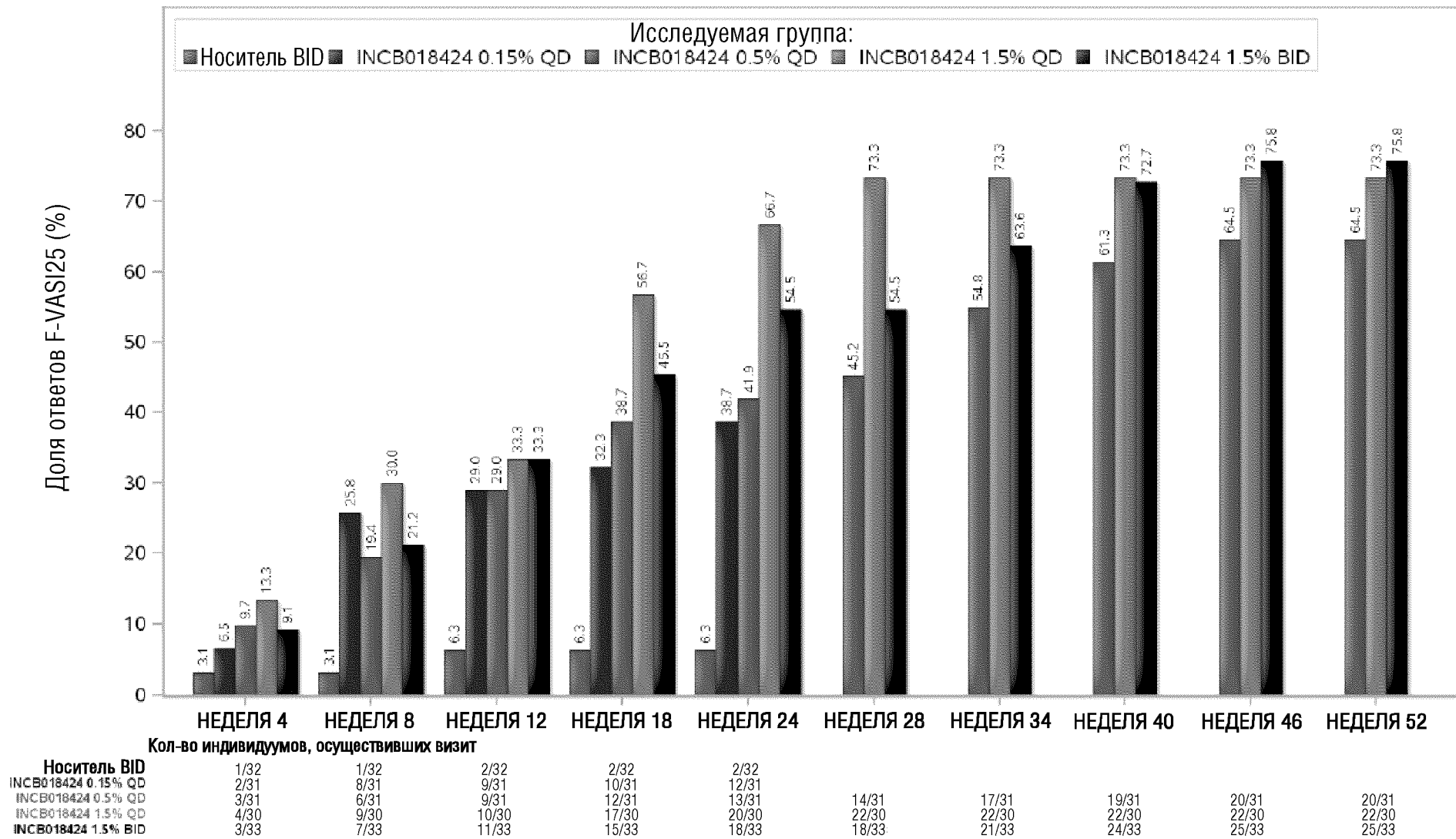
Доля индивидуумов, достигших ответа F-VASl25, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)



ФИГ.8

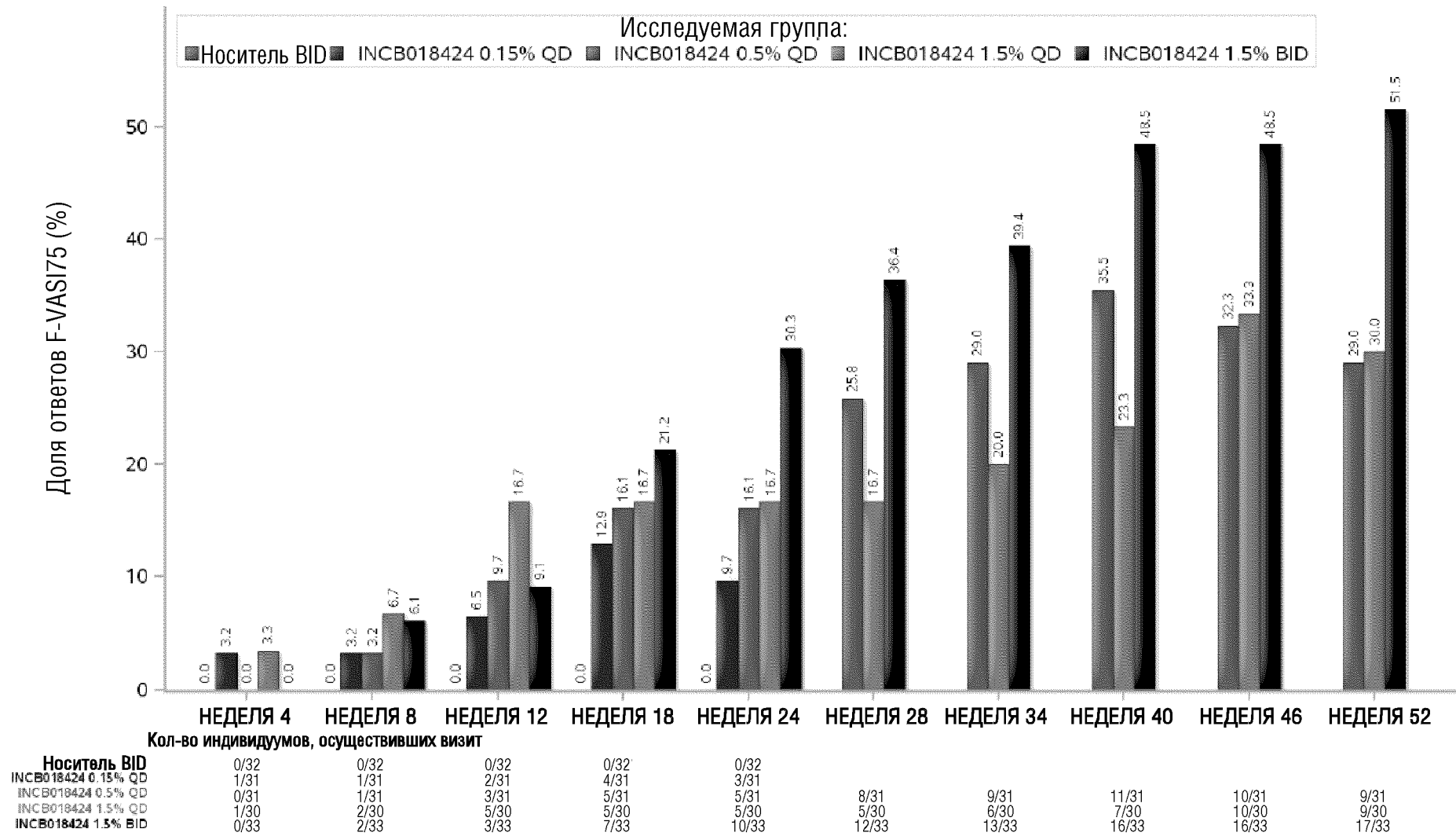
Доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI25, по визиту и исследуемой группе до недели 52 (LOCF)
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



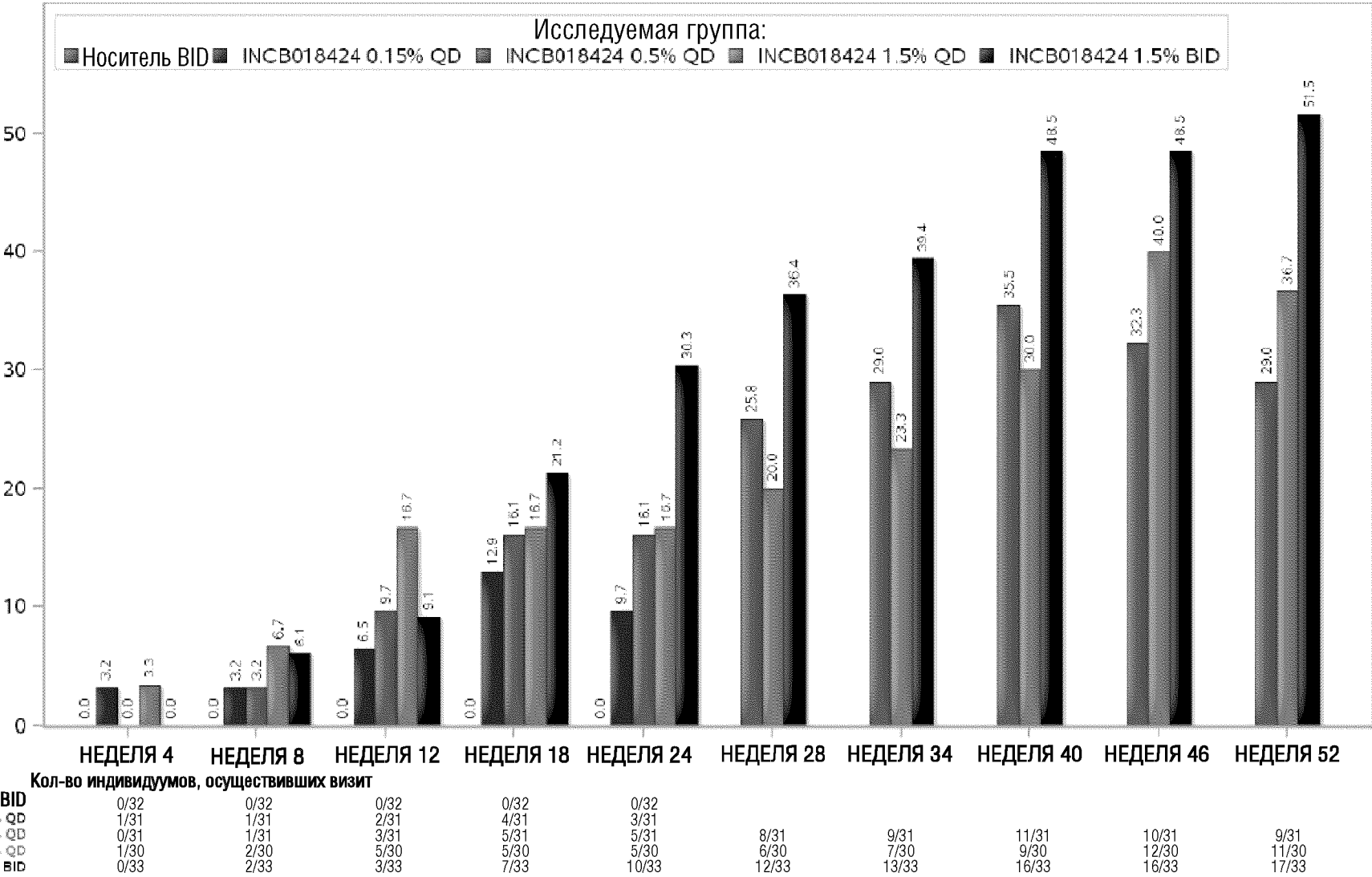
Доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI75, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



ФИГ.10

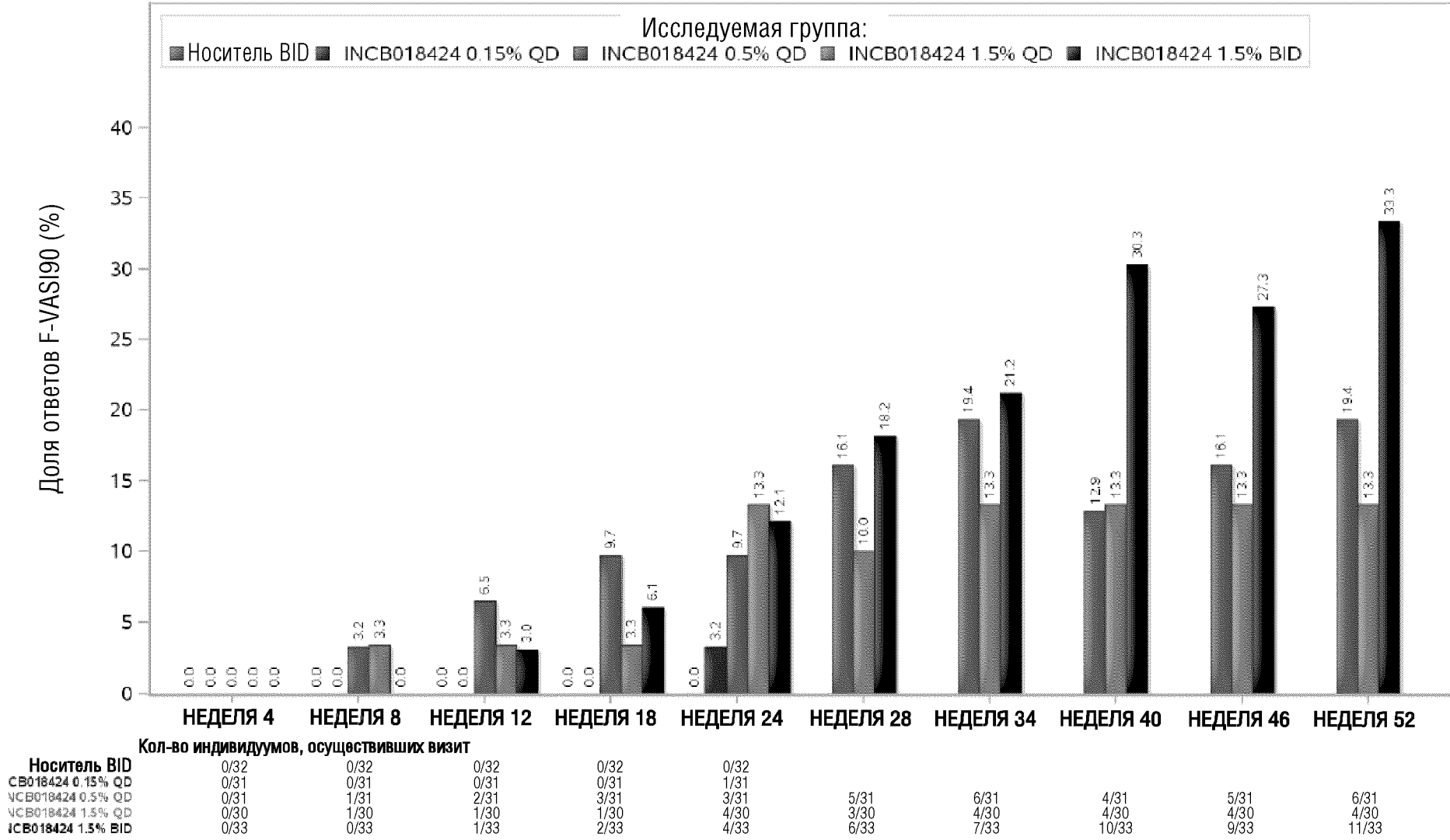
Доля индивидуумов, достигших ответа F-VAS175, по визиту и исследуемой группе до недели 52 (LOCF)
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)



ФИГ.11

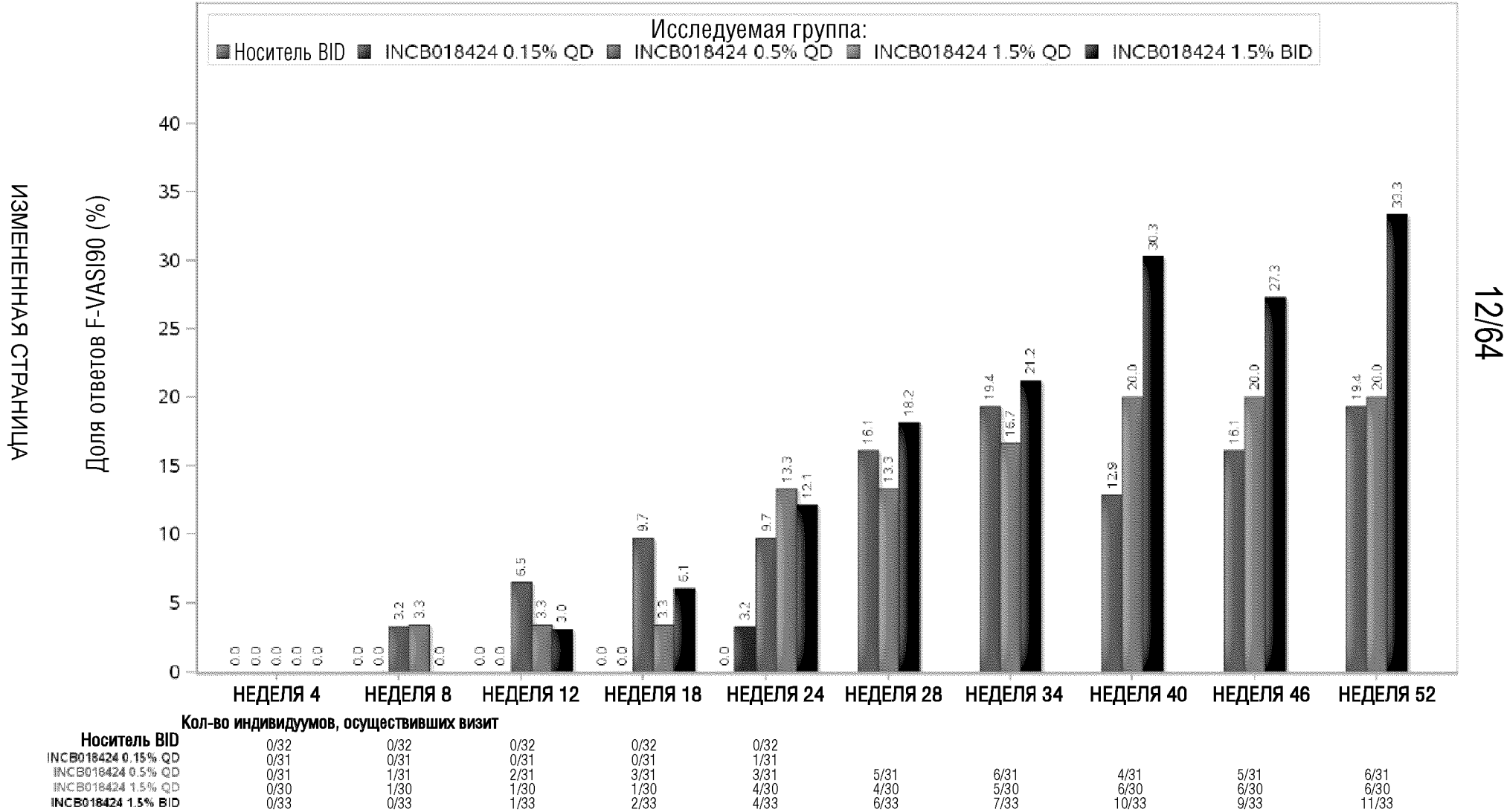
Доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI90, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



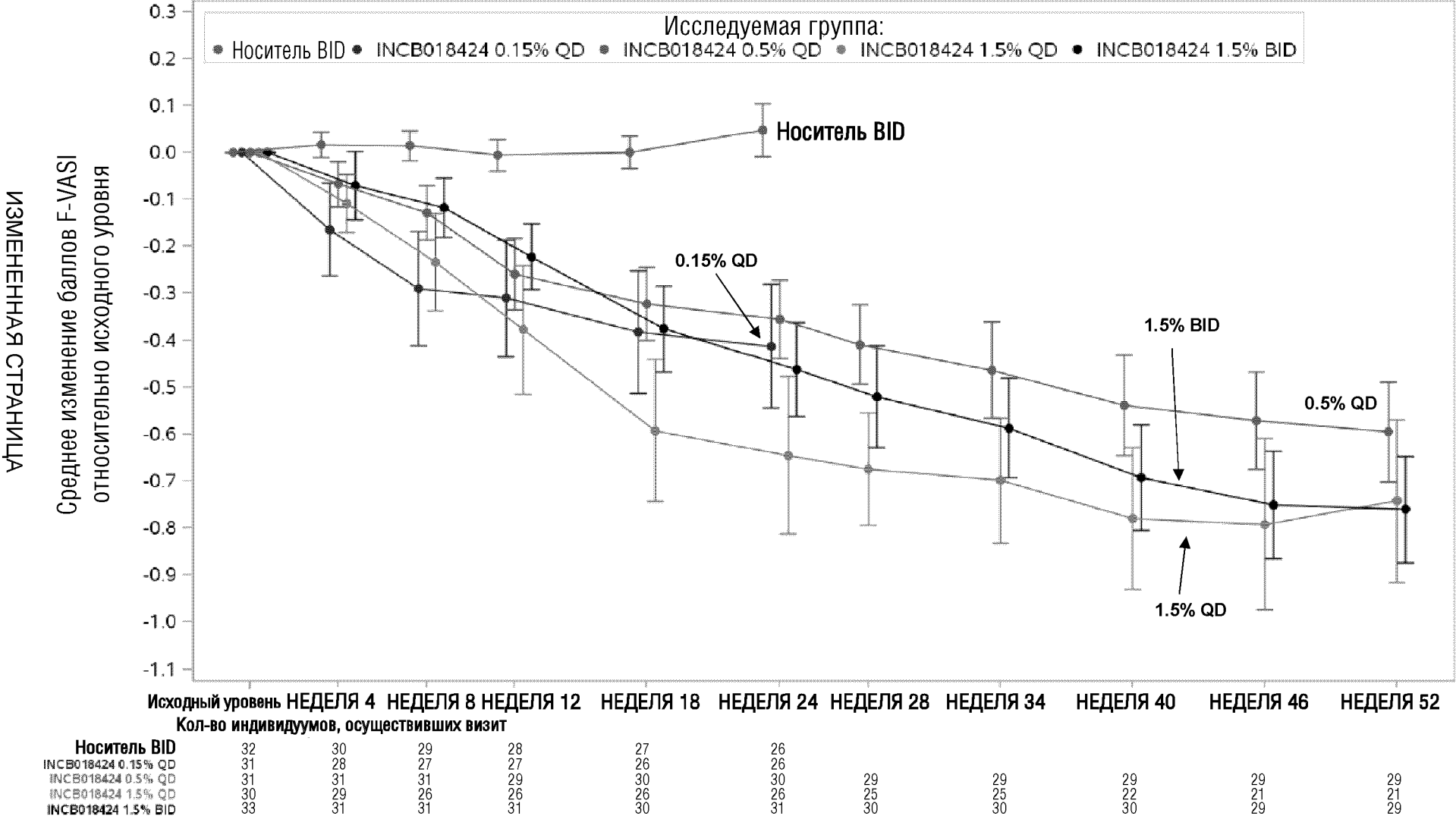
ФИГ.12

Доля индивидуумов, достигших ответа F-VASI90, по визиту и исследуемой группе до недели 52 (LOCF) (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)



ФИГ.13

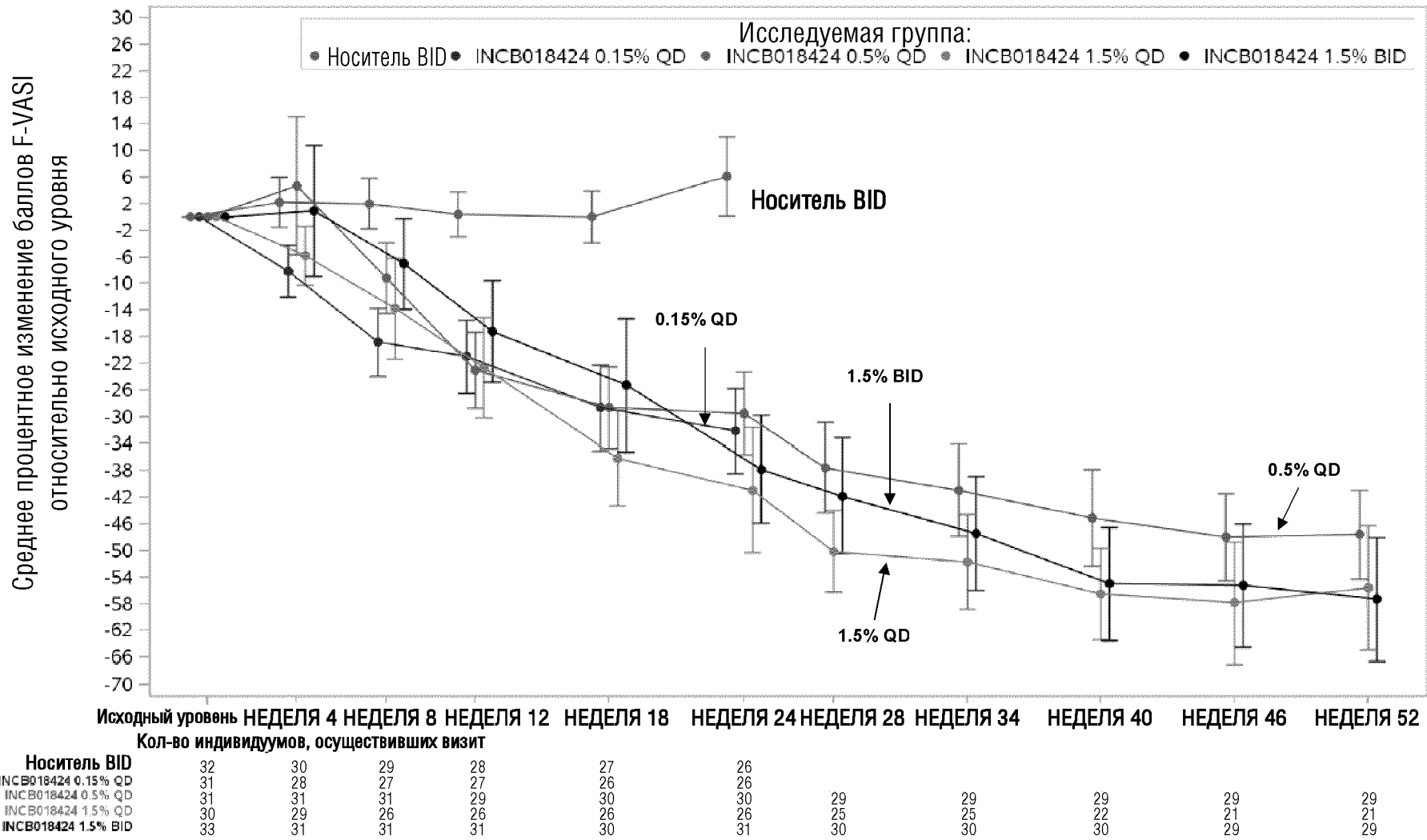
Среднее значение и стандартная ошибка изменения баллов F-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)



