

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290782 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.31

(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.09.04

(54) СОСТАВ РУКСОЛИТИНИБА ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ЗУДА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

(31) 62/896,421; 62/897,059; 62/898,873;
62/983,252; 63/020,668

(72) Изобретатель:
Кулиговски Майкл, Сунь Кан, Ховэлл
Майкл, Вентуранза Мэй Грэйс И., Ли
Джим (US)

(32) 2019.09.05; 2019.09.06; 2019.09.11;
2020.02.28; 2020.05.06

(33) US

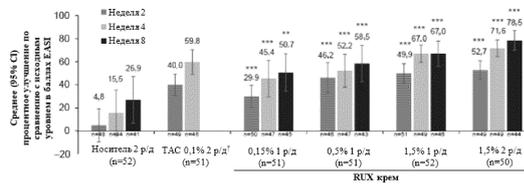
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/US2020/049404

(87) WO 2021/046350 2021.03.11

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(57) Изобретение относится к способам уменьшения зуда у пациентов с атопическим дерматитом и лечения пациентов с атопическим дерматитом путем местного применения 0,75 или 1,5% крема руксолитиниба два раза в день.



2 р/д, два раза в день; EASI, индекс площади тяжести экземы; 1 р/д, один раз в день; RUX, руксолитиниб; ТАС, длительный контроль триакинсола.
*** P<0,001 по сравнению с носителем, ** P<0,01 по сравнению с носителем; ¹ТАС группа получала 0,1% крем ТАС до Недели 4, а затем носитель.

202290782

A1

A1

202290782

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573477EA/042

СОСТАВ РУКСОЛИТИНИБА ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ЗУДА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/896 421, поданной 5 сентября 2019 г., предварительной заявке США № 62/897 059, поданной 6 сентября 2019 г., предварительной заявке США № 62/898 873, поданной 11 сентября 2019 г., предварительной заявке США № 62/983 252, поданной 28 февраля 2020 г., и предварительной заявке США №63/020 668, поданной 6 мая 2020 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способам уменьшения зуда у пациентов с атопическим дерматитом и лечения пациентов с атопическим дерматитом путем местного применения крема руксолитиниба, включающего нанесение 0,75% или 1,5% крема руксолитиниба два раза в день.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Атопический дерматит поражает около 10% взрослых (Silverberg JL, Hanifin JM. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1132-1138) с возрастанием частоты заболеваемости, и при этом только прямые медицинские расходы составляют 3,8 миллиарда