ФИГ.14

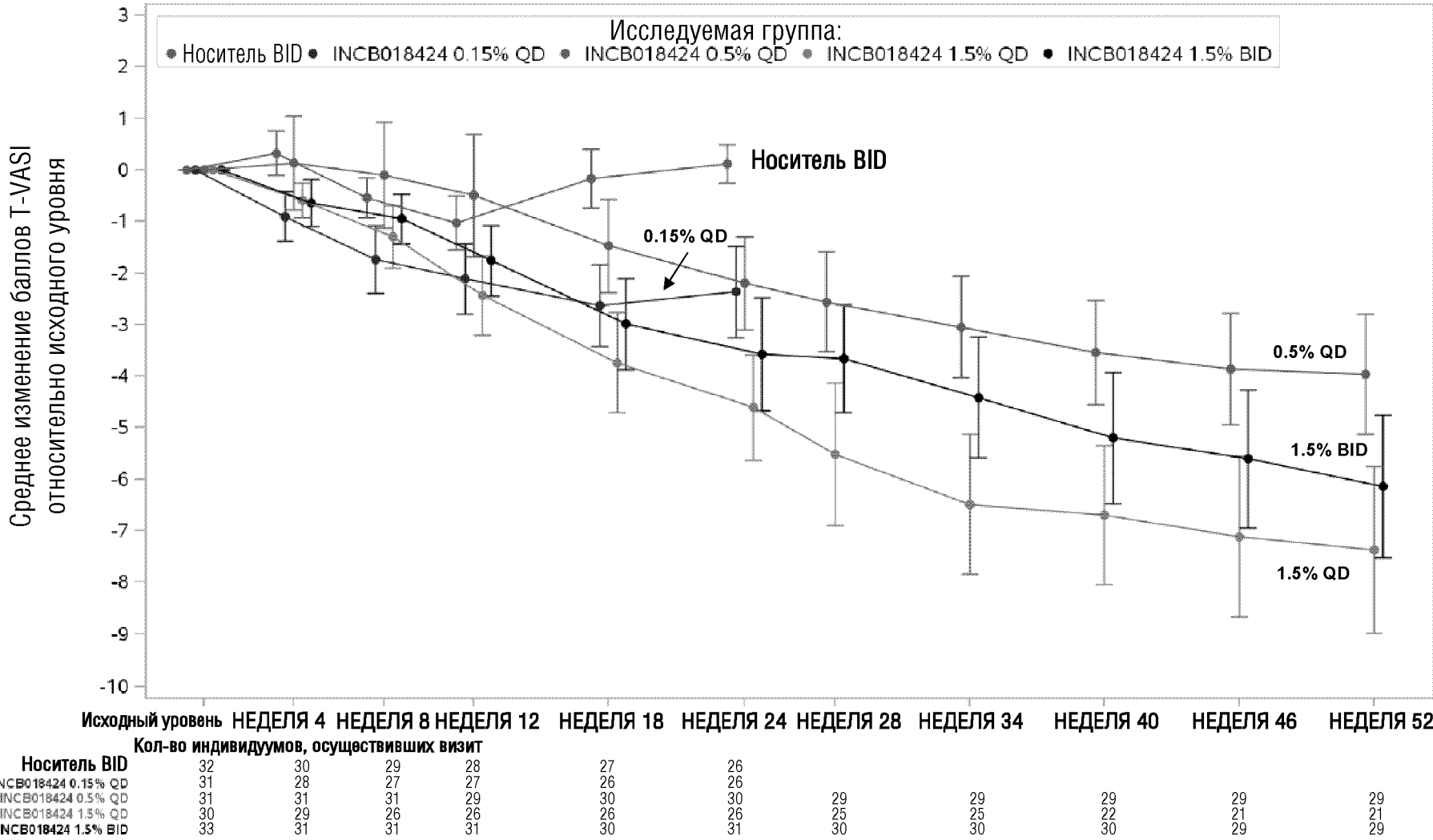
Среднее значение и стандартная ошибка процентного изменения баллов F-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



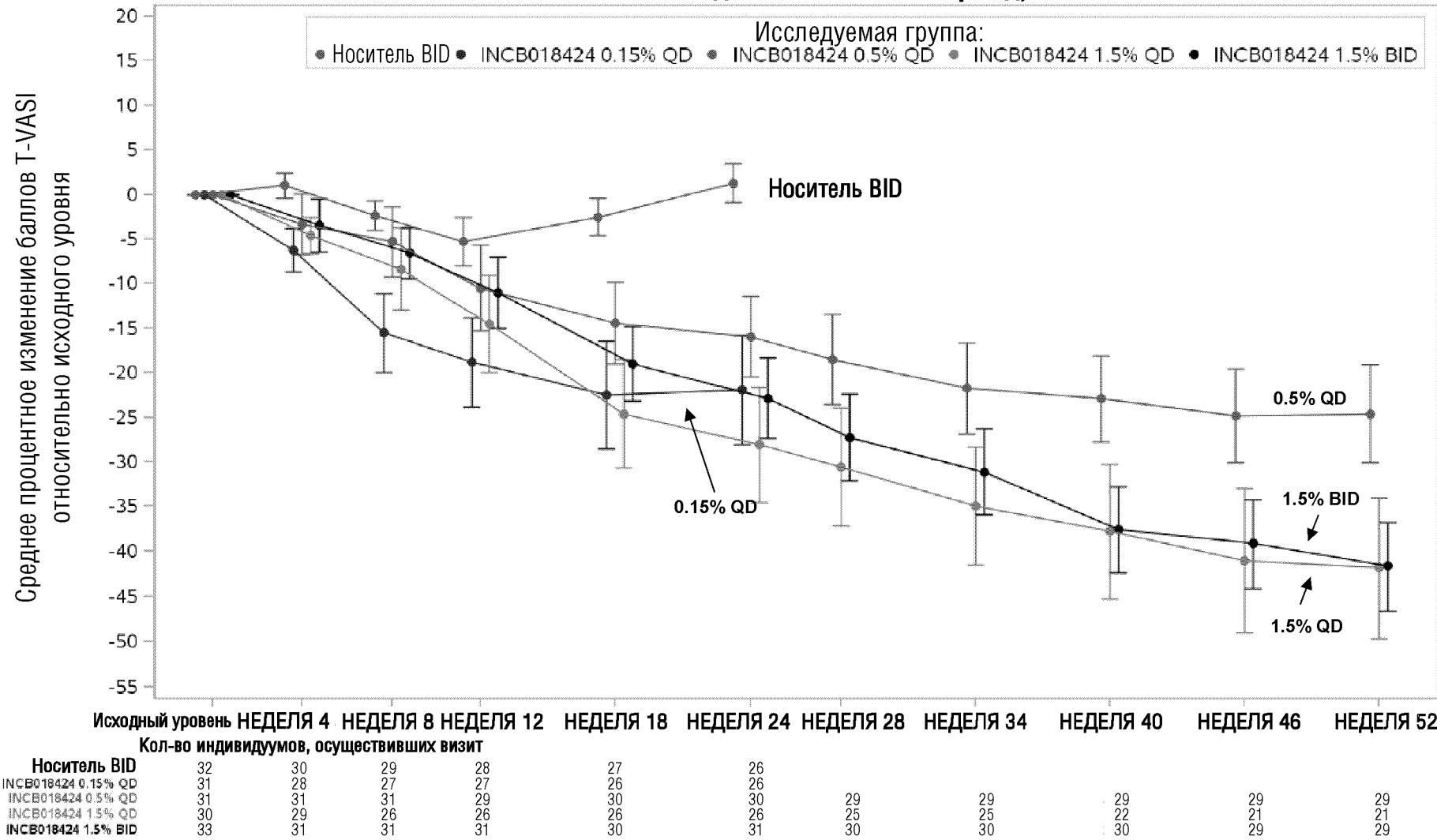
Среднее значение и стандартная ошибка изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



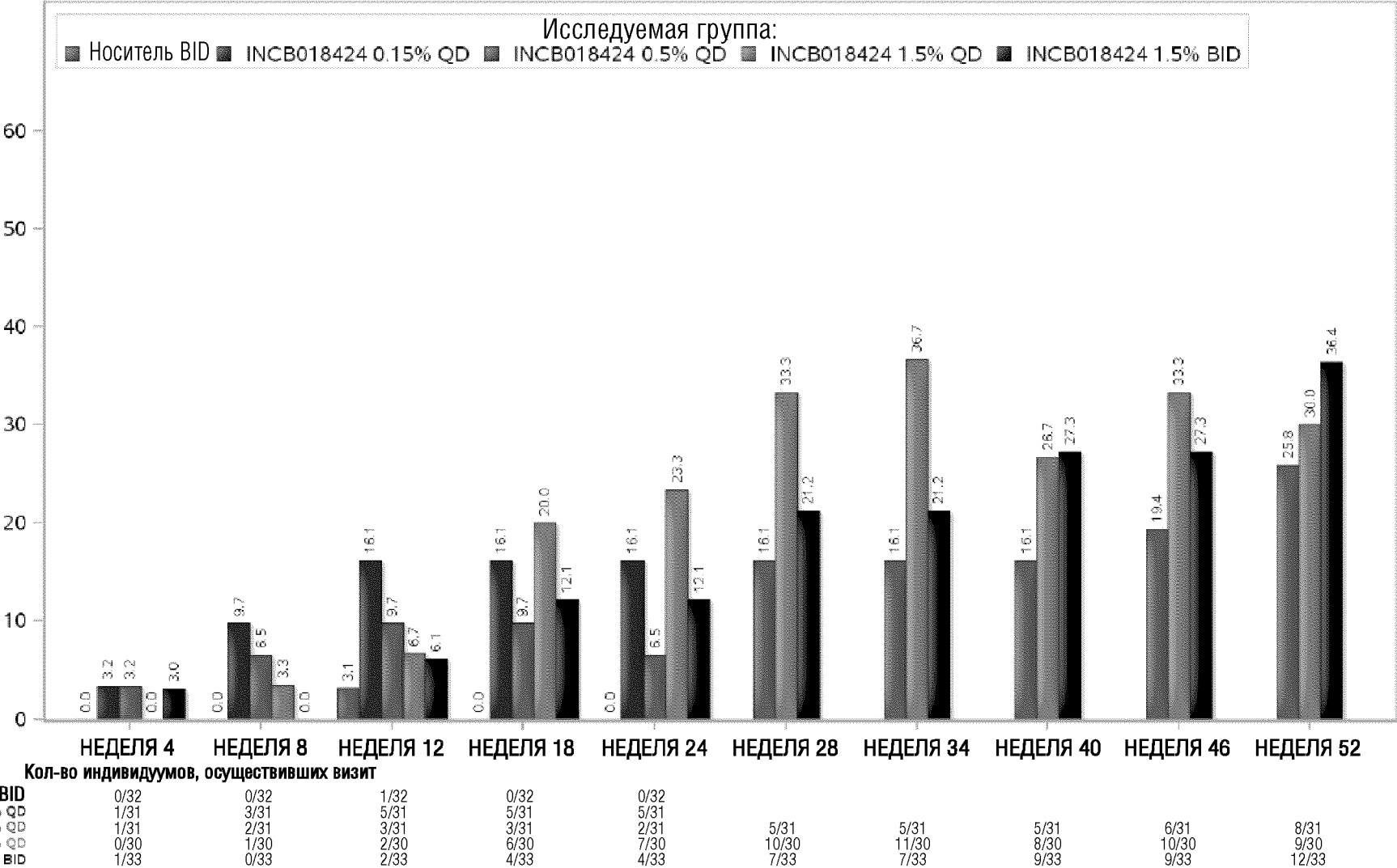
Среднее значение и стандартная ошибка процентного изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



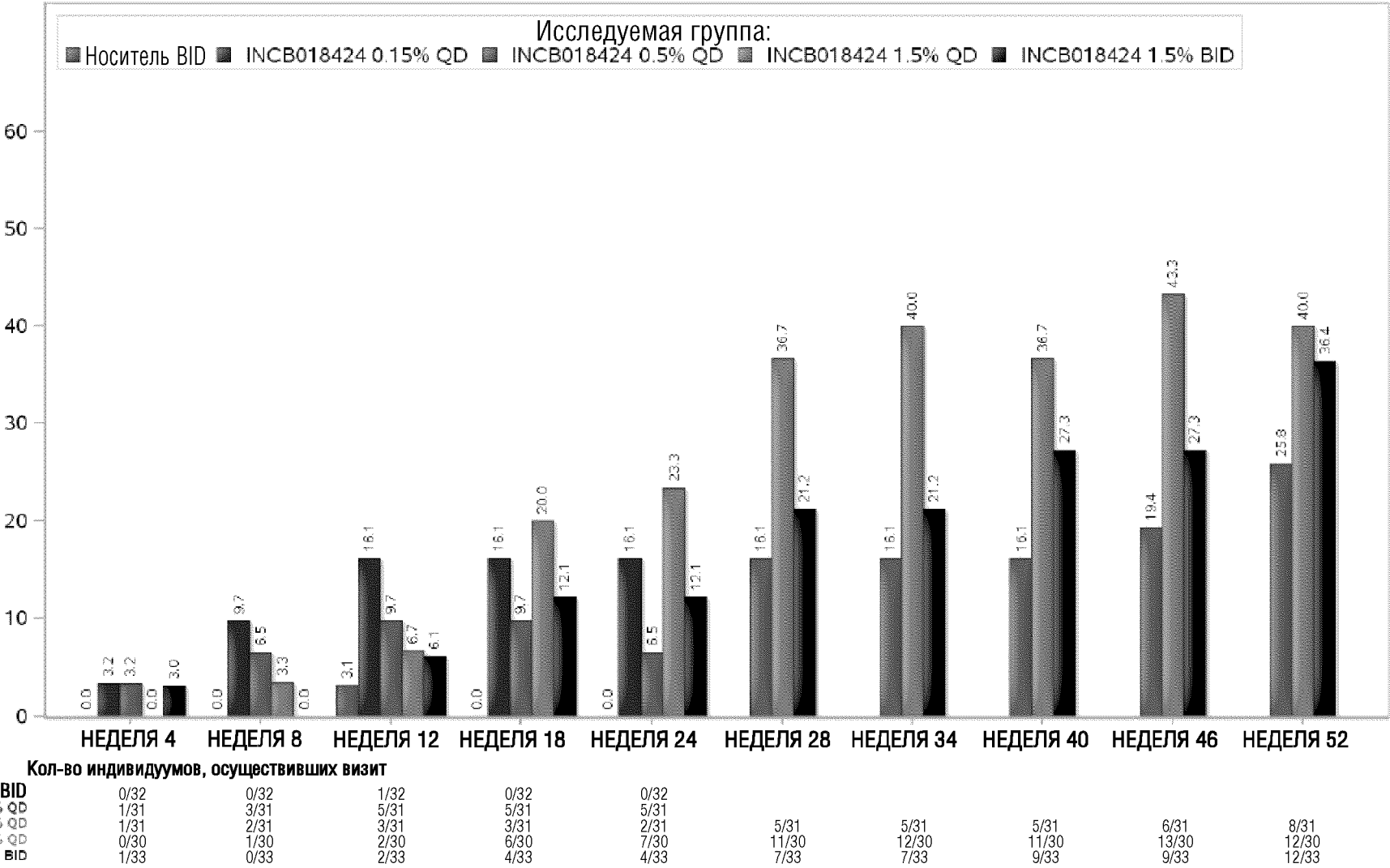
ФИГ.17

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASIS50, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)



ФИГ.18

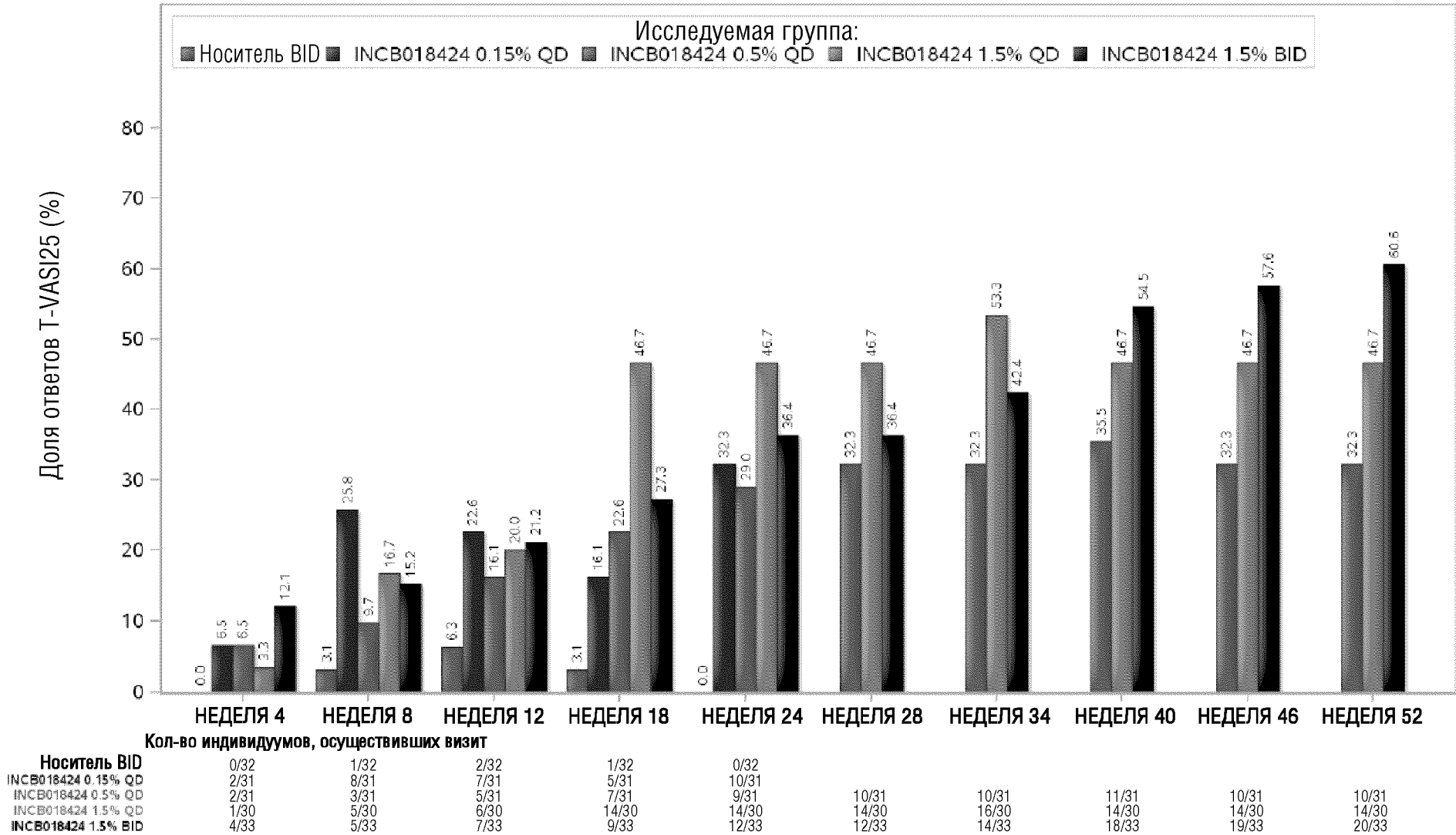
Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASi50, по визиту и исследуемой группе до недели 52 (LOCF) (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)



ФИГ.19

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASl25 по визиту и исследуемой группе до недели 52 (LOCF) (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)

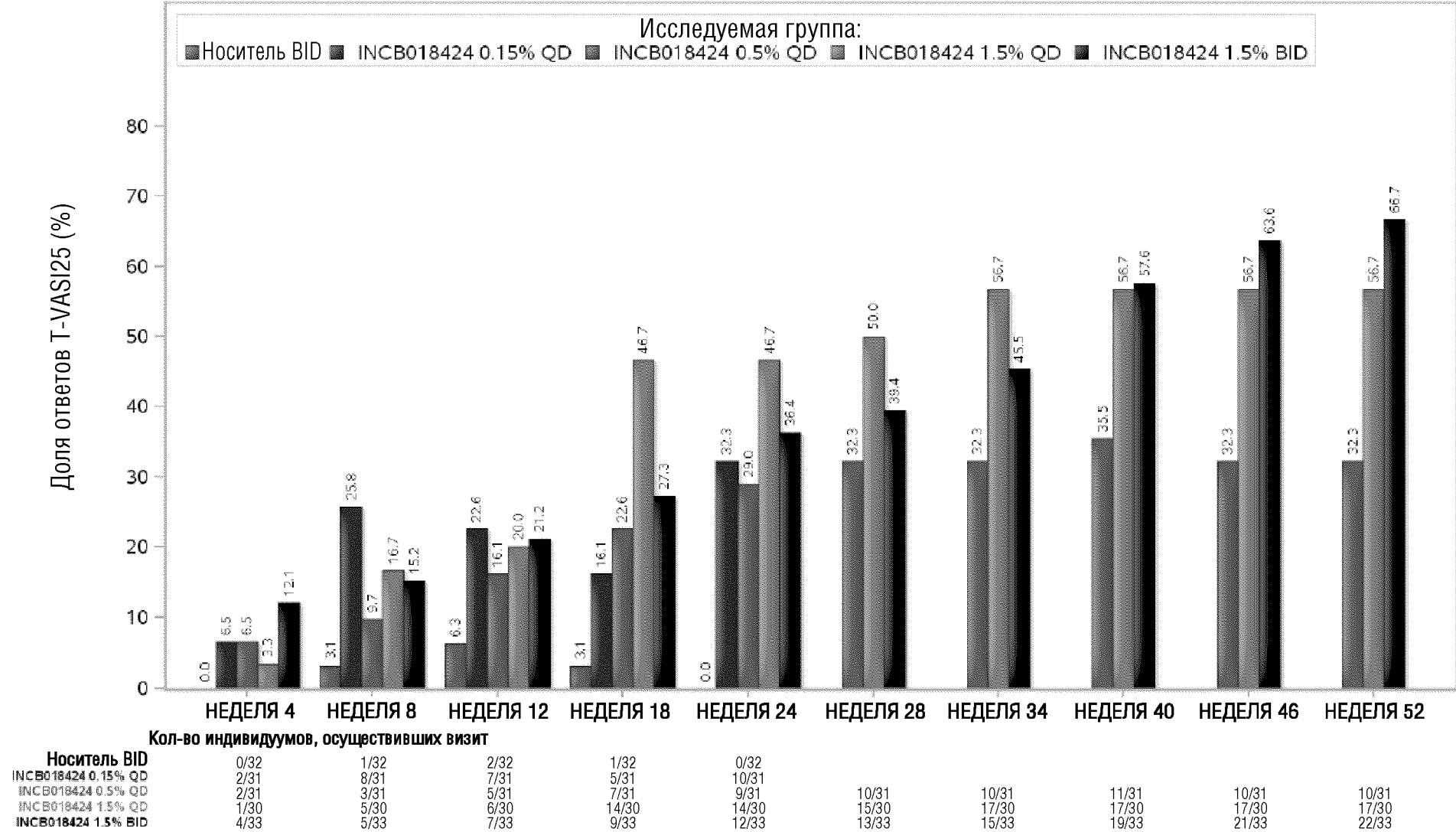
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



ФИГ.20

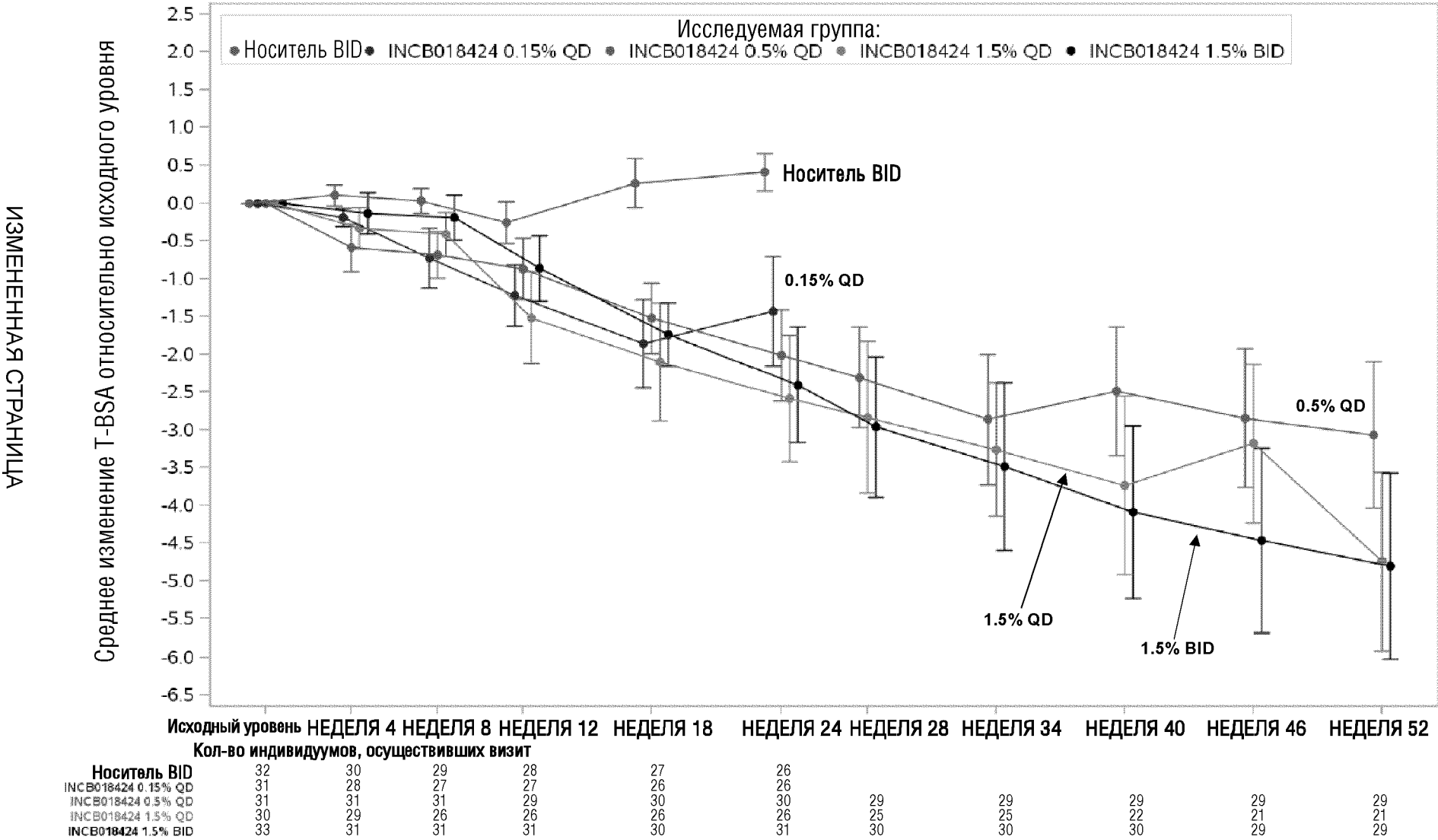
Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASl25, по визиту и исследуемой группе до недели 52 (LOCF) (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

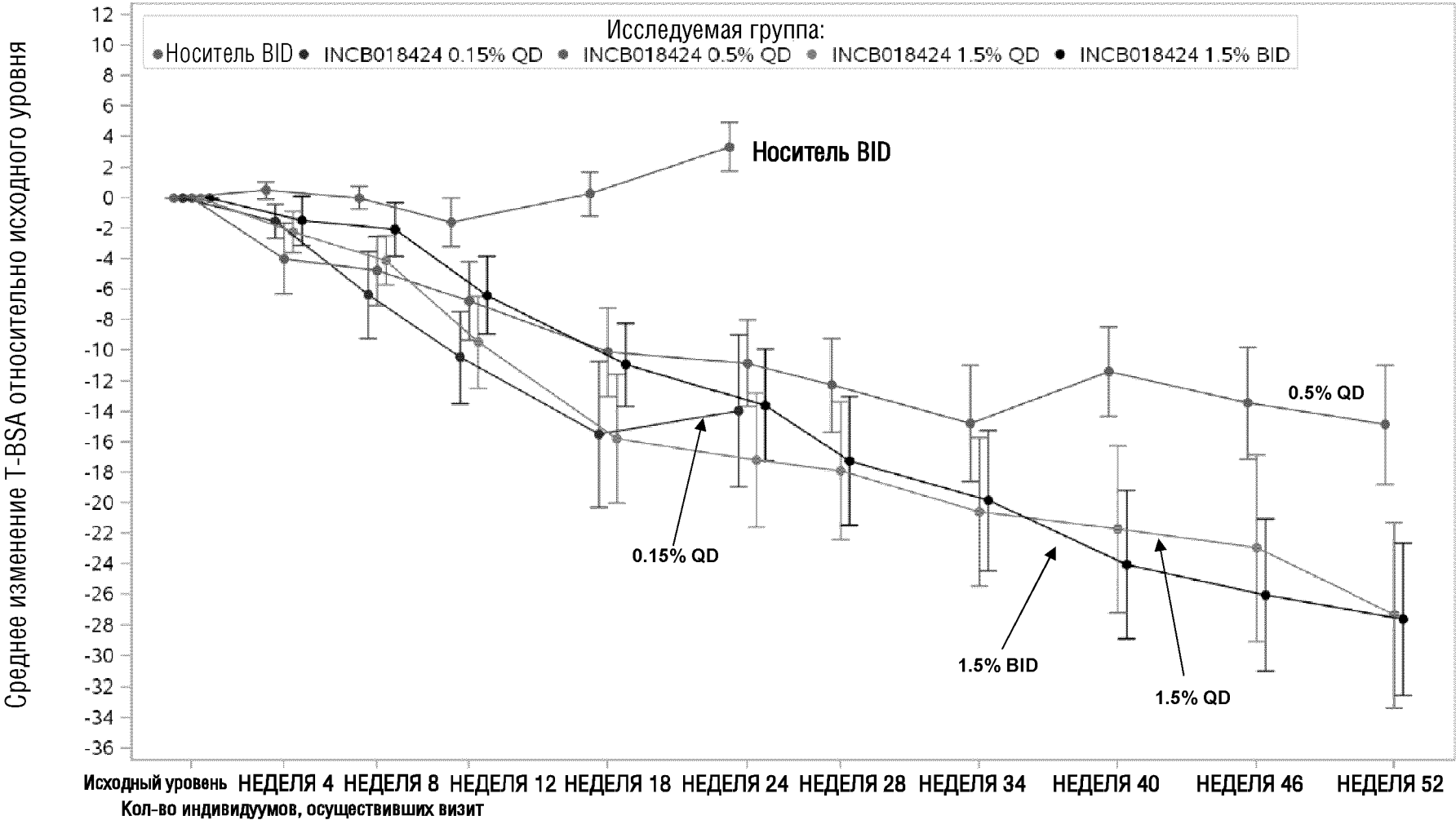


ФИГ.21

Среднее значение и стандартная ошибка изменения баллов T-BSA относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)



Среднее значение и стандартная ошибка изменения баллов T-BSA относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период)

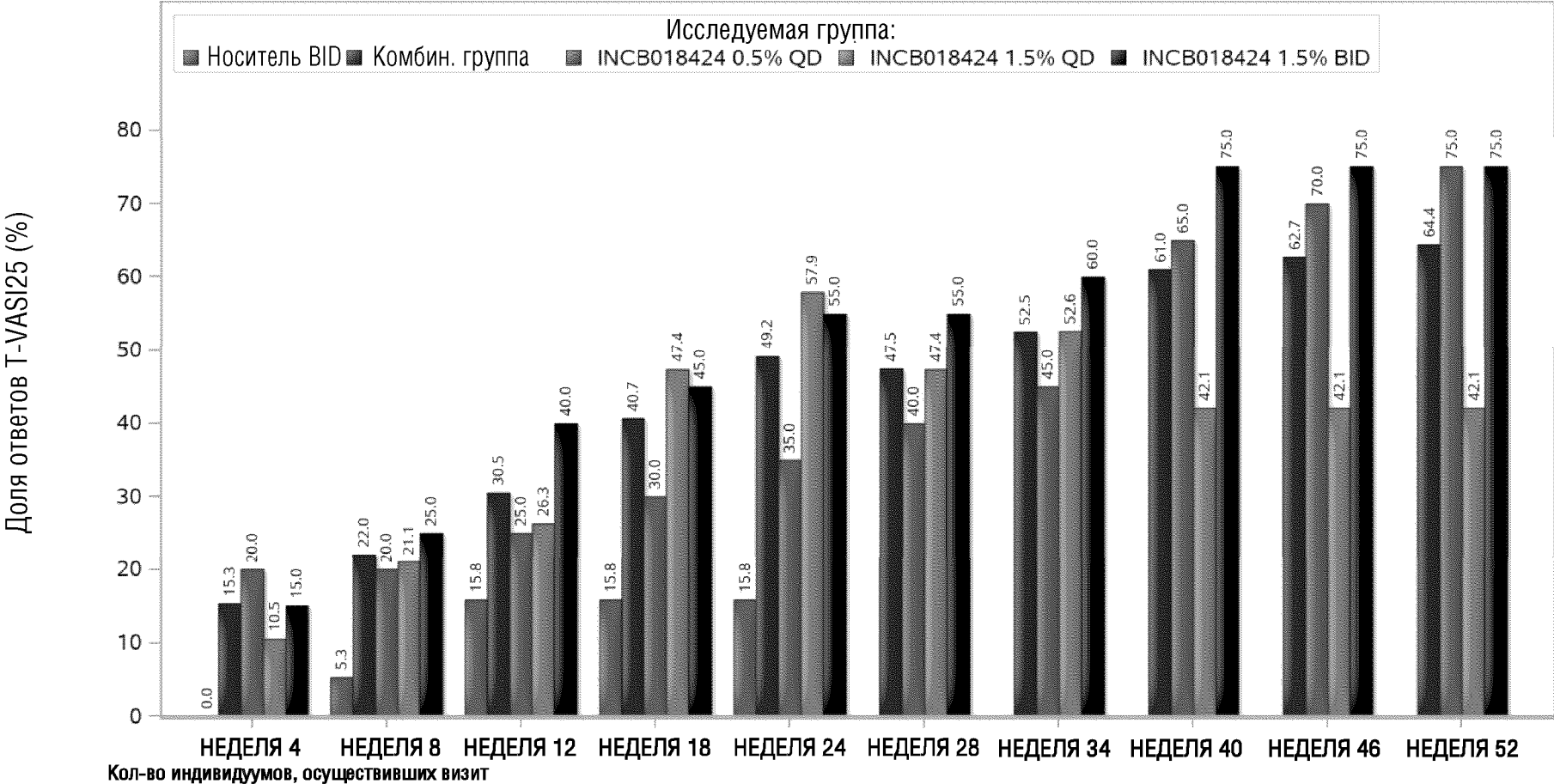


Носитель BID	32	30	29	28	27	26	26	29	29	29	29
INCB018424 0.15% QD	31	28	27	27	26	26	26	25	22	21	21
INCB018424 0.5% QD	31	31	31	29	30	30	29	29	29	29	29
INCB018424 1.5% QD	30	29	26	26	26	26	25	25	22	21	21
INCB018424 1.5% BID	33	31	31	31	30	31	30	30	30	29	29

ФИГ.23

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI25, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только голова и шея)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



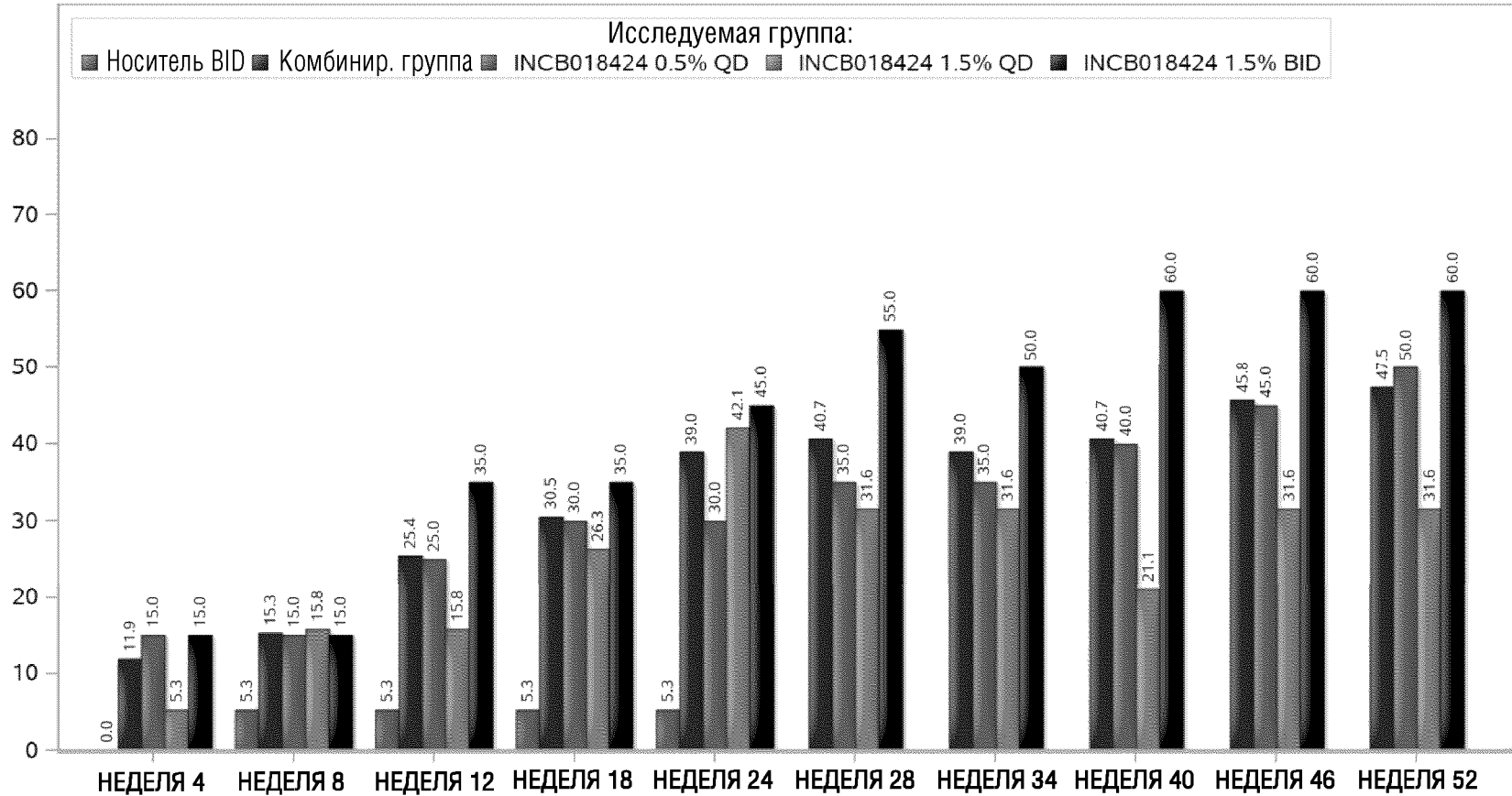
Кол-во индивидуумов, осуществивших визит										
Носитель BID	0/19	1/19	3/19	3/19	3/19					
Комбинированная группа	9/59	13/59	18/59	24/59	29/59	28/59	31/59	36/59	37/59	38/59
INCB018424 0.5% QD	4/20	4/20	5/20	6/20	7/20	8/20	9/20	13/20	14/20	15/20
INCB018424 1.5% QD	2/19	4/19	5/19	9/19	11/19	9/19	10/19	8/19	8/19	8/19
INCB018424 1.5% BID	3/20	5/20	8/20	9/20	11/20	11/20	12/20	15/20	15/20	15/20

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.24

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI50, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только голова и шея)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



24/64

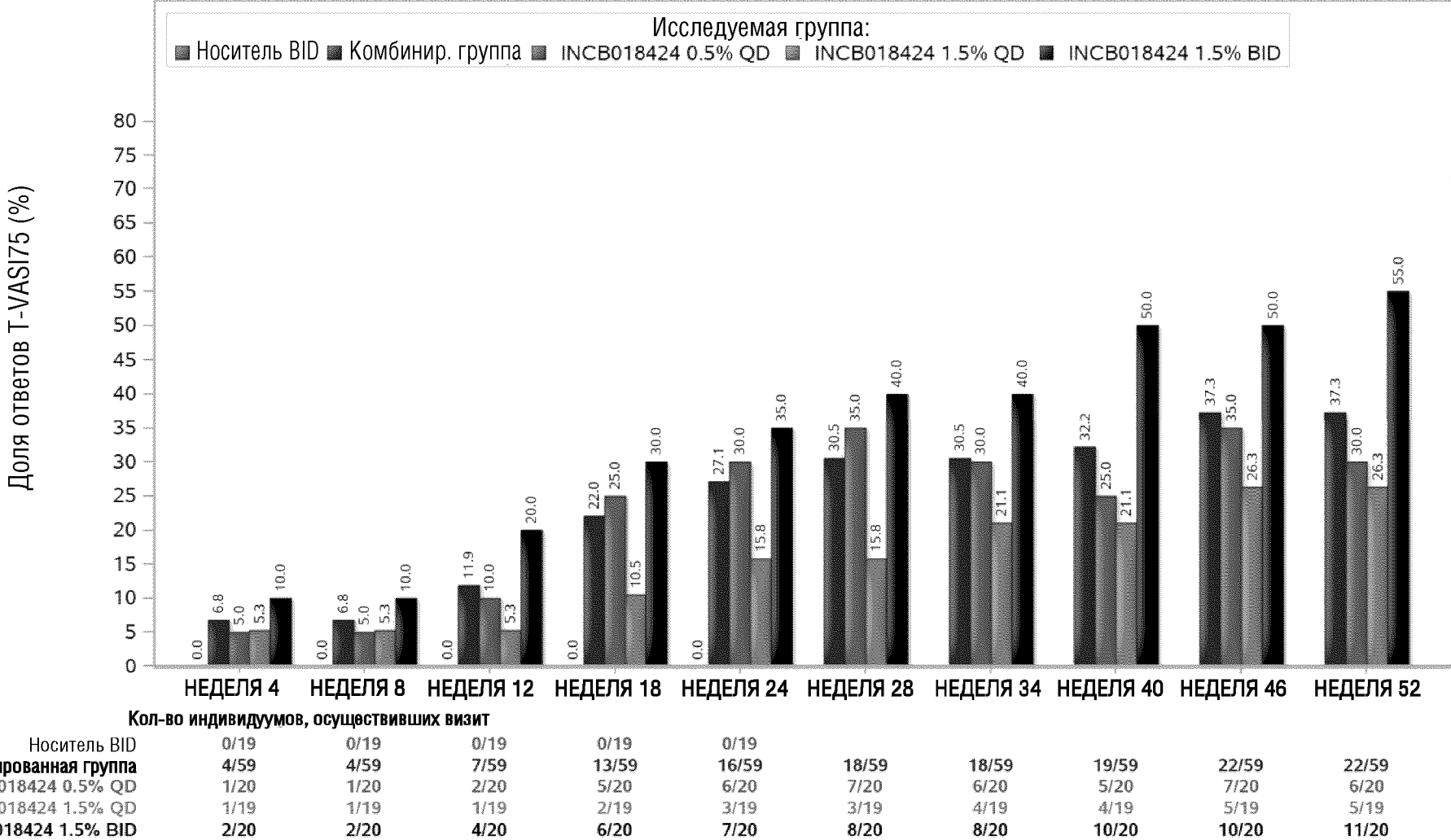
	НЕДЕЛЯ 4	НЕДЕЛЯ 8	НЕДЕЛЯ 12	НЕДЕЛЯ 18	НЕДЕЛЯ 24	НЕДЕЛЯ 28	НЕДЕЛЯ 34	НЕДЕЛЯ 40	НЕДЕЛЯ 46	НЕДЕЛЯ 52
Кол-во индивидуумов, осуществивших визит										
Носитель BID	0/19	1/19	1/19	1/19	1/19	24/59	23/59	24/59	27/59	28/59
Комбинированная группа	7/59	9/59	15/59	18/59	23/59	7/20	7/20	8/20	9/20	10/20
INCB018424 0.5% QD	3/20	3/20	5/20	6/20	6/20	6/19	6/19	4/19	6/19	6/19
INCB018424 1.5% QD	1/19	3/19	3/19	5/19	8/19	6/19	6/19	4/19	6/19	6/19
INCB018424 1.5% BID	3/20	3/20	7/20	7/20	9/20	11/20	10/20	12/20	12/20	12/20

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.25

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI75, по визиту и исследуемой группе до недели 52 (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только голова и шея)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

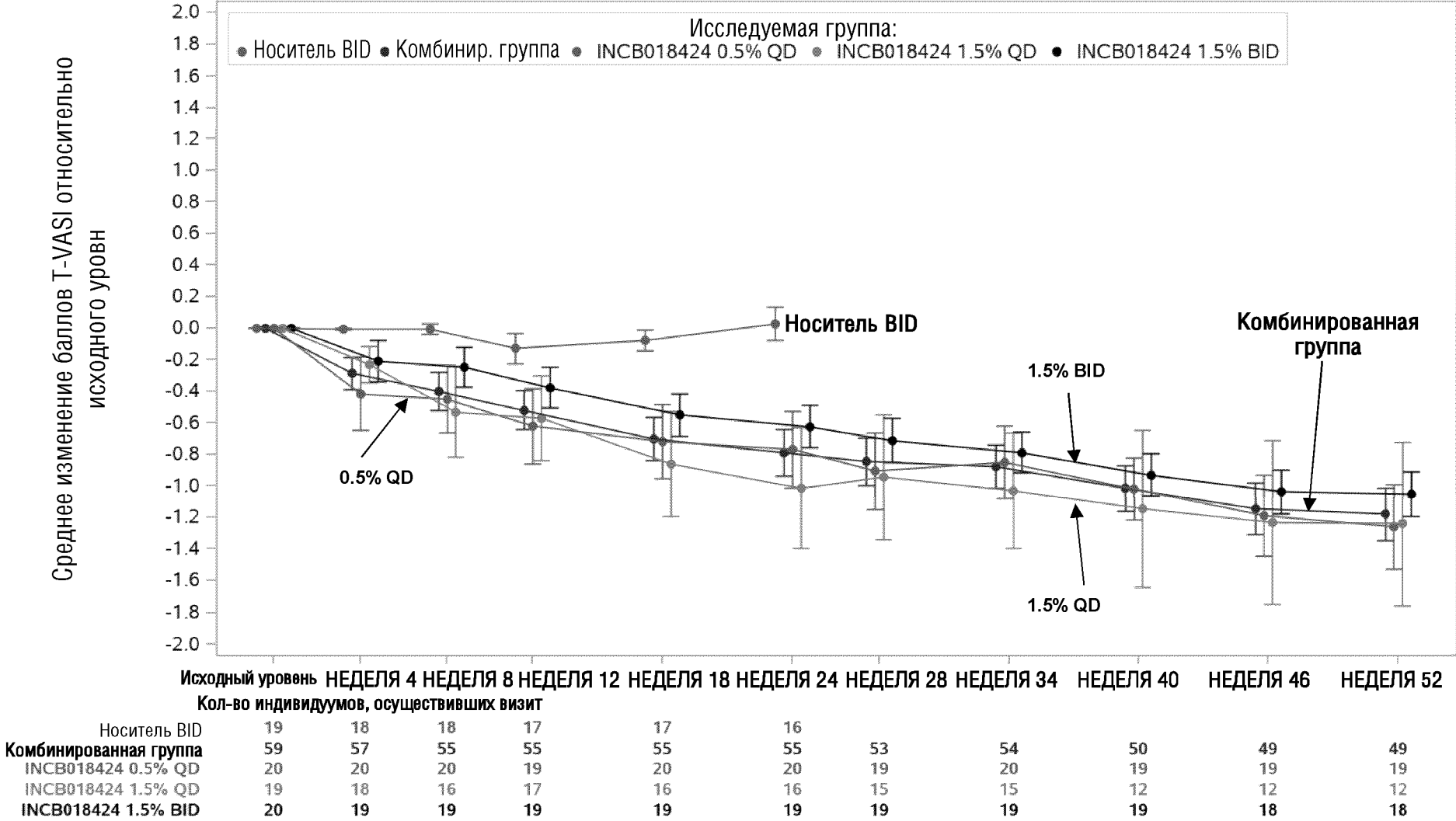


Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.26

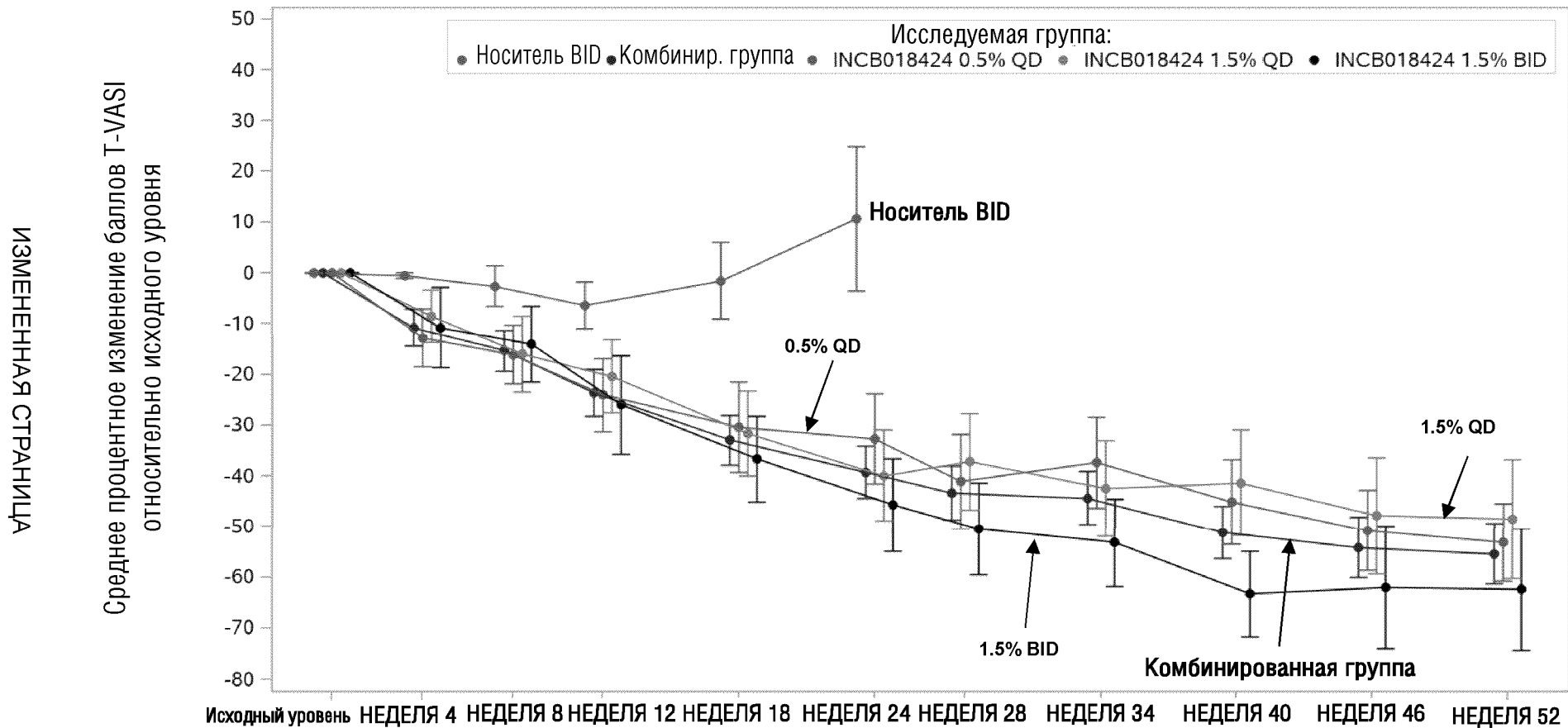
Среднее значение и стандартная ошибка изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только голова и шея)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

Среднее значение и стандартная ошибка процентного изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только голова и шея)



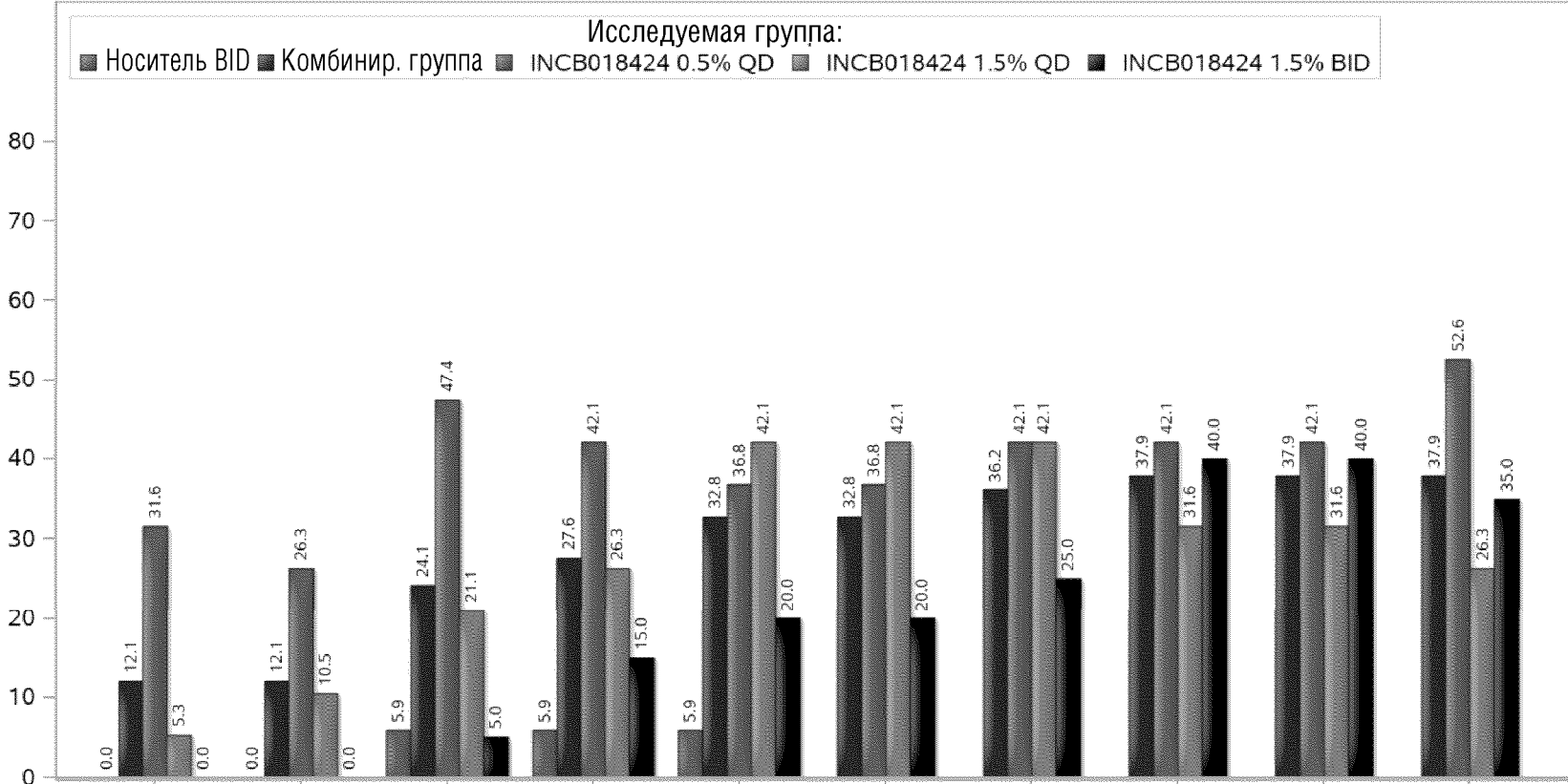
Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.28

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI25, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только кисти рук)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

Доля ответов T-VASI25 (%)



28/64

НЕДЕЛЯ 4 НЕДЕЛЯ 8 НЕДЕЛЯ 12 НЕДЕЛЯ 18 НЕДЕЛЯ 24 НЕДЕЛЯ 28 НЕДЕЛЯ 34 НЕДЕЛЯ 40 НЕДЕЛЯ 46 НЕДЕЛЯ 52
Кол-во индивидуумов, осуществивших визит

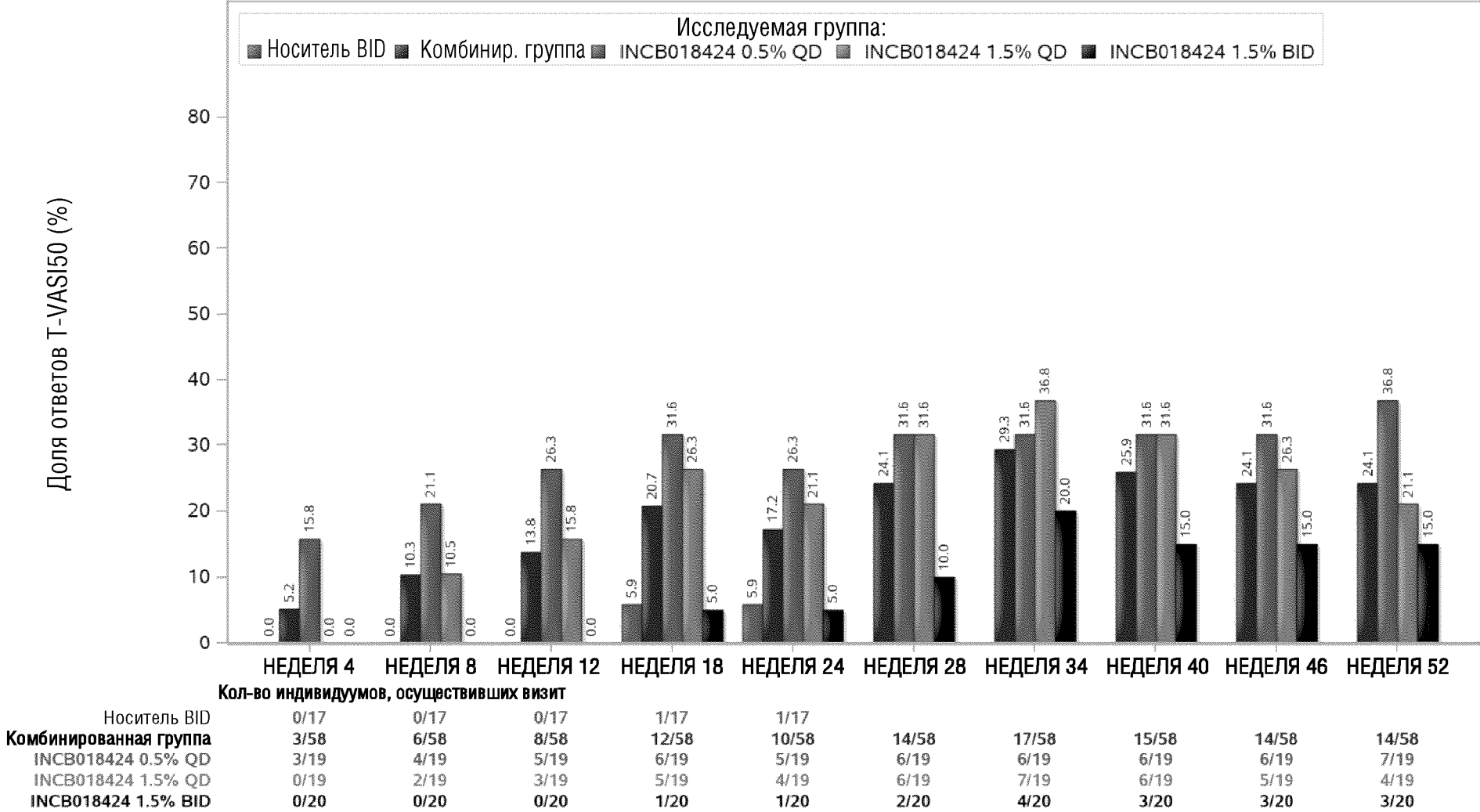
Носитель BID	0/17	0/17	1/17	1/17	1/17	19/58	21/58	22/58	22/58	22/58
Комбинированная группа	7/58	7/58	14/58	16/58	19/58	19/58	21/58	22/58	22/58	22/58
INCB018424 0.5% QD	6/19	5/19	9/19	8/19	7/19	7/19	8/19	8/19	8/19	10/19
INCB018424 1.5% QD	1/19	2/19	4/19	5/19	8/19	8/19	8/19	6/19	6/19	5/19
INCB018424 1.5% BID	0/20	0/20	1/20	3/20	4/20	4/20	5/20	8/20	8/20	7/20

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.29

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI50, по визиту и исследуемой группе до недели 52 (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только кисти рук)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



29/64

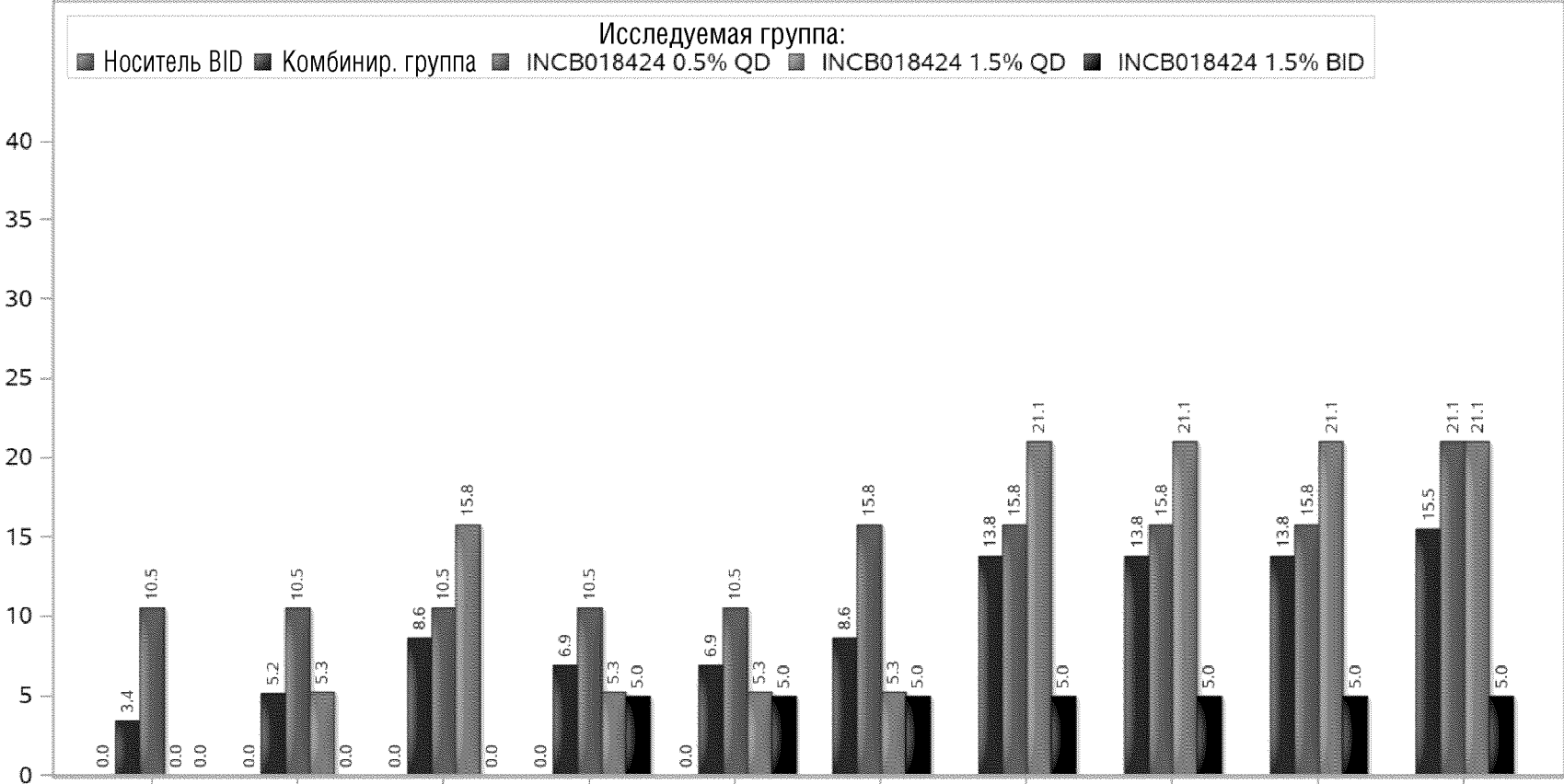
Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.30

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI75, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только кисти рук)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

Доля ответов T-VASI75 (%)



30/64

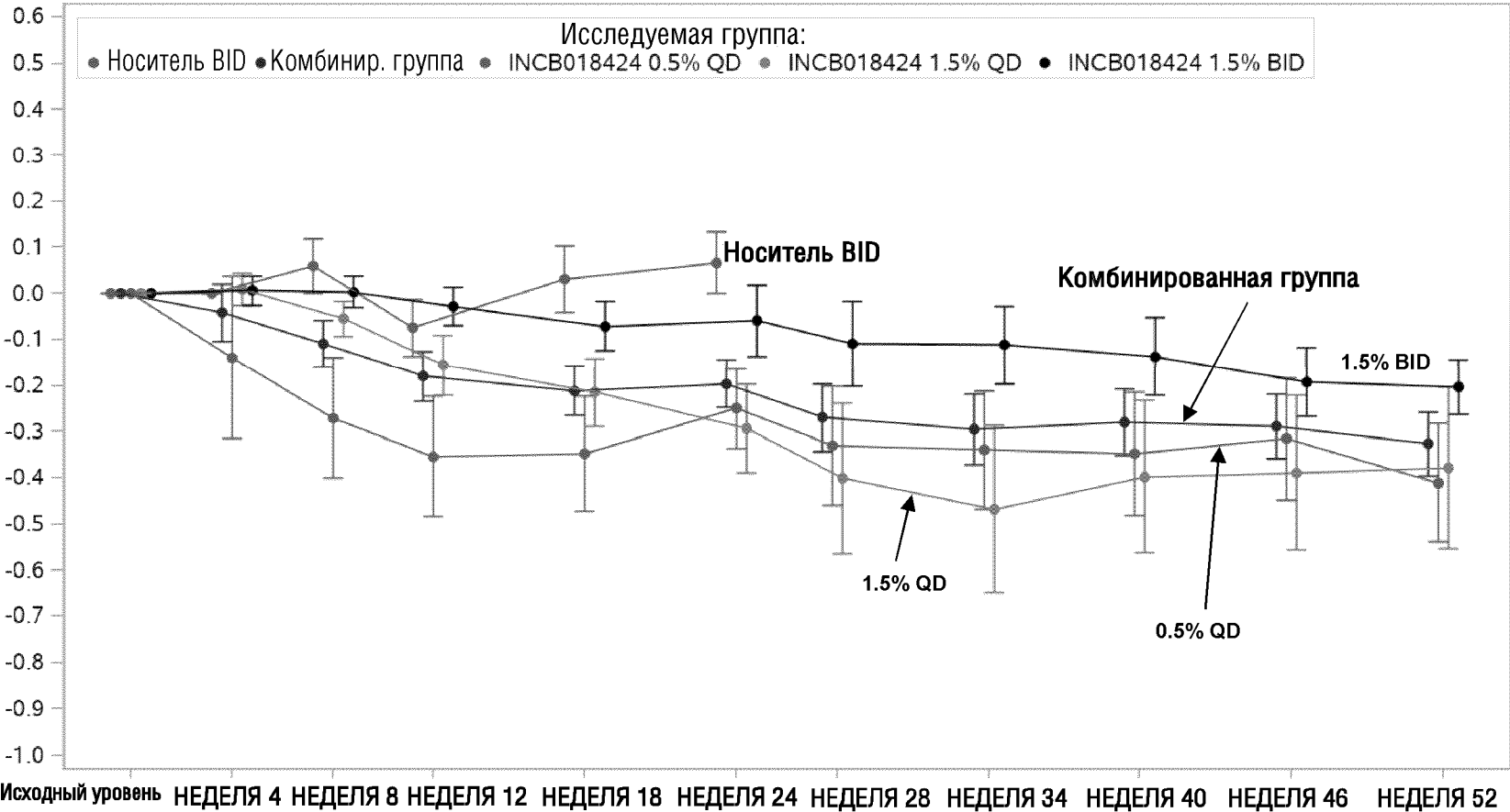
Кол-во индивидуумов, осуществивших визит

Носитель BID	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17	5/58	8/58	8/58	8/58	9/58
Комбинированная группа	2/58	3/58	5/58	4/58	4/58	5/58	8/58	8/58	8/58	9/58
INCB018424 0.5% QD	2/19	2/19	2/19	2/19	2/19	3/19	3/19	3/19	3/19	4/19
INCB018424 1.5% QD	0/19	1/19	3/19	1/19	1/19	1/19	4/19	4/19	4/19	4/19
INCB018424 1.5% BID	0/20	0/20	0/20	1/20	1/20	1/20	1/20	1/20	1/20	1/20

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.31

Среднее значение и стандартная ошибка изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только кисти рук)



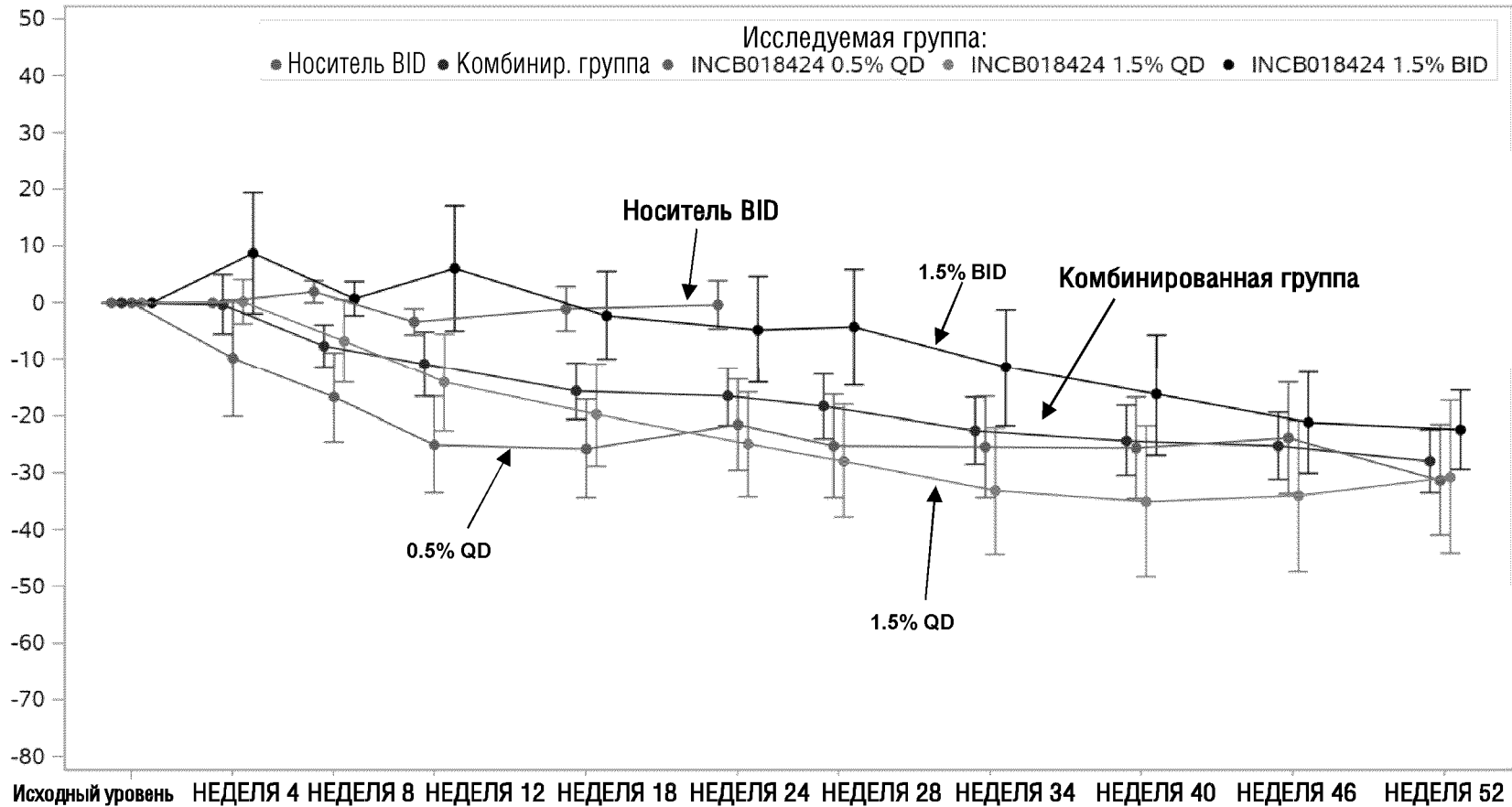
	Кол-во индивидуумов, осуществивших визит										
Носитель BID	17	17	17	16	16	15	52	53	50	49	49
Комбинированная группа	58	56	54	55	54	54	52	53	50	49	49
INCB018424 0.5% QD	19	19	19	19	19	19	18	19	19	19	19
INCB018424 1.5% QD	19	18	16	17	16	16	15	15	12	12	12
INCB018424 1.5% BID	20	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.32

Среднее значение и стандартная ошибка изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только кисти рук)

Среднее процентное изменение баллов T-VASI относительно исходного уровня



Кол-во индивидуумов, осуществивших визит

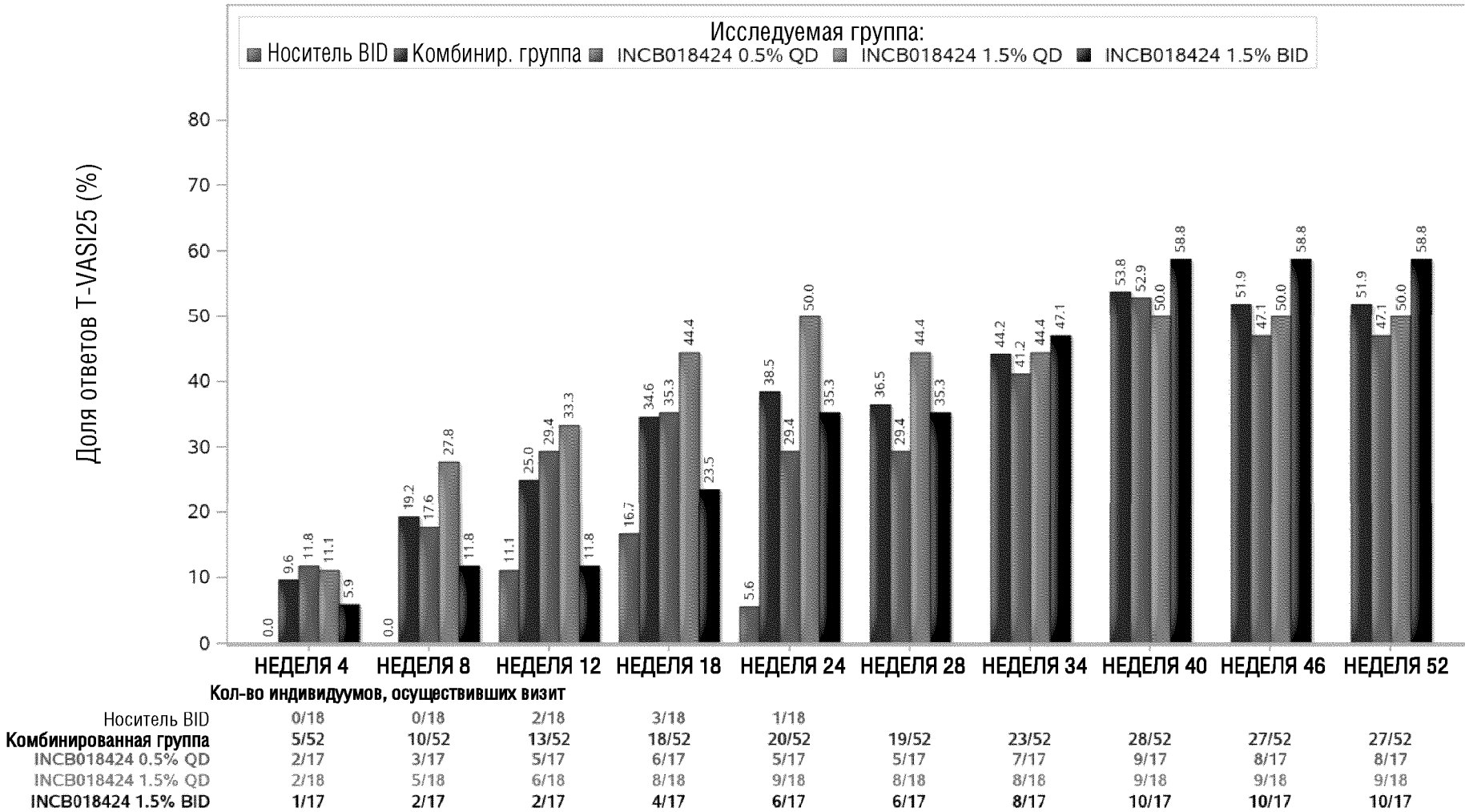
Носитель BID	17	17	17	16	16	15	52	53	50	49	49
Комбинированная группа	58	56	54	55	54	54	52	53	50	49	49
INCB018424 0.5% QD	19	19	19	19	19	19	18	19	19	19	19
INCB018424 1.5% QD	19	18	16	17	16	16	15	15	12	12	12
INCB018424 1.5% BID	20	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.33

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI25, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только верхние конечности)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

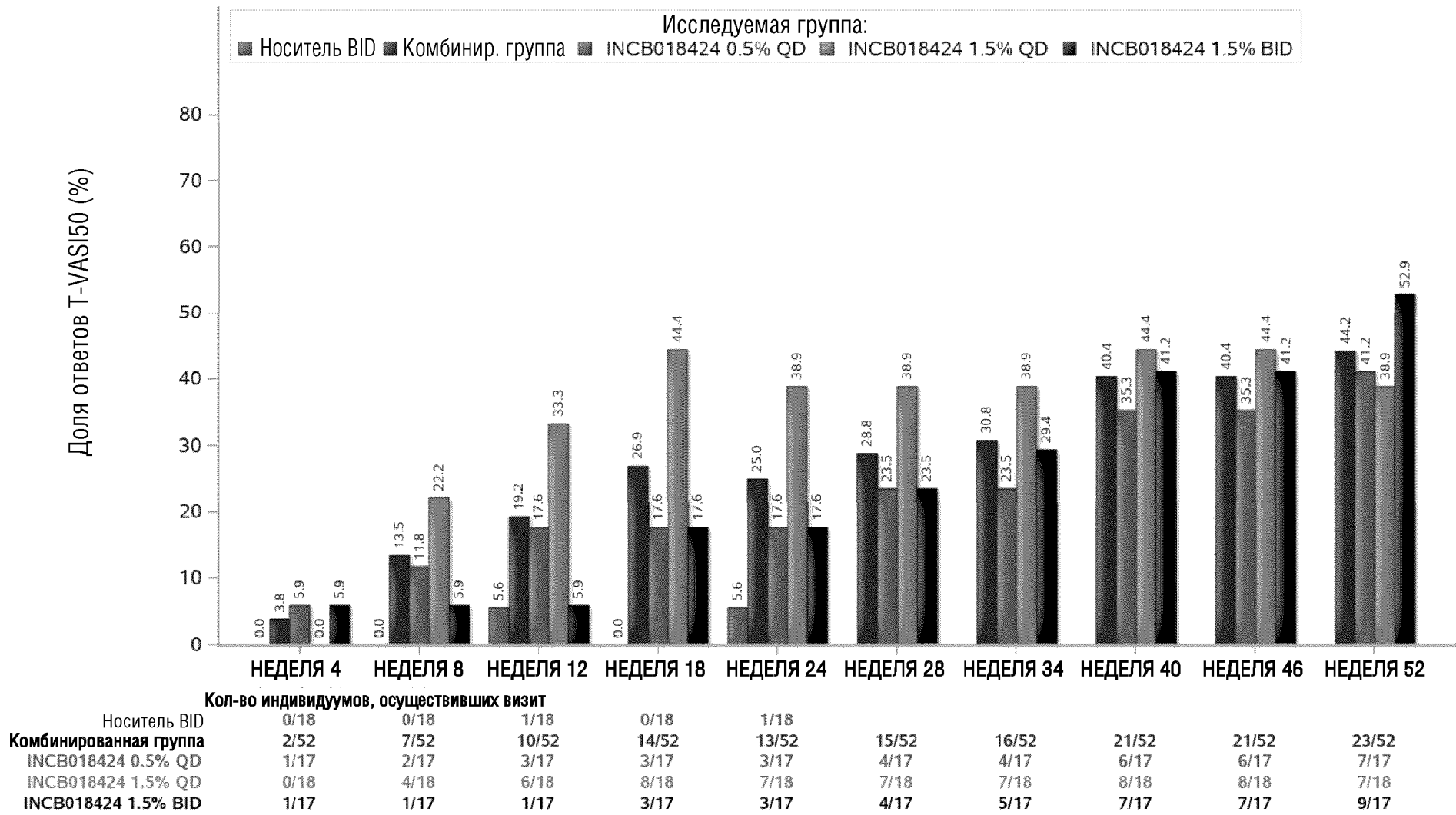


33/64

Аббревиатура: T-VASl = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI50, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только верхние конечности)

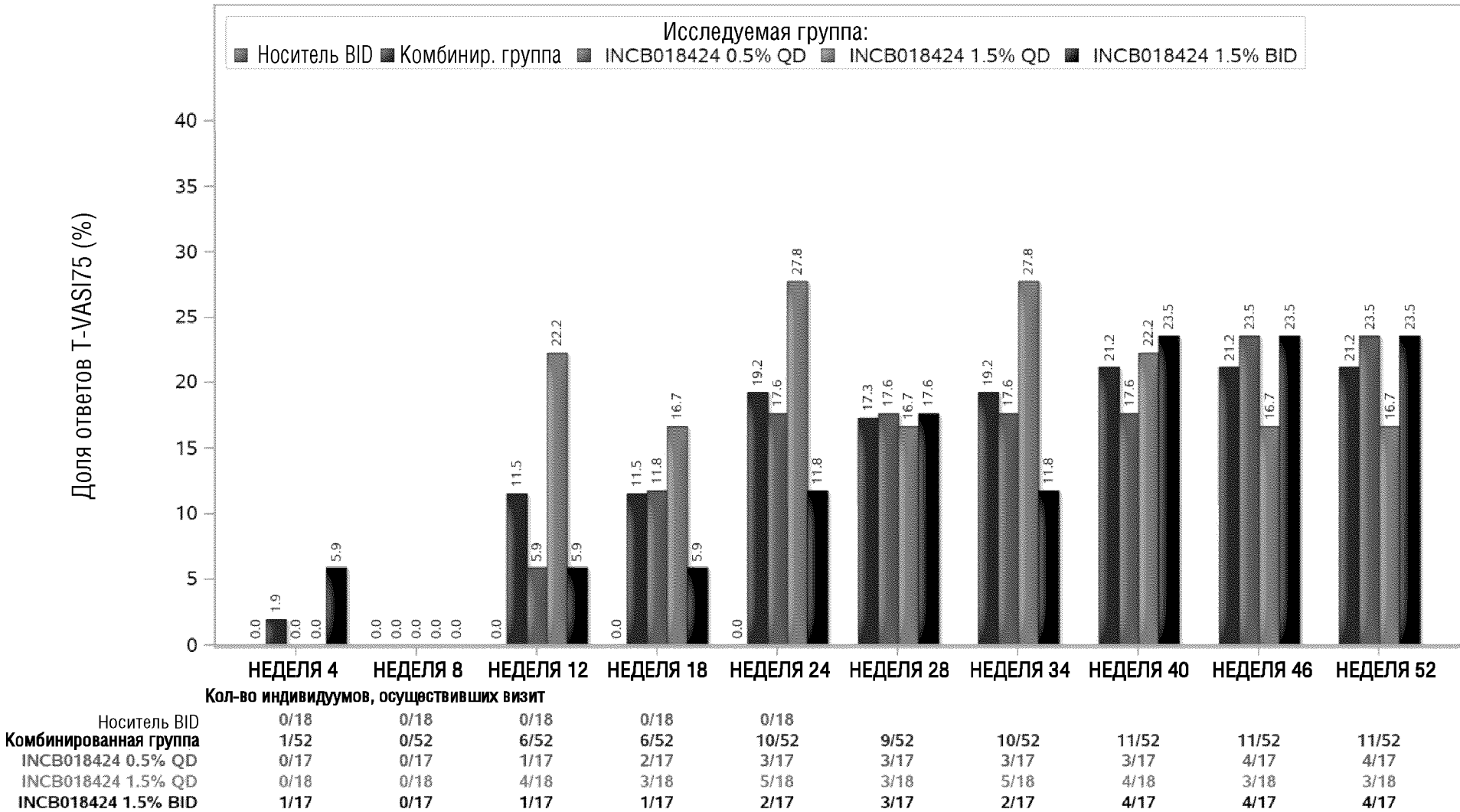
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.35 Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI75, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только верхние конечности)

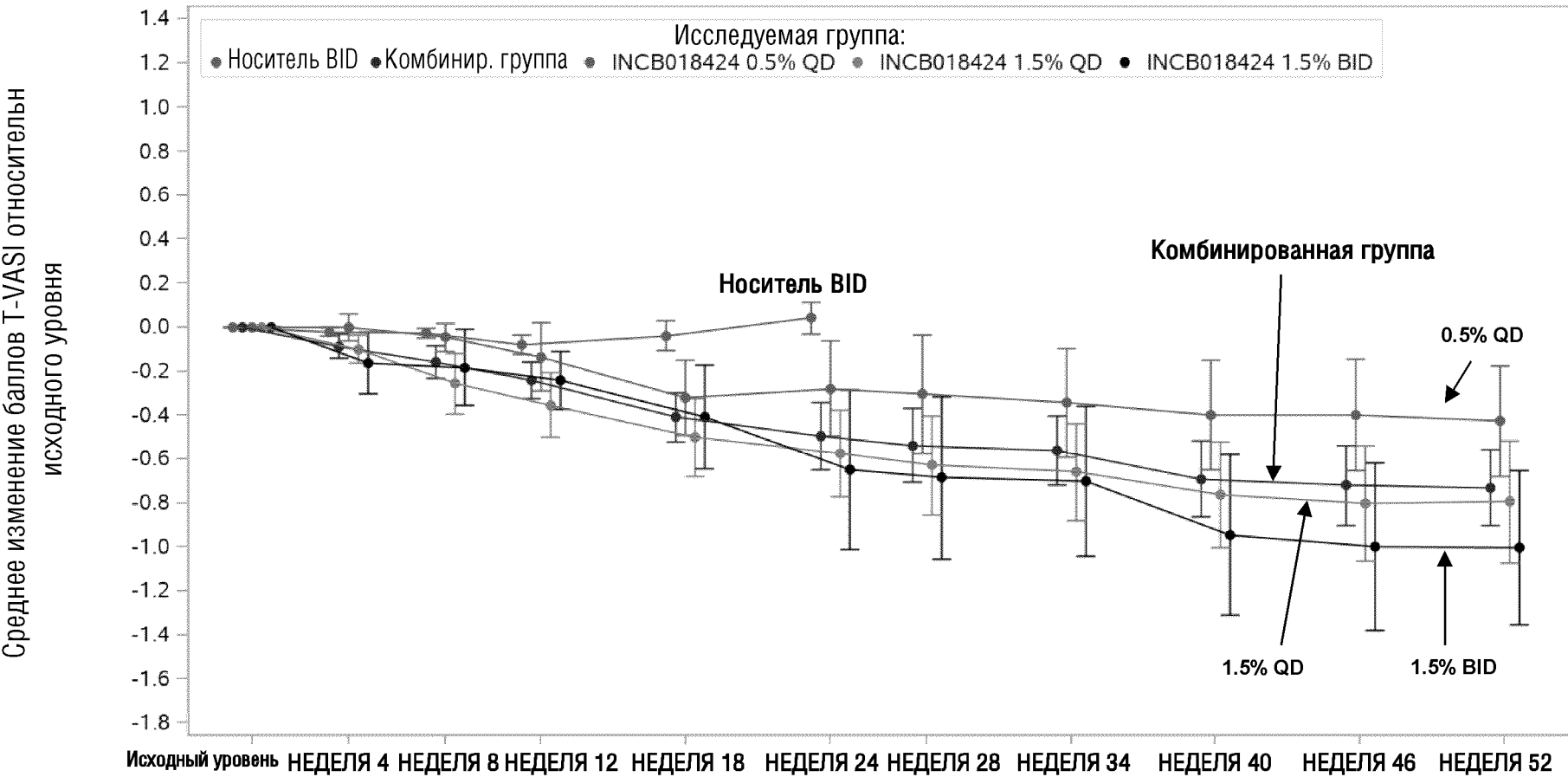
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

Среднее значение и стандартная ошибка изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только верхние конечности)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



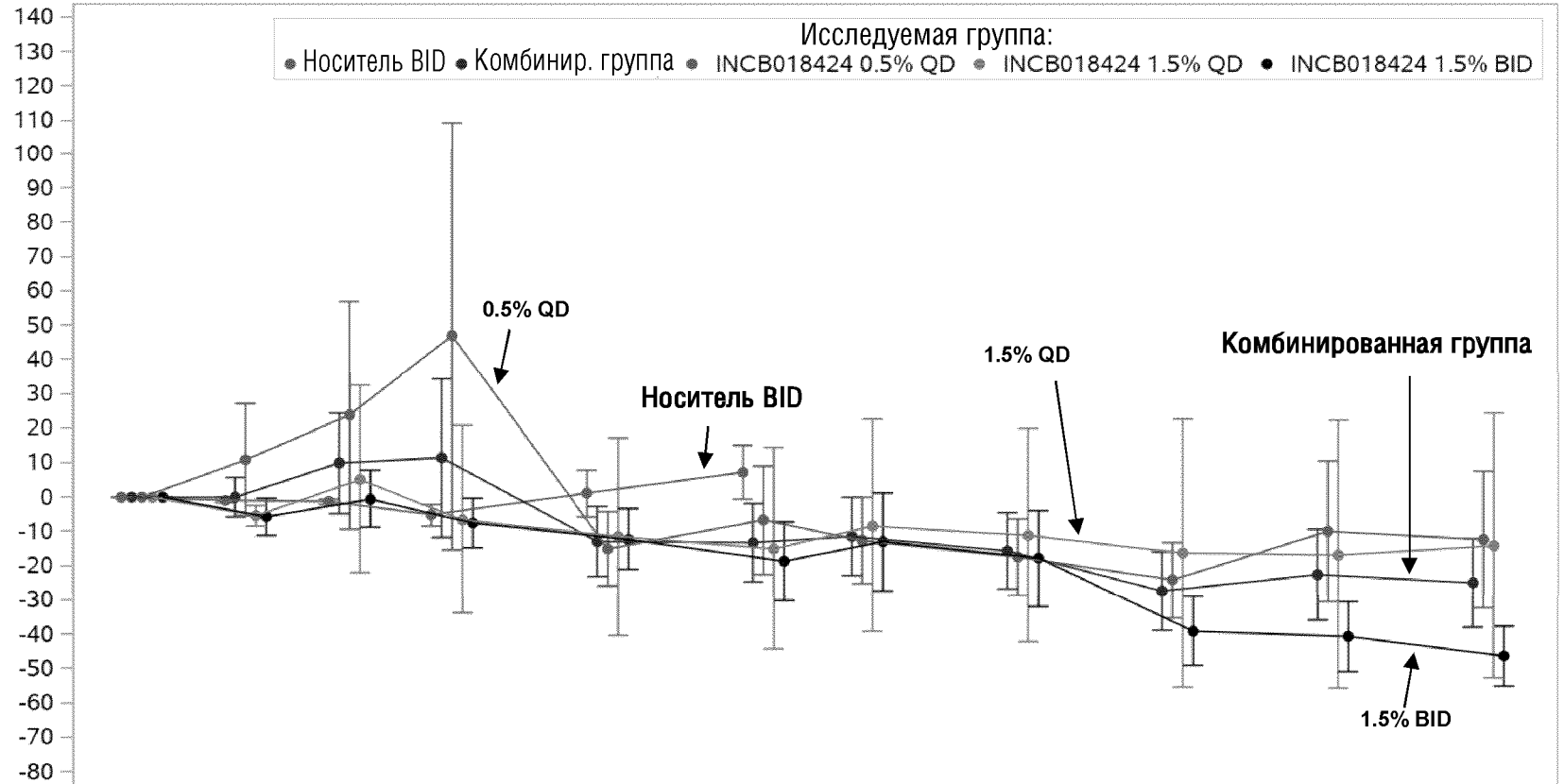
Кол-во индивидуумов, осуществивших визит											
Носитель BID	18	18	18	17	17	16	47	48	45	45	45
Комбинированная группа	52	51	49	50	49	49	47	48	45	45	45
INCB018424 0.5% QD	17	17	17	17	17	17	16	17	17	17	17
INCB018424 1.5% QD	18	18	16	17	16	16	15	15	12	12	12
INCB018424 1.5% BID	17	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

Среднее значение и стандартная ошибка процентного изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только верхние конечности)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

Среднее процентное изменение баллов T-VASI относительно исходного уровня



Исходный уровень НЕДЕЛЯ 4 НЕДЕЛЯ 8 НЕДЕЛЯ 12 НЕДЕЛЯ 18 НЕДЕЛЯ 24 НЕДЕЛЯ 28 НЕДЕЛЯ 34 НЕДЕЛЯ 40 НЕДЕЛЯ 46 НЕДЕЛЯ 52

Кол-во индивидуумов, осуществивших визит

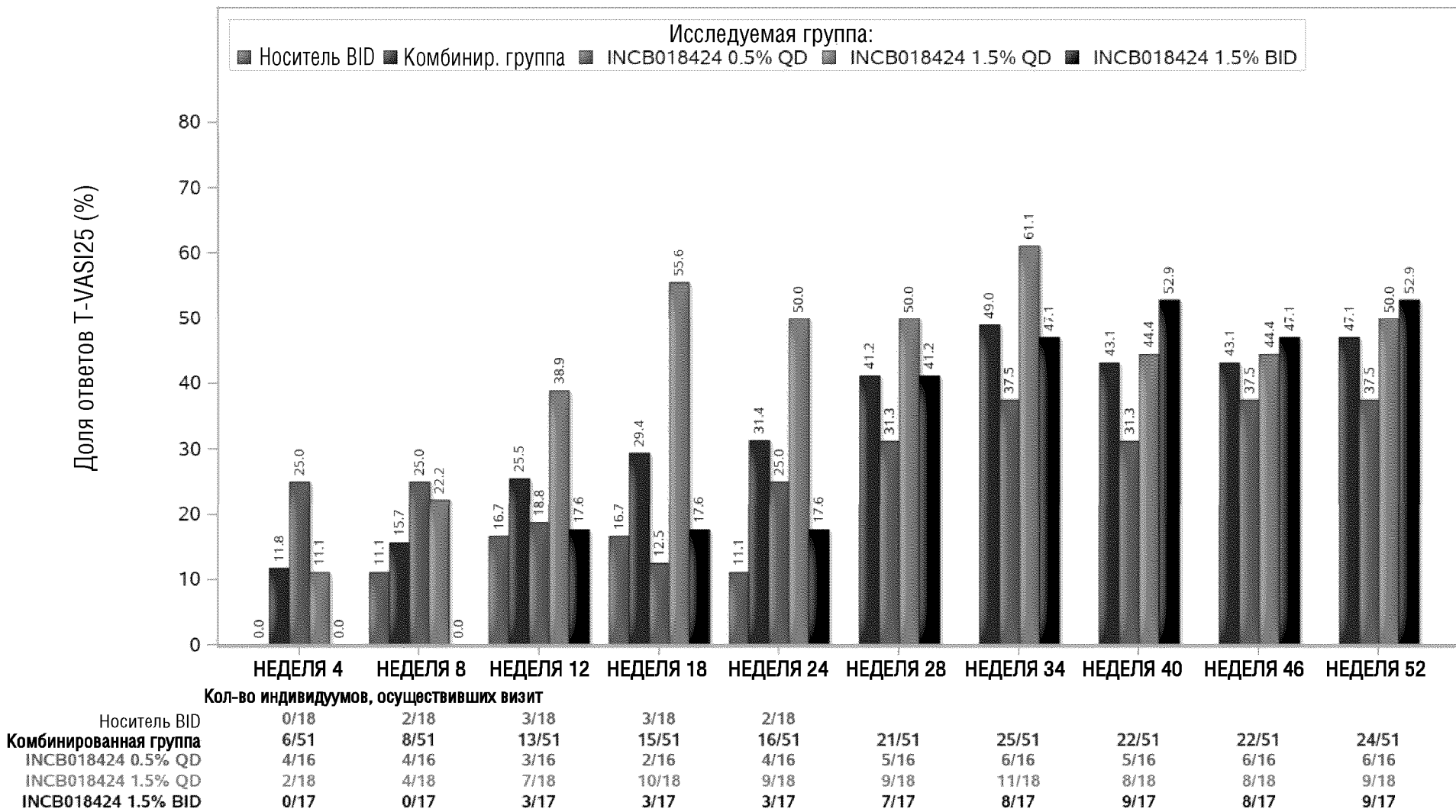
Носитель BID	18	18	18	17	17	16	47	48	45	45	45
Комбинированная группа	52	51	49	50	49	49	47	48	45	45	45
INCB018424 0.5% QD	17	17	17	17	17	17	16	17	17	17	17
INCB018424 1.5% QD	18	18	16	17	16	16	15	15	12	12	12
INCB018424 1.5% BID	17	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.38

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI25, по визиту и исследуемой группе до недели 52 (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только туловище)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

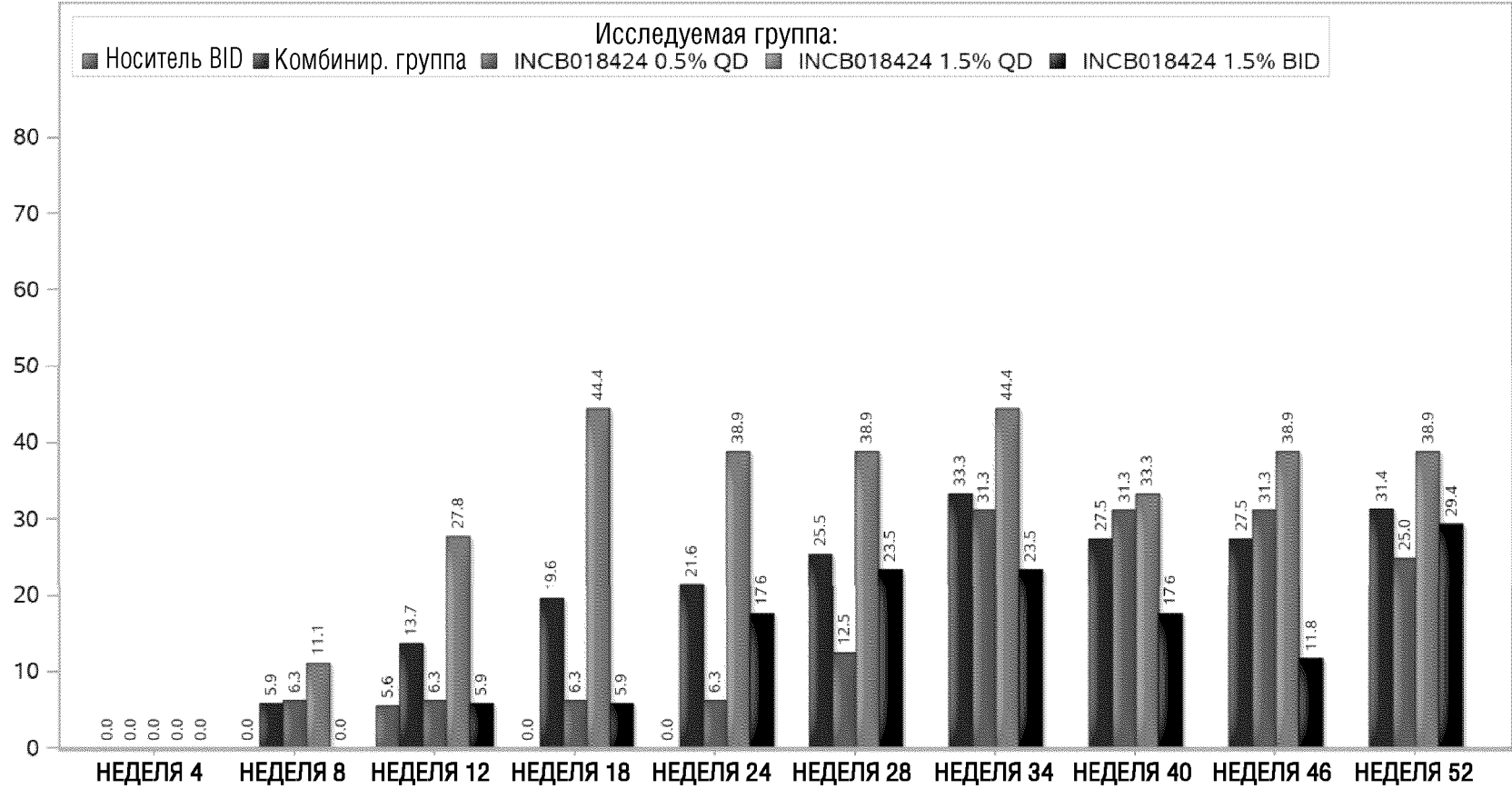


38/64

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI50, по визиту и исследуемой группе до недели 52 (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только туловище)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



Кол-во индивидуумов, осуществивших визит										
Носитель BID	0/18	0/18	1/18	0/18	0/18					
Комбинированная группа	0/51	3/51	7/51	10/51	11/51	13/51	17/51	14/51	14/51	16/51
INCB018424 0.5% QD	0/16	1/16	1/16	1/16	1/16	2/16	5/16	5/16	5/16	4/16
INCB018424 1.5% QD	0/18	2/18	5/18	8/18	7/18	7/18	8/18	6/18	7/18	7/18
INCB018424 1.5% BID	0/17	0/17	1/17	1/17	3/17	4/17	4/17	3/17	2/17	5/17

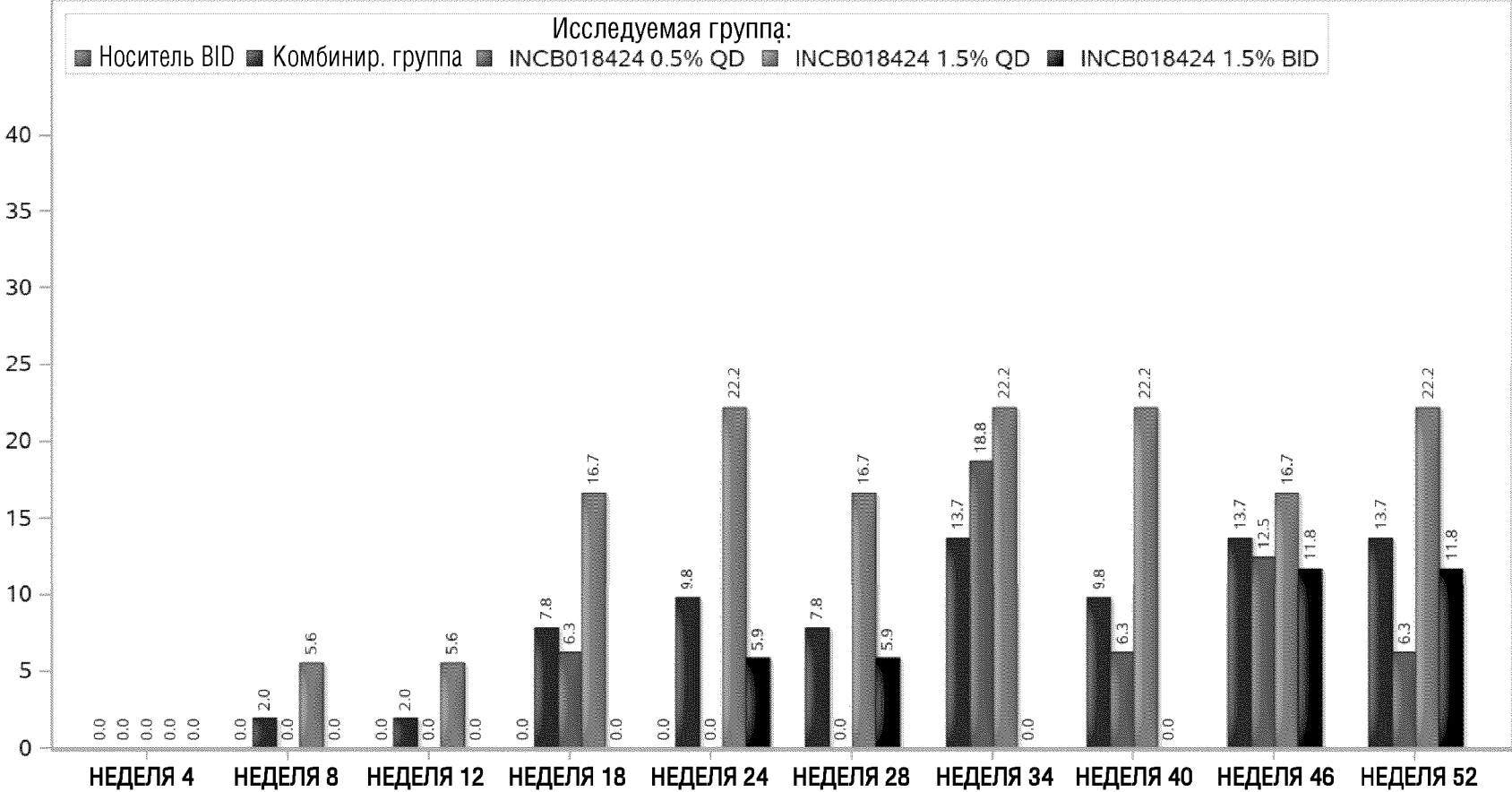
Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.40

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI75, по визиту и исследуемой группе до недели 52 (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только туловище)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

Доля ответов T-VASI75 (%)



40/64

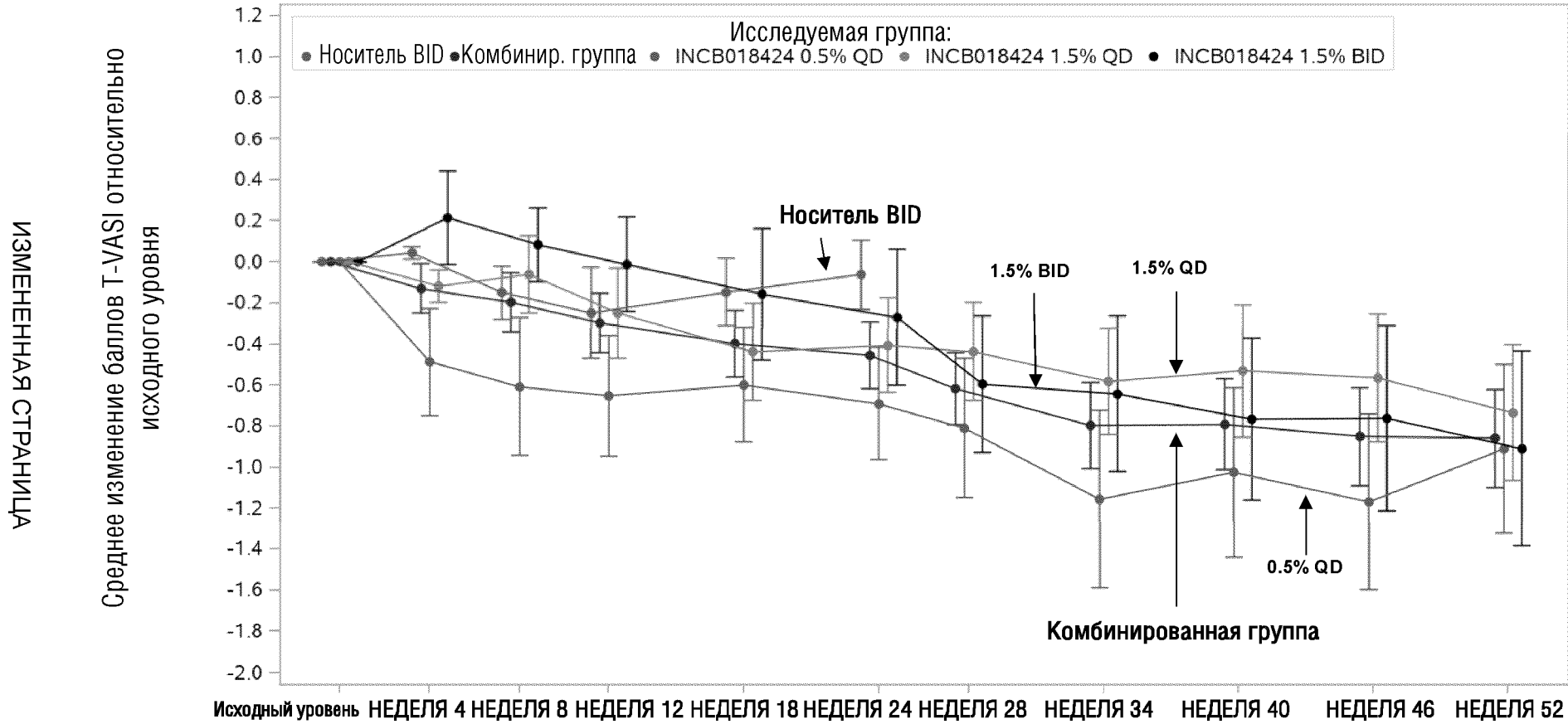
Кол-во индивидуумов, осуществивших визит

Носитель BID	0/18	0/18	0/18	0/18	0/18					
Комбинированная группа	0/51	1/51	1/51	4/51	5/51	4/51	7/51	5/51	7/51	7/51
INCB018424 0.5% QD	0/16	0/16	0/16	1/16	0/16	0/16	3/16	1/16	2/16	1/16
INCB018424 1.5% QD	0/18	1/18	1/18	3/18	4/18	3/18	4/18	4/18	3/18	4/18
INCB018424 1.5% BID	0/17	0/17	0/17	0/17	1/17	1/17	0/17	0/17	2/17	2/17

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.41

Среднее значение и стандартная ошибка изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только туловище)

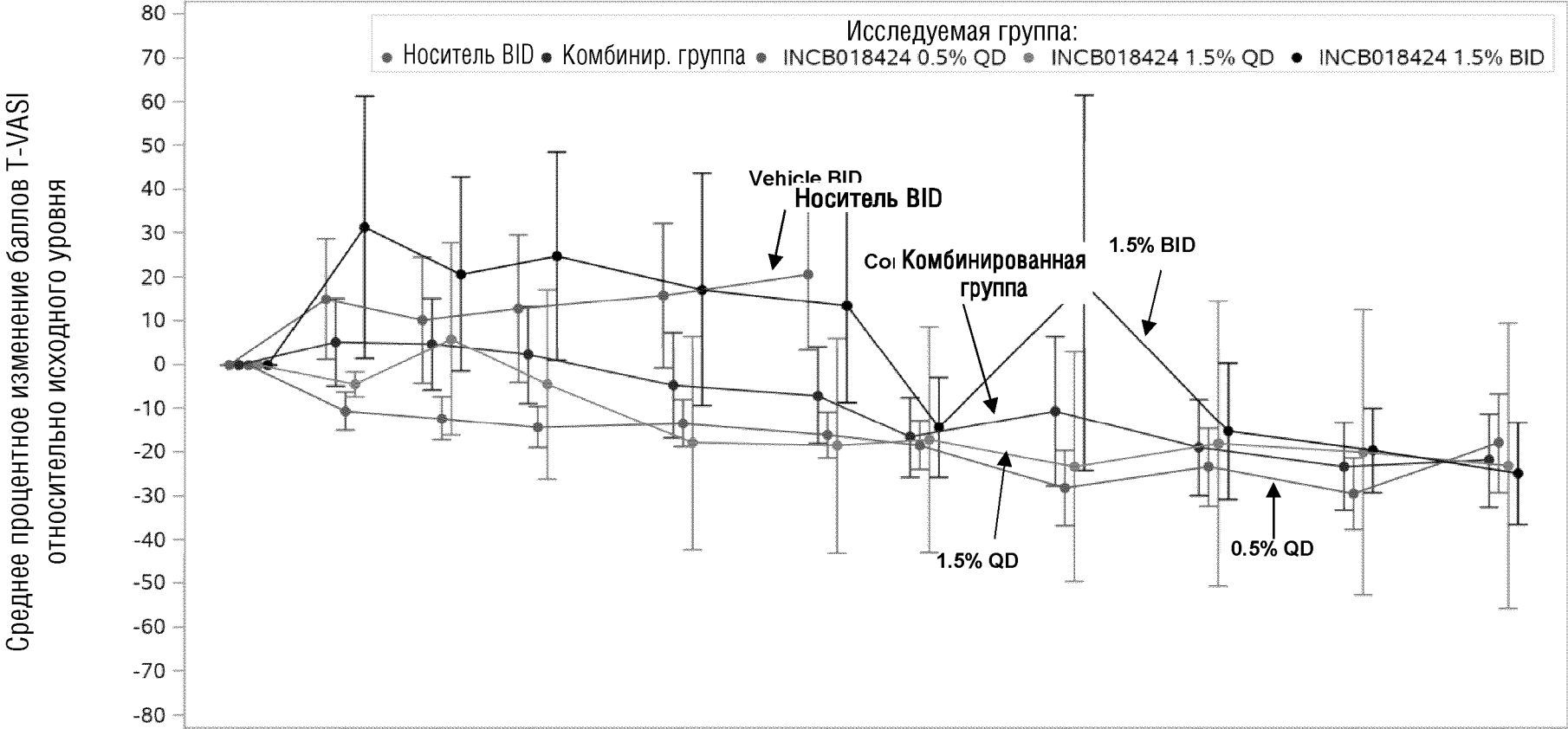


	Исходный уровень	НЕДЕЛЯ 4	НЕДЕЛЯ 8	НЕДЕЛЯ 12	НЕДЕЛЯ 18	НЕДЕЛЯ 24	НЕДЕЛЯ 28	НЕДЕЛЯ 34	НЕДЕЛЯ 40	НЕДЕЛЯ 46	НЕДЕЛЯ 52
Носитель BID	18	18	18	17	17	16	47	47	43	42	42
Комбинированная группа	51	49	48	48	48	48	47	47	43	42	42
INCB018424 0.5% QD	16	16	16	15	16	16	16	16	15	15	15
INCB018424 1.5% QD	18	17	16	17	16	16	15	15	12	12	12
INCB018424 1.5% BID	17	16	16	16	16	16	16	16	16	15	15

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

Среднее значение и стандартная ошибка процентного изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только туловище)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



Исходный уровень НЕДЕЛЯ 4 НЕДЕЛЯ 8 НЕДЕЛЯ 12 НЕДЕЛЯ 18 НЕДЕЛЯ 24 НЕДЕЛЯ 28 НЕДЕЛЯ 34 НЕДЕЛЯ 40 НЕДЕЛЯ 46 НЕДЕЛЯ 52

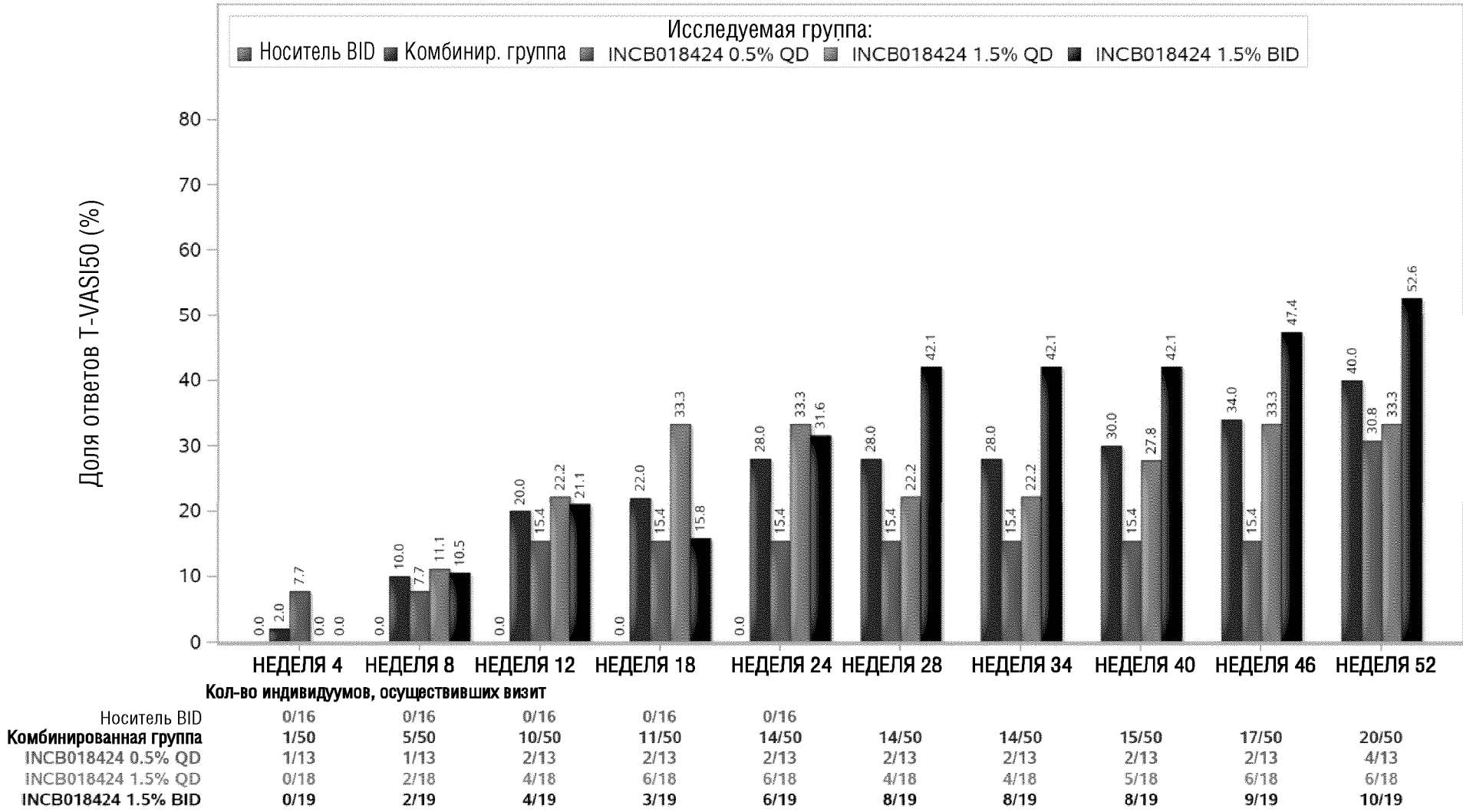
Кол-во индивидуумов, осуществивших визит											
Носитель BID	18	18	18	17	17	16	47	47	43	42	42
Комбинированная группа	51	49	48	48	48	48	47	47	43	42	42
INCB018424 0.5% QD	16	16	16	15	16	16	16	16	15	15	15
INCB018424 1.5% QD	18	17	16	17	16	16	15	15	12	12	12
INCB018424 1.5% BID	17	16	16	16	16	16	16	16	16	15	15

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.43

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI50, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только нижние конечности)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



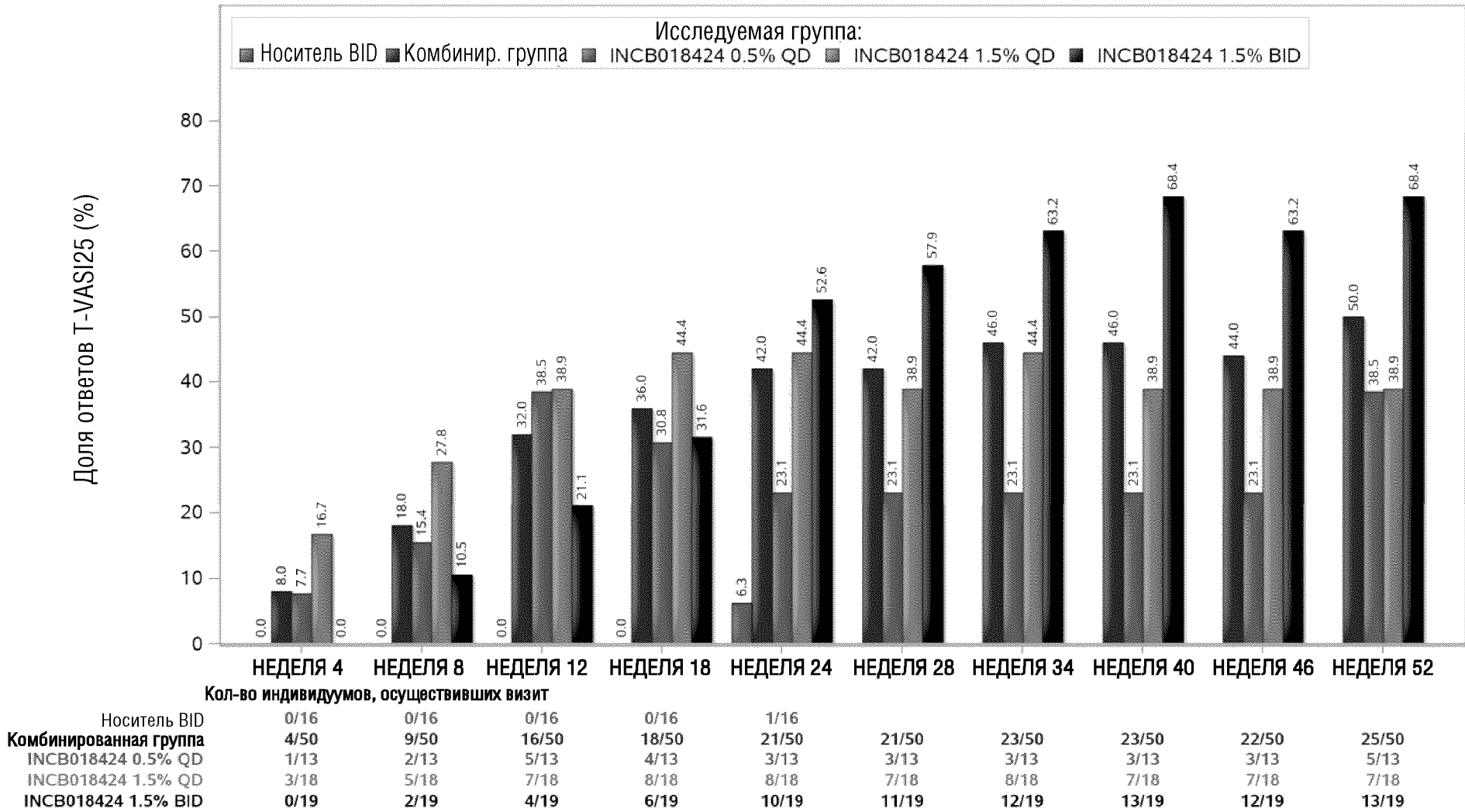
43/64

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.44

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI25, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только нижние конечности)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

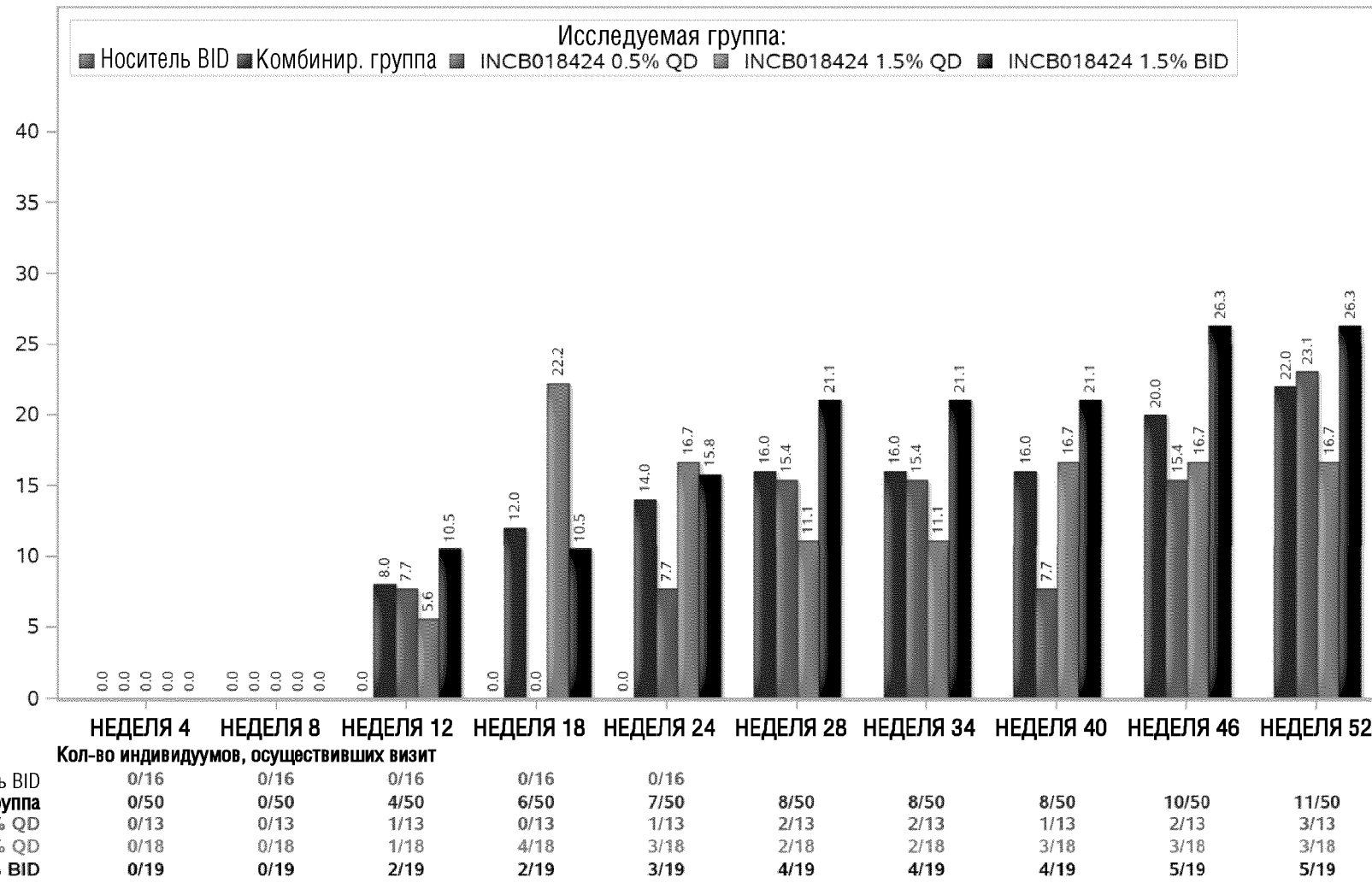


44/64

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.45

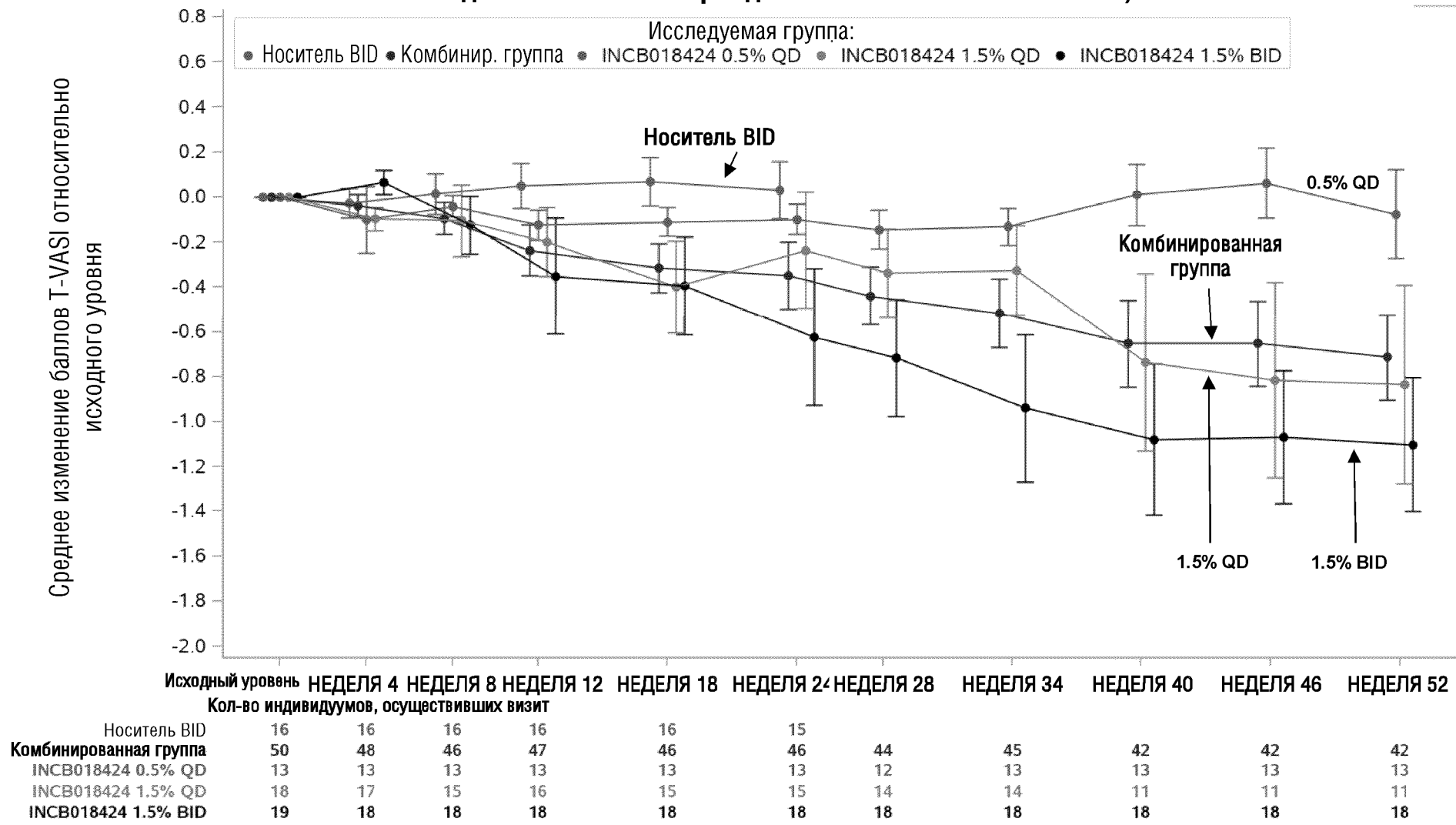
Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI75, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только нижние конечности)



Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

Среднее значение и стандартная ошибка изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только нижние конечности)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

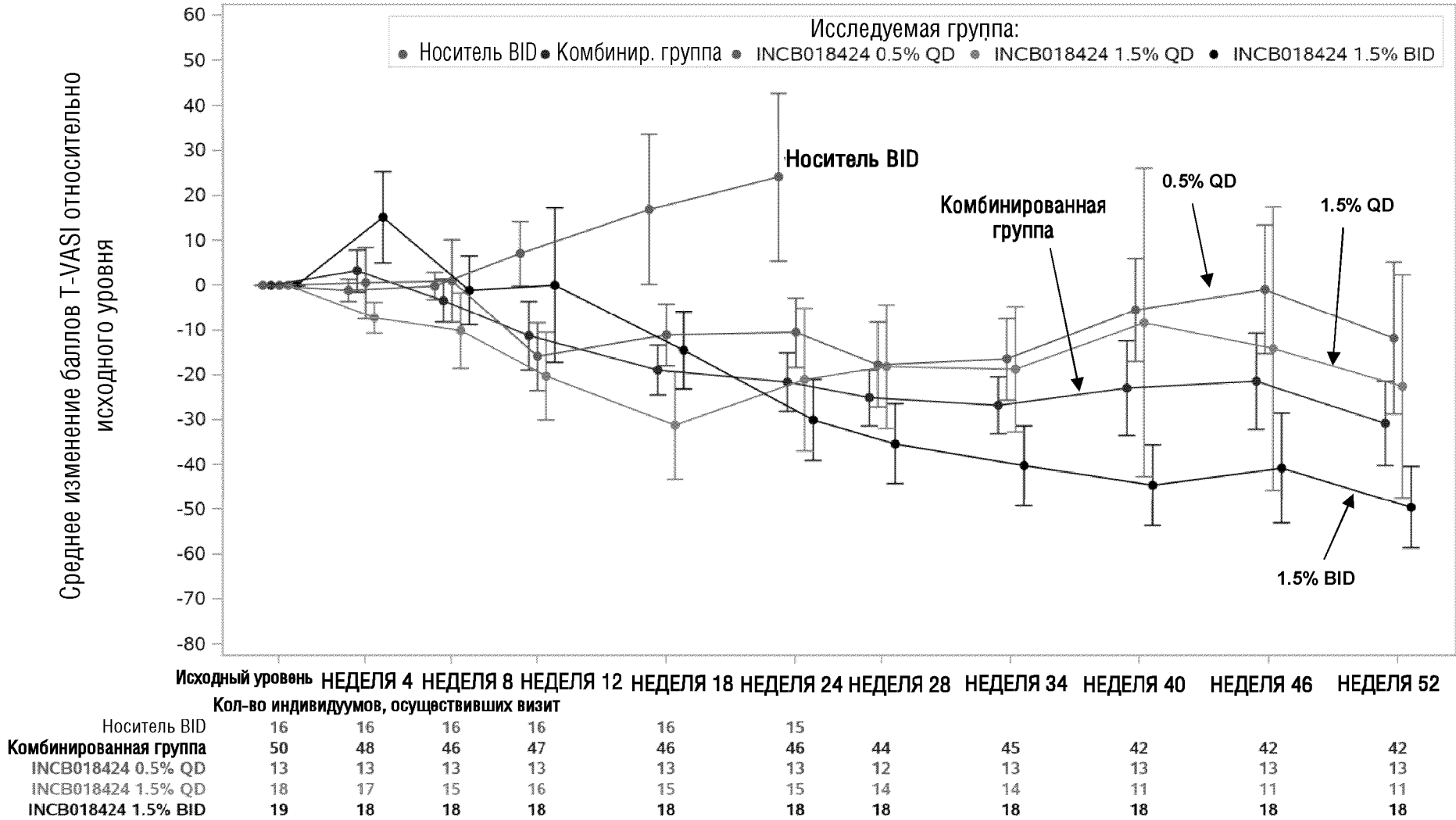


Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.47

Среднее значение и стандартная ошибка процентного изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только нижние конечности)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

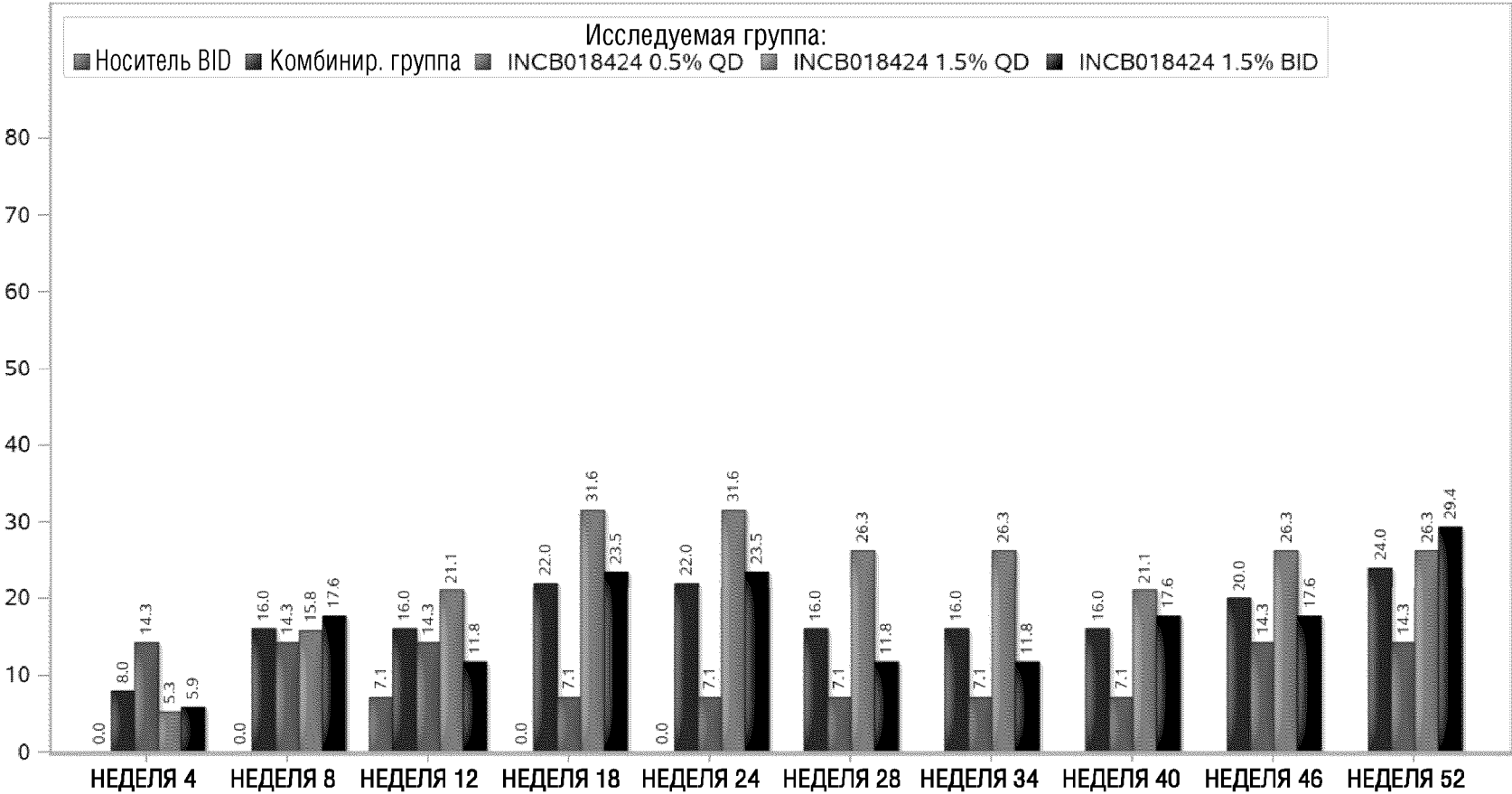


Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI50, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только ступни)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

Доля ответов T-VASI50 (%)



Кол-во индивидуумов, осуществивших визит

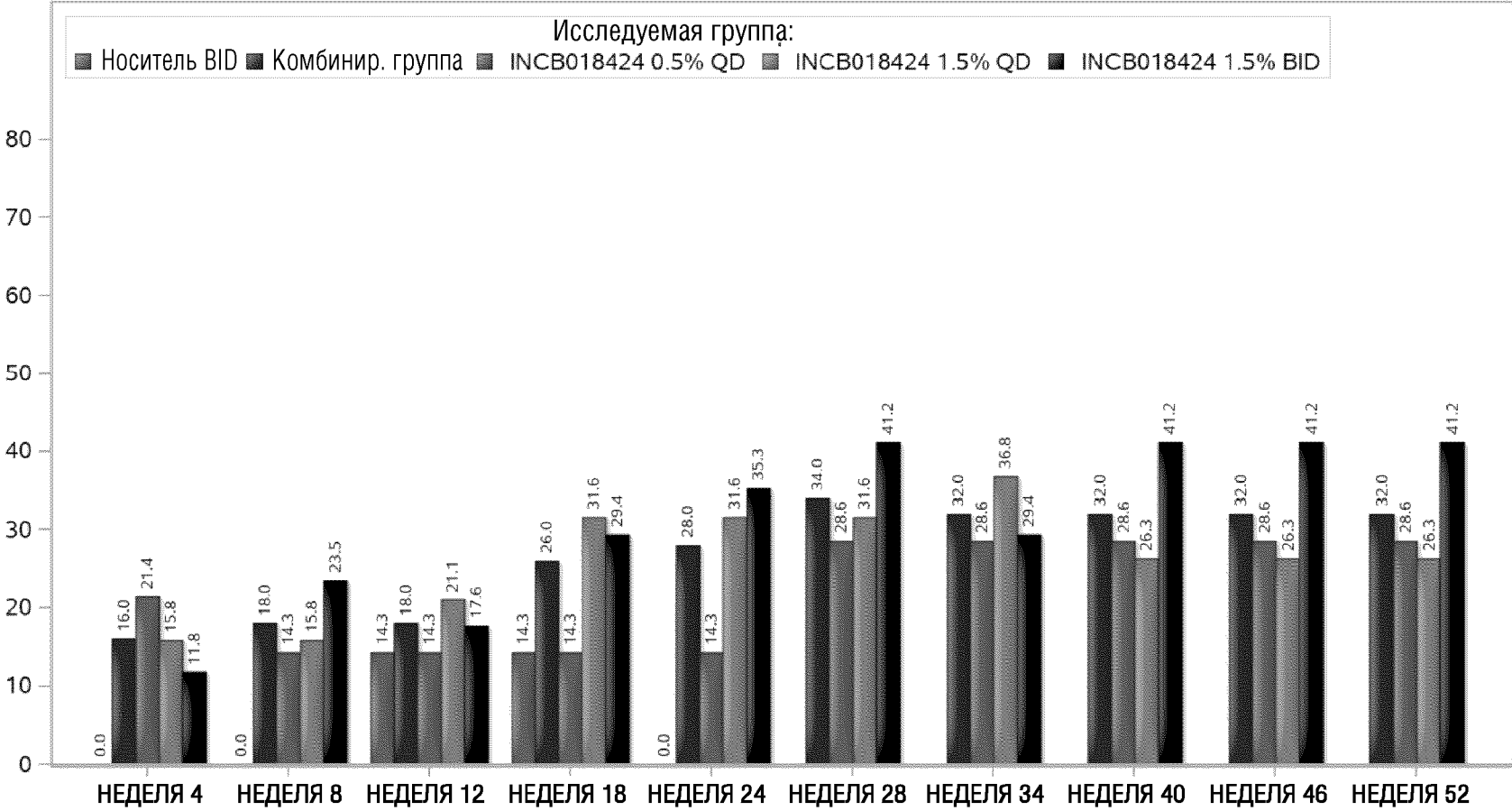
Носитель BID	0/14	0/14	1/14	0/14	0/14					
Комбинированная группа	4/50	8/50	8/50	11/50	11/50	8/50	8/50	8/50	10/50	12/50
INCB018424 0.5% QD	2/14	2/14	2/14	1/14	1/14	1/14	1/14	1/14	2/14	2/14
INCB018424 1.5% QD	1/19	3/19	4/19	6/19	6/19	5/19	5/19	4/19	5/19	5/19
INCB018424 1.5% BID	1/17	3/17	2/17	4/17	4/17	2/17	2/17	3/17	3/17	5/17

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI25, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только ступни)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

Доля ответов T-VASI25(%)



49/64

Кол-во индивидуумов, осуществивших визит

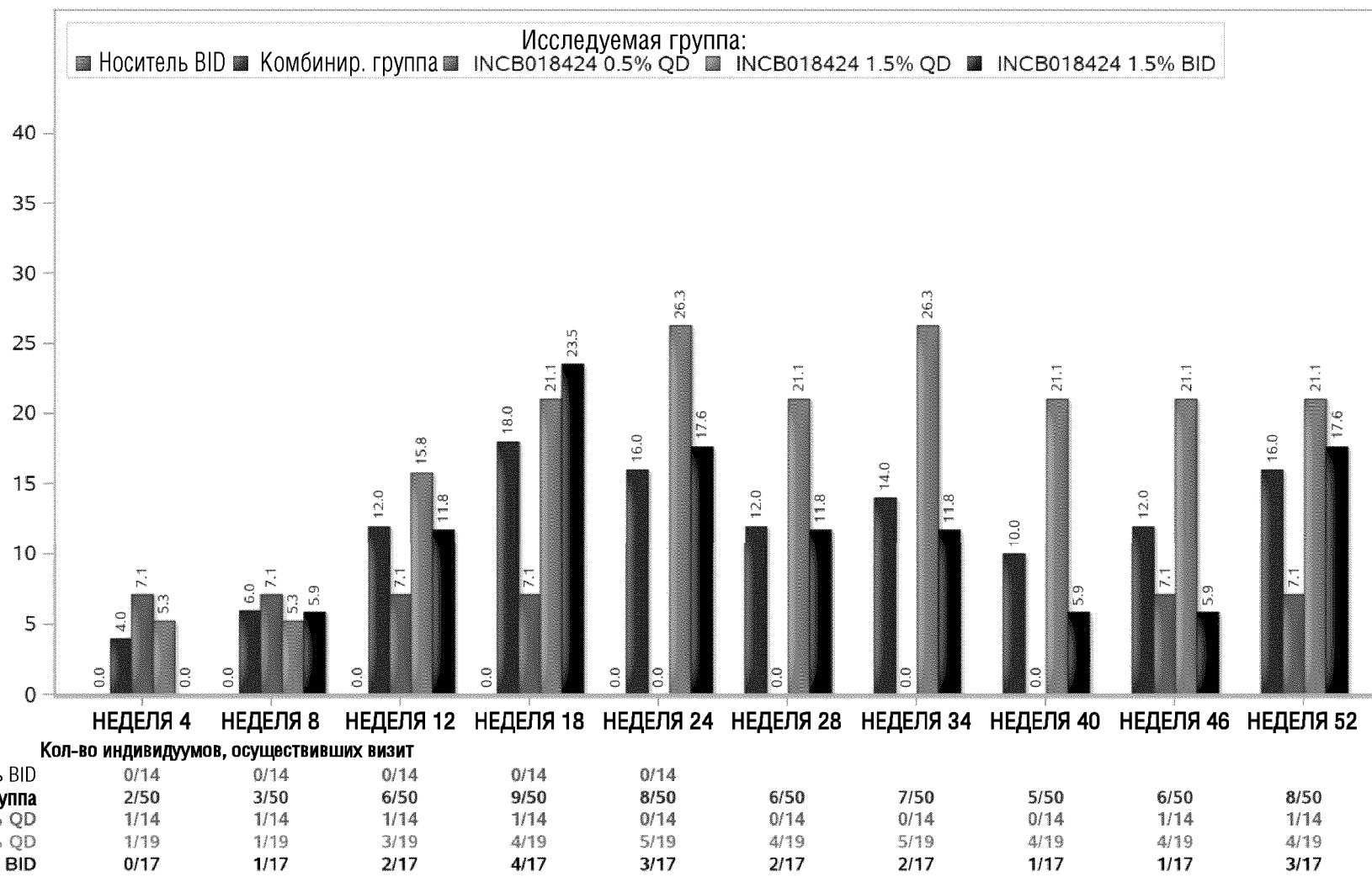
Носитель BID	0/14	0/14	2/14	2/14	0/14	17/50	16/50	16/50	16/50	16/50
Комбинированная группа	8/50	9/50	9/50	13/50	14/50	17/50	16/50	16/50	16/50	16/50
INCB018424 0.5% QD	3/14	2/14	2/14	2/14	2/14	4/14	4/14	4/14	4/14	4/14
INCB018424 1.5% QD	3/19	3/19	4/19	6/19	6/19	6/19	7/19	5/19	5/19	5/19
INCB018424 1.5% BID	2/17	4/17	3/17	5/17	6/17	7/17	5/17	7/17	7/17	7/17

Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.50

Доля индивидуумов, достигших ответа T-VASI75, по визиту и исследуемой группе до недели 52
(выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период - только ступни)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

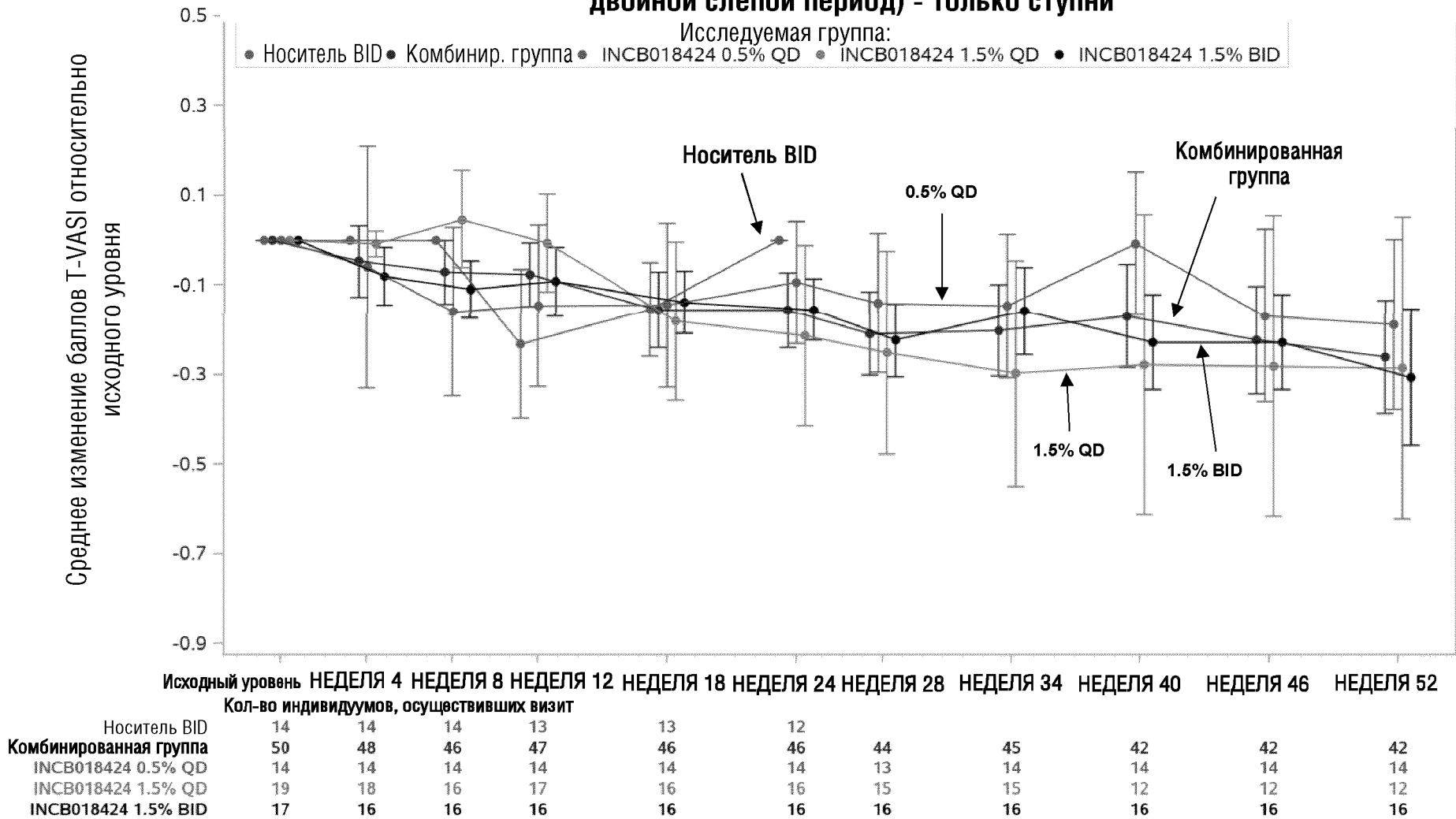


Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Примечание: Отсутствующие значения после исходного уровня принимают за недостижение ответа
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

ФИГ.51

Среднее значение и стандартная ошибка изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период) - только ступни

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

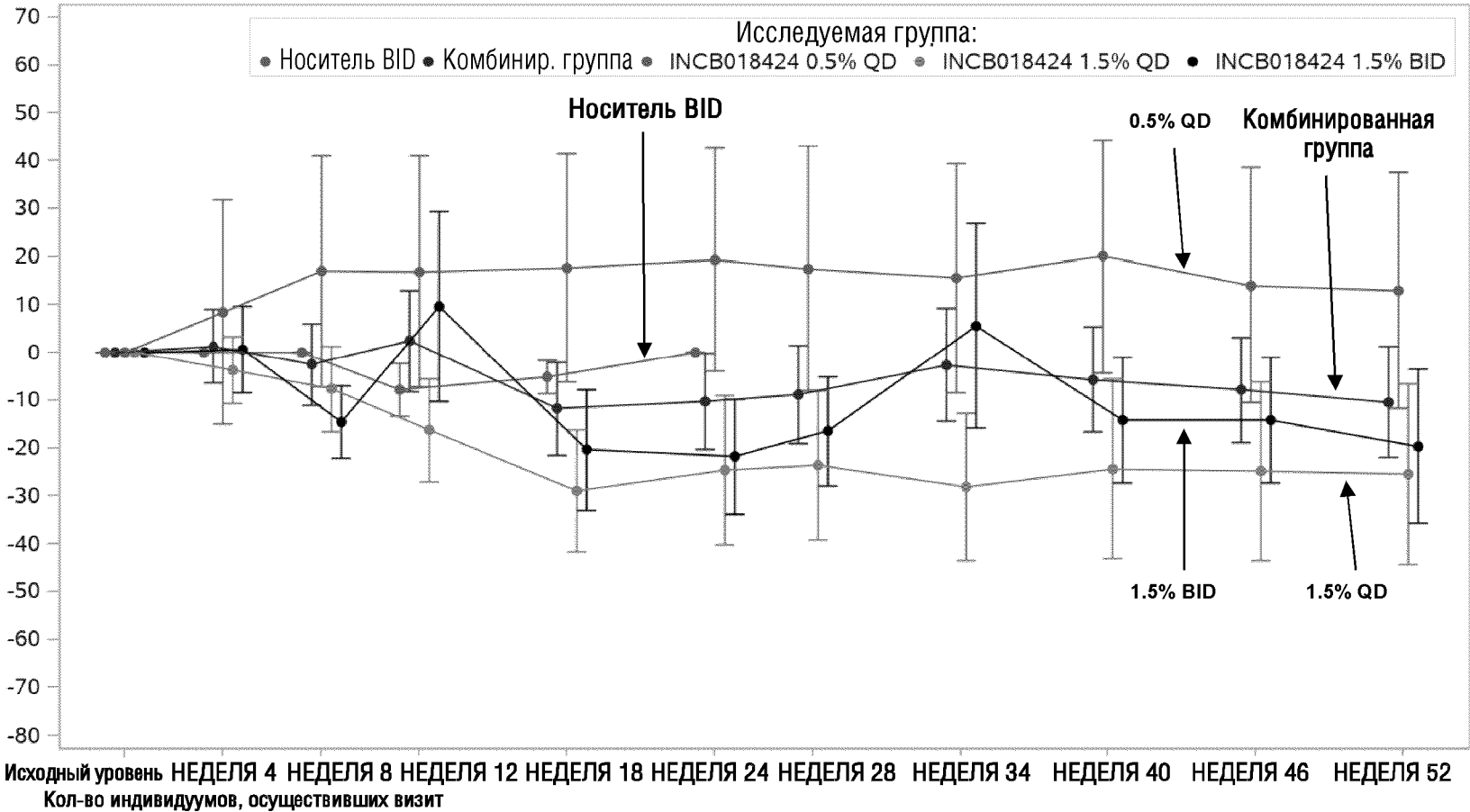


Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

Среднее значение и стандартная ошибка процентного изменения баллов T-VASI относительно исходного уровня по визиту и исследуемой группе (выборка: индивидуумы с назначенным лечением: двойной слепой период) - только ступни

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

Среднее процентное изменение баллов T-VASI относительно исходного уровня



Носитель BID	14	14	14	13	13	12	44	45	42	42	42
Комбинированная группа	50	48	46	47	46	46	44	45	42	42	42
INCB018424 0.5% QD	14	14	14	14	14	14	13	14	14	14	14
INCB018424 1.5% QD	19	18	16	17	16	16	15	15	12	12	12
INCB018424 1.5% BID	17	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16

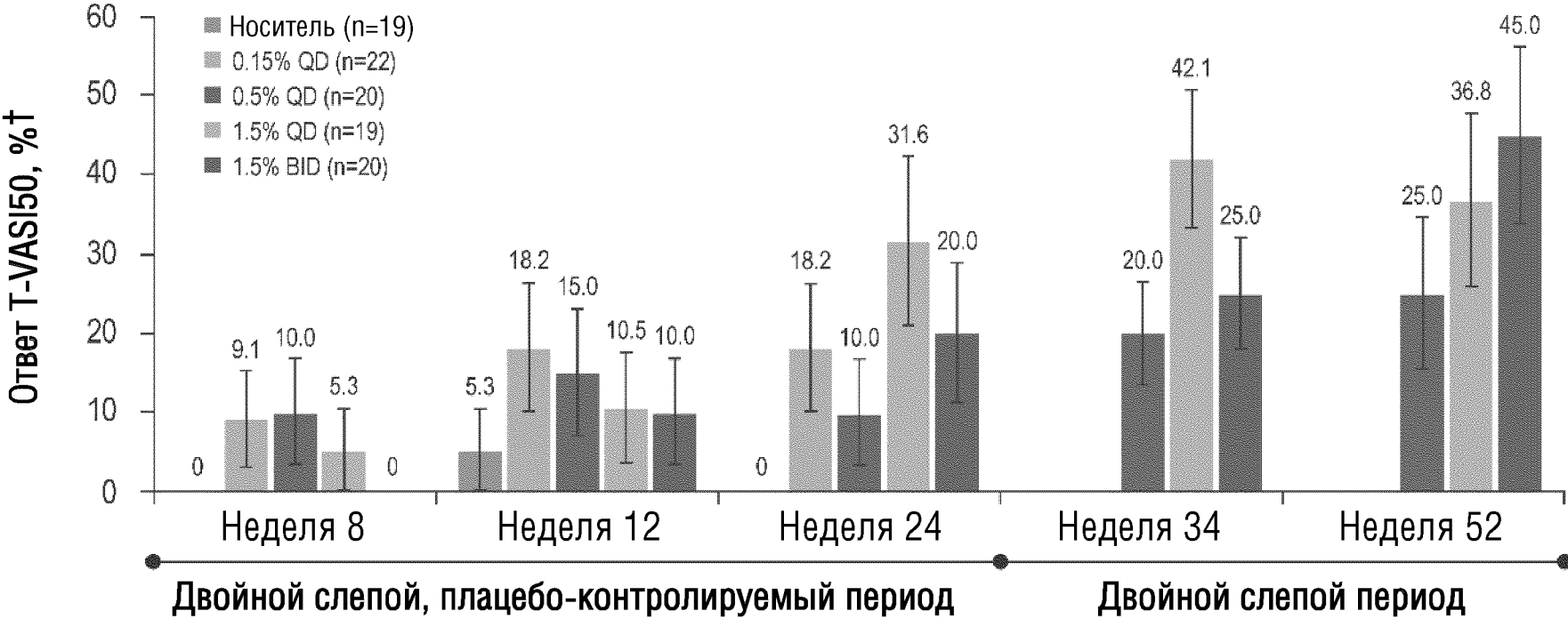
Аббревиатура: T-VASI = Общий индекс распространенности витилиго
Комбинированная группа включала 1,5% BID, 1,5% QD и 0,5% QD

Значения р точного критерия Фишера при сравнении комбинированной группы и группы носителя на неделе 24

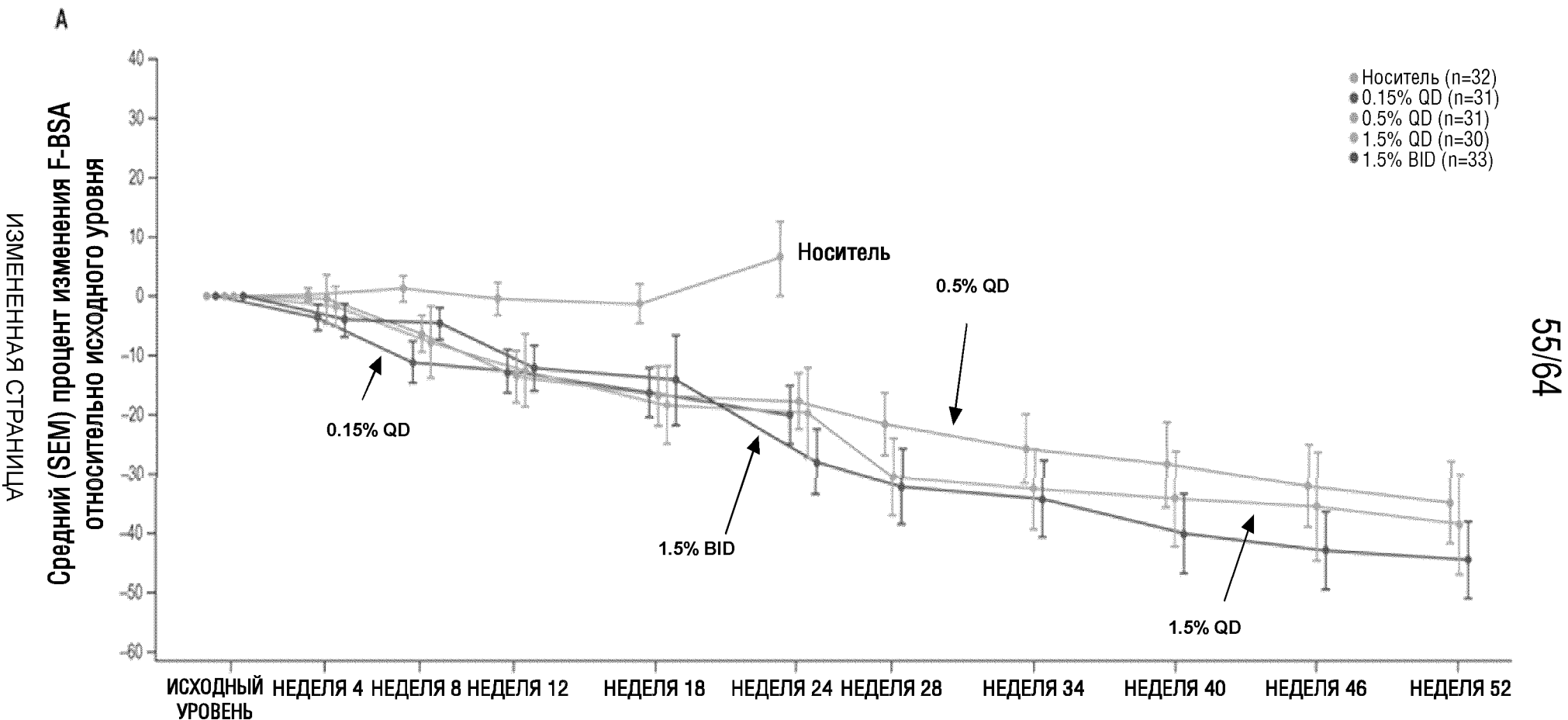
	Голова	Кисти рук	Верхние конечности	Туловище	Нижние конечности	Ступни
T-VASI25	0.0147	0.0307	0.0079	0.1236	0.0127	0.0279
T-VASI50	0.0046	0.4382	0.0957	0.0549	0.0151	0.1027
T-VASI75	0.0085	0.5684	0.0545	0.3162	0.1815	0.1831

ФИГ.54

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

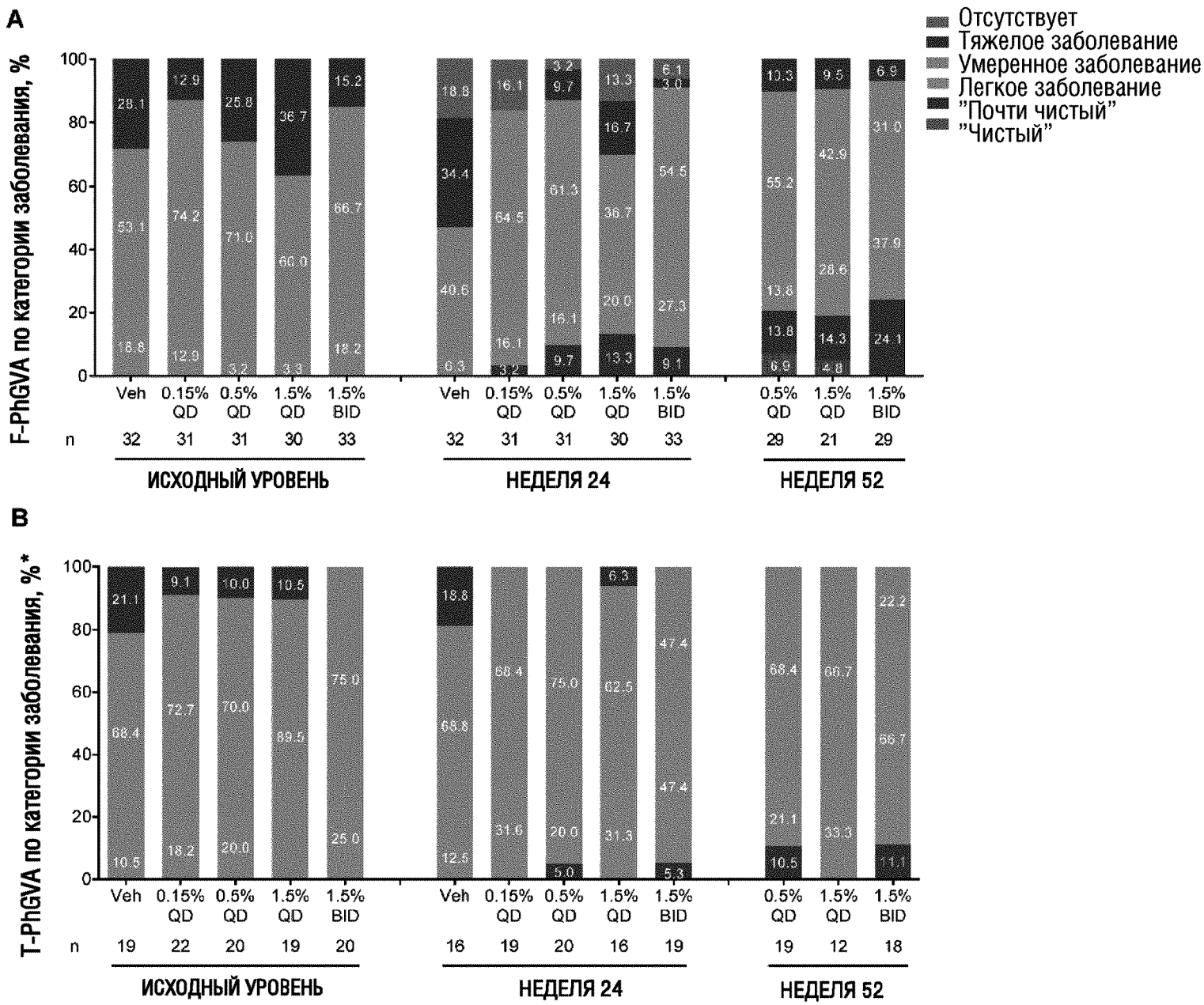


ФИГ.55



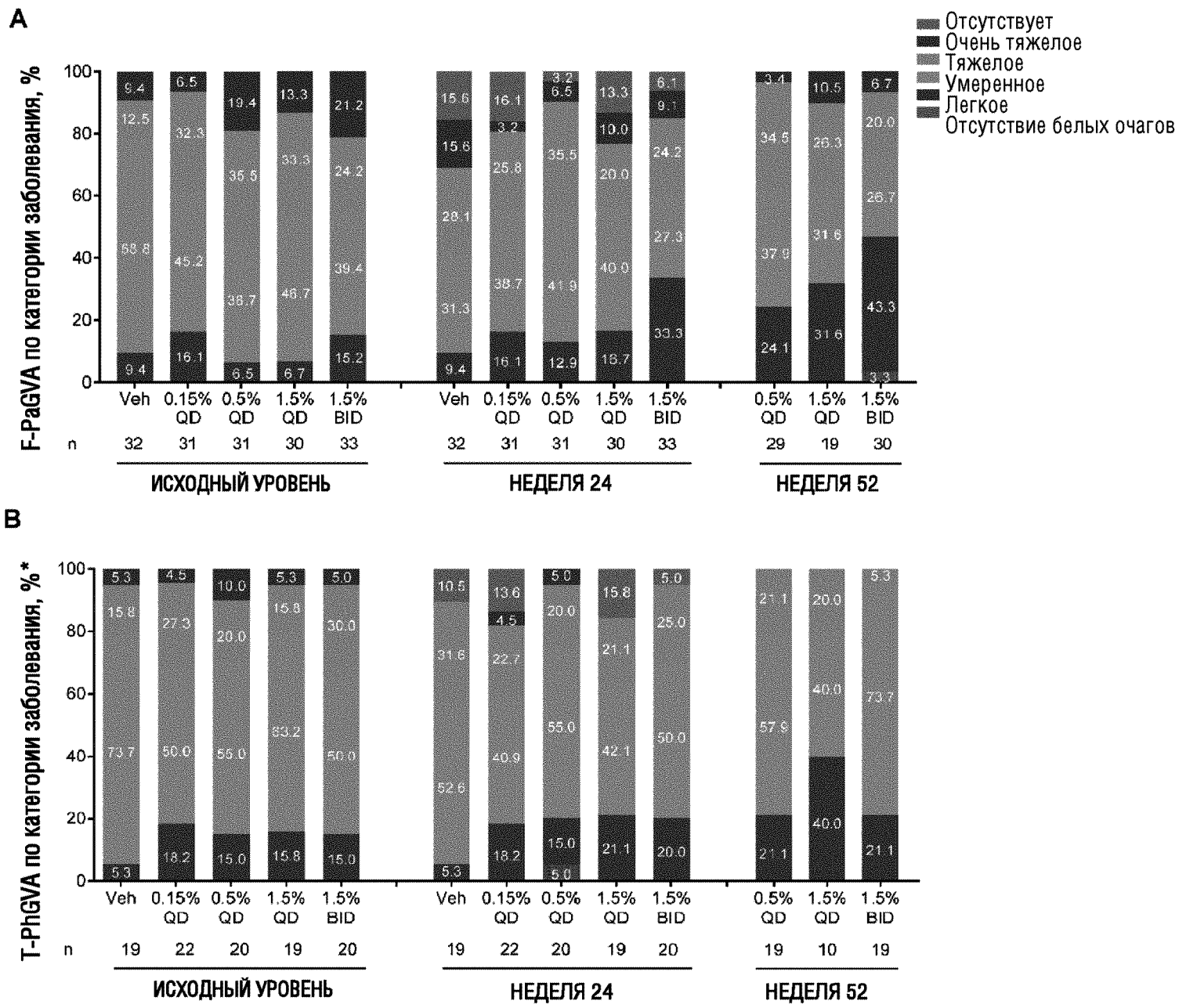
ФИГ.56

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



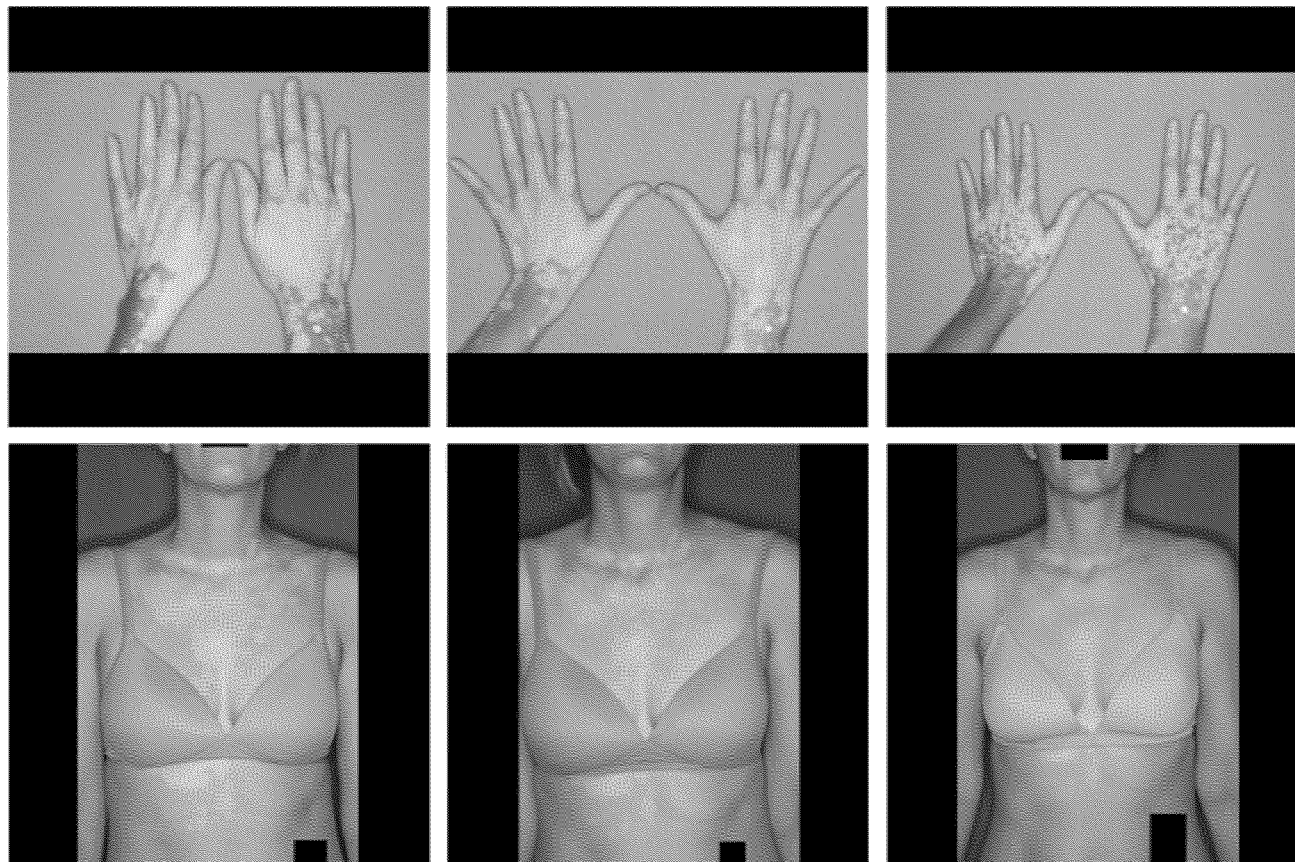
ФИГ.57

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



ФИГ.58

Участники из
группы носителя,
рандомизированные в группу
1,5% QD после недели 24



1,5% BID

ФИГ.59

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

ПАРАМЕТР, N (%)	НЕДЕЛЯ 24		НЕДЕЛЯ 52		
	НОСИТЕЛЬ BID (N=32)	КРЕМ С РУКСОЛИТИНИБОМ			
		0.15% QD (N=31)	0.5% QD (N=31)	1.5% QD (N=30)	1.5% BID (N=33)
ПАЦИЕНТЫ С ТЕАЕ	20 (62.5)	20 (64.5)	26 (83.9)	23 (76.7)	23 (69.7)
НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ТЕАЕ*					
АКНЕ	1 (3.1)	4 (12.9)	5 (16.1)	3 (10.0)	6 (18.2)
ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	5 (15.6)	3 (9.7)	3 (9.7)	6 (20.0)	1 (3.0)
ЗУД В МЕСТЕ НАНЕСЕНИЯ	3 (9.4)	6 (19.4)	3 (9.7)	3 (10.0)	1 (3.0)
ЗУД	3 (9.4)	1 (3.2)	5 (16.1)	4 (13.3)	3 (9.1)
ИНФЕКЦИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	0	1 (3.2)	5 (16.1)	1 (3.3)	3 (9.1)
ГОЛОВНАЯ БОЛЬ	3 (9.4)	1 (3.2)	0	3 (10.0)	2 (6.1)
СИНУСИТ	1 (3.1)	2 (6.5)	1 (3.2)	2 (6.7)	2 (6.1)
ПАЦИЕНТЫ С ТЕАЕ, СВЯЗАННЫМИ С ЛЕЧЕНИЕМ	12 (37.5)	11 (35.5)	12 (38.7)	12 (40.0)	10 (30.3)
НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕН. ТЕАЕ, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕЧЕНИЕМ					
ЗУД В МЕСТЕ НАНЕСЕНИЯ	3 (9.4)	6 (19.4)	3 (9.7)	3 (10.0)	1 (3.0)
АКНЕ	1 (3.1)	1 (3.2)	3 (9.7)	3 (10.0)	6 (18.2)
ЗУД	2 (6.3)	1 (3.2)	4 (12.9)	3 (10.0)	2 (6.1)
ПАЦИЕНТЫ С ТЕАЕ, ПРИВОДИВШИМИ К ПРЕКРАЩЕНИЮ ЛЕЧЕНИЯ†	1 (3.1)	1 (3.2)‡	0	1 (3.3)	0
ПАЦИЕНТЫ С СЕРЬЕЗНЫМИ ТЕАЕ§	0	0	2 (6.5)	1 (3.3)	1 (3.0)

BID, ДВАЖДЫ В СУТКИ QD, ОДИН РАЗ В СУТКИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ, ВОЗНИКШЕЕ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ

*ВОЗНИКАЕТ У >5% ВСЕЙ ВЫБОРКИ ПАЦИЕНТОВ

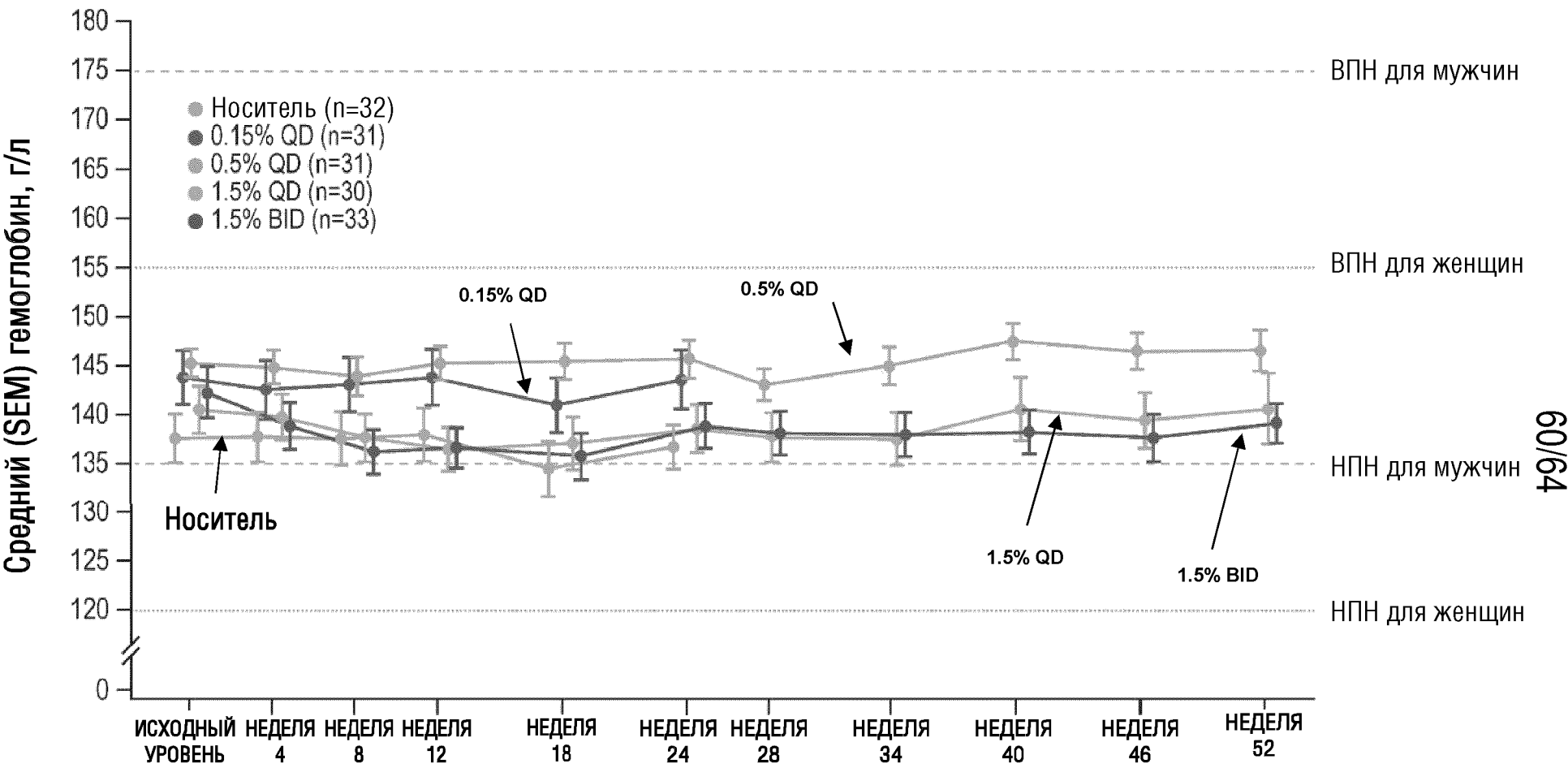
‡ТЕАЕ, ПРИВОДИВШИЕ К ПРЕКРАЩЕНИЮ ЛЕЧЕНИЯ, НЕ БЫЛИ СВЯЗАНЫ С ЛЕЧЕНИЕМ, ЕСЛИ НЕ УКАЗАНО ИНОЕ

†ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С ЛЕЧЕНИЕМ

§НИ ОДНО ИЗ СЕРЬЕЗНЫХ ТЕАЕ НЕ БЫЛО СВЯЗАНО С ЛЕЧЕНИЕМ

ФИГ.60

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

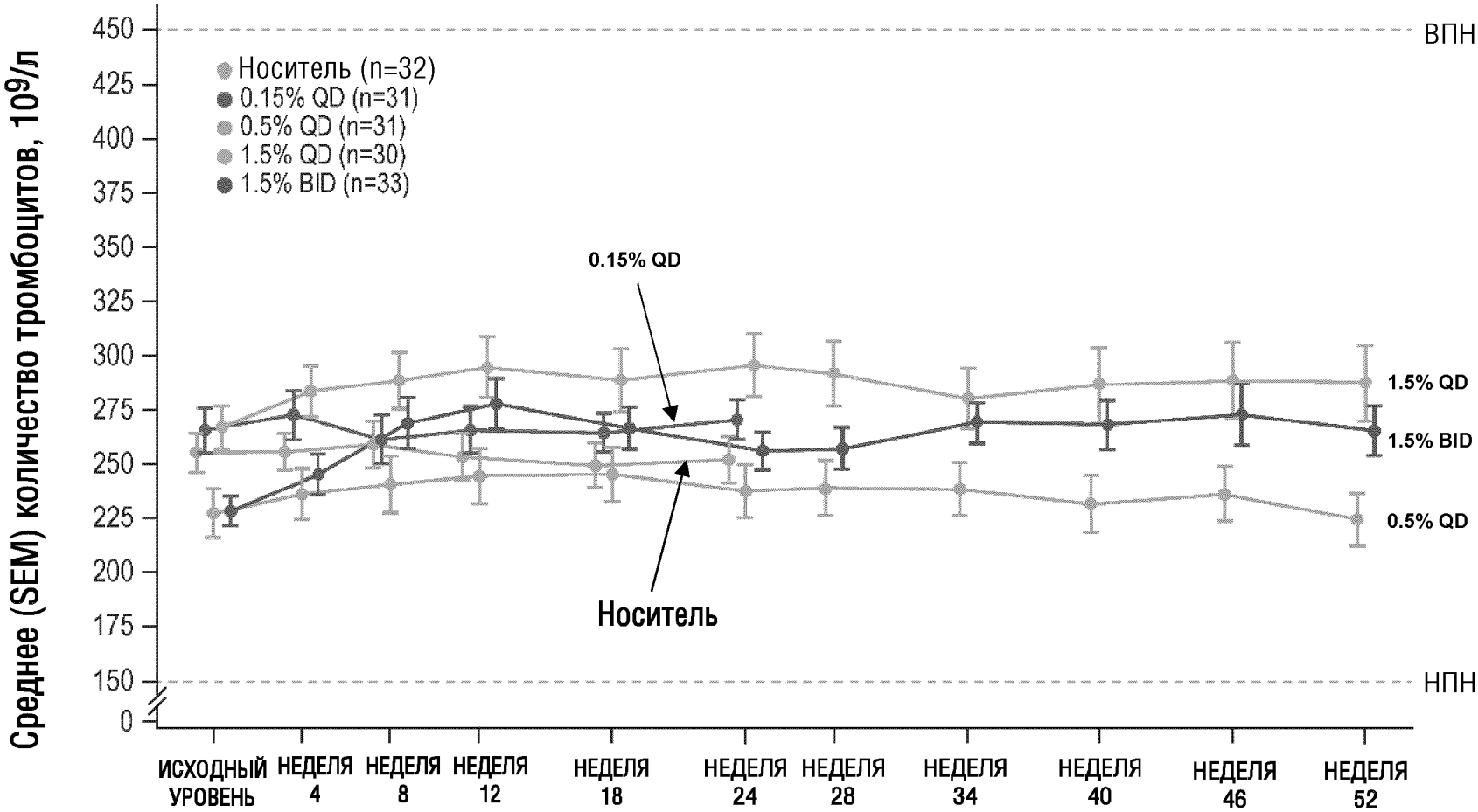


Кол-во индивидуумов, осуществивших визит

Носитель	32	29	28	28	25	27						
0.15% QD	31	27	26	27	25	26						
0.5% QD	31	31	31	29	30	30	29	29	29	28	27	
1.5% QD	30	29	25	26	26	26	24	25	21	21	20	
1.5% BID	33	31	31	30	30	30	29	30	30	29	28	

ФИГ.61

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

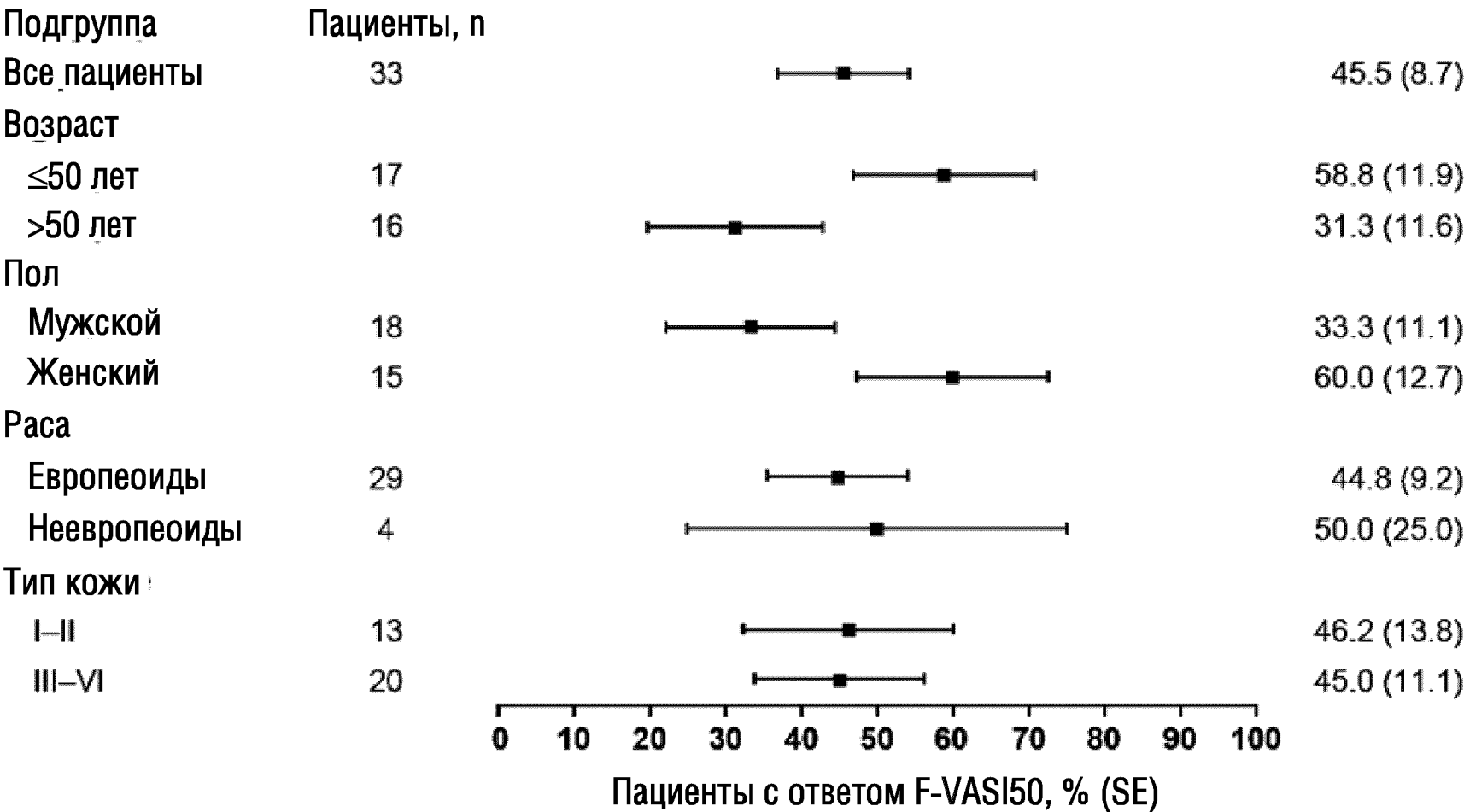


Кол-во индивидуумов, осуществивших визит

Носитель	32	29	28	28	25	27					
0.15% QD	31	27	25	27	25	26					
0.5% QD	31	31	30	29	30	30	29	28	28	28	27
1.5% QD	30	29	25	26	26	26	24	25	21	21	20
1.5% BID	33	31	31	30	30	30	29	30	30	29	28

ФИГ.62

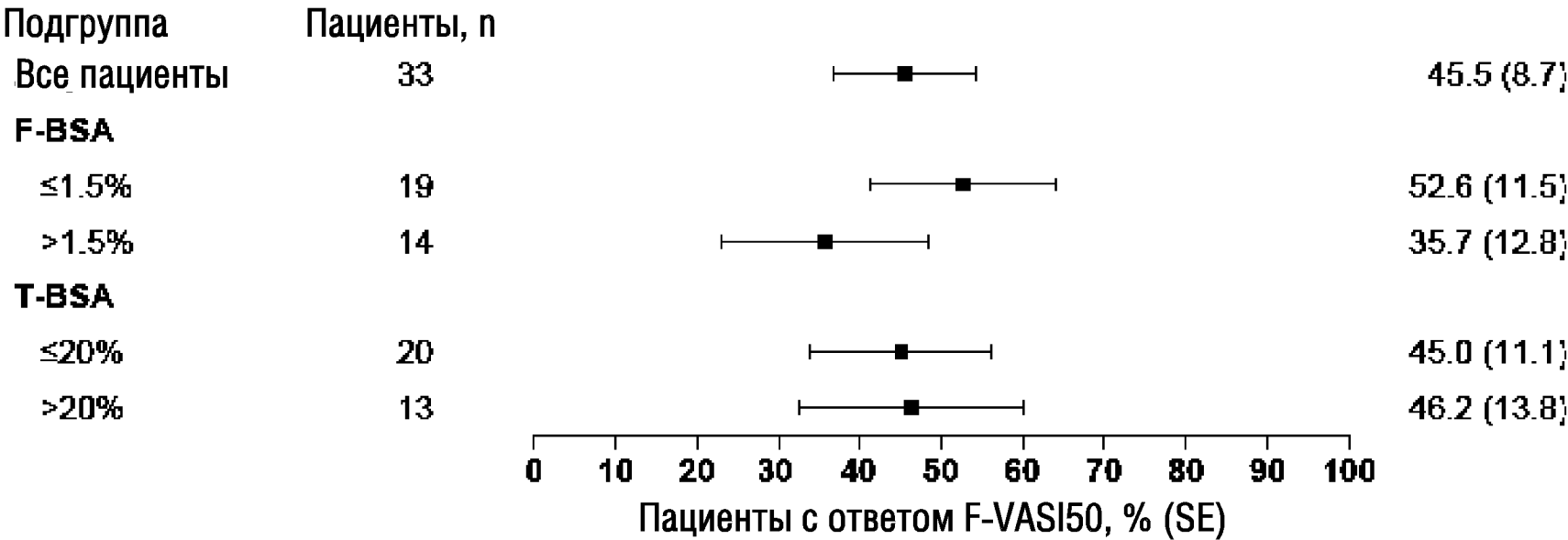
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



F-VASI50, 50% улучшения Индекса распространенности витилиго лица; SE, стандартная ошибка

ФИГ.63

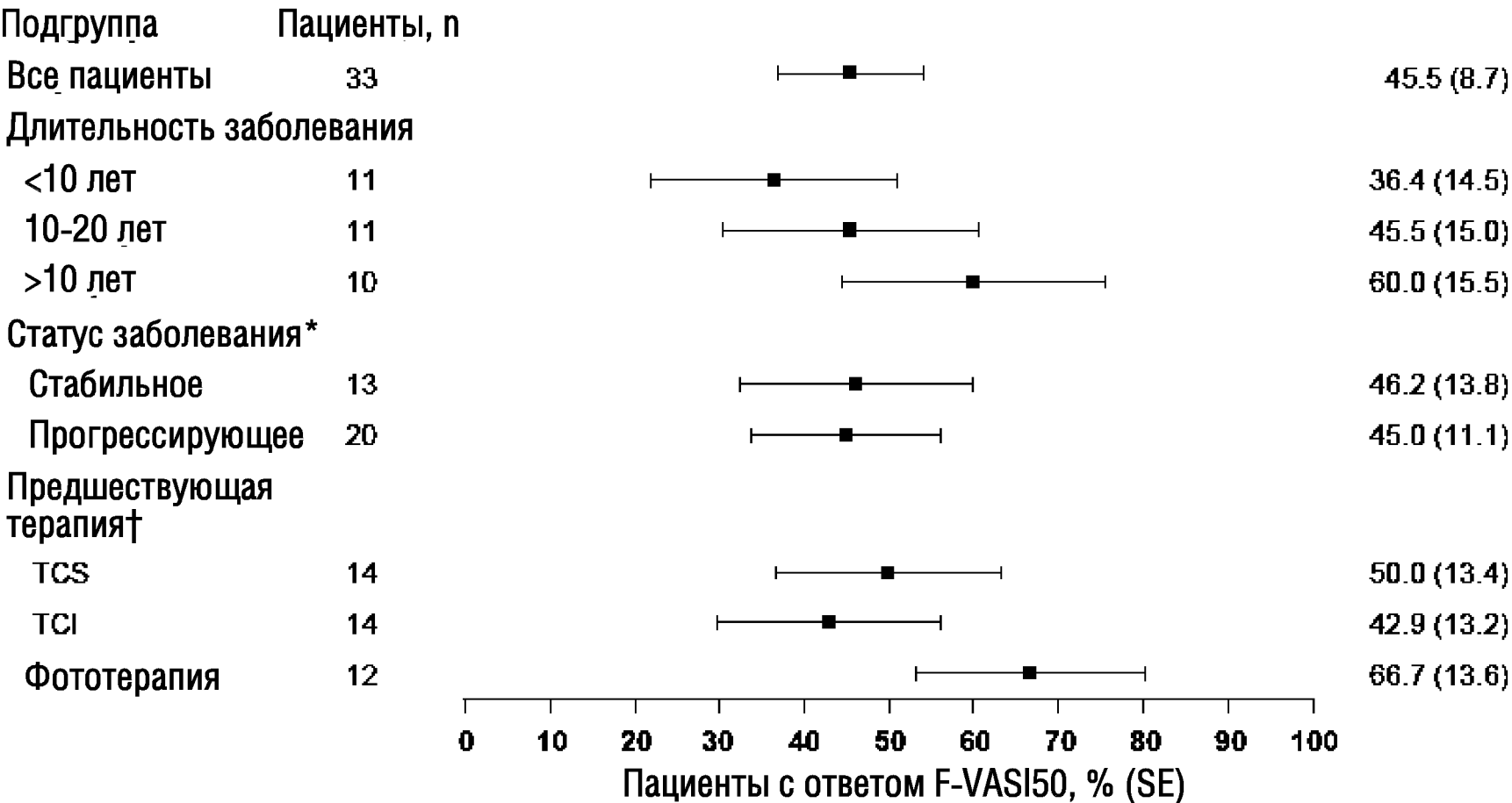
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



BID, дважды в сутки; F-BSA, площадь поверхности лица; F-VASI50, 50% улучшения Индекса распространенности витилиго лица; SE, стандартная ошибка; T-BSA, общая площадь поверхности тела.

ФИГ.64

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



64/64

F-VASI50, 50% улучшения Индекса распространенности витилиго лица; SE, стандартная ошибка; TCl, топические ингибиторы кальциневрина; TCS, топические кортикостероиды.
*Определение стабильности заболевания было основано на решении исследователя.
†Пациенты могли использовать ≥1 предшествующего способа терапии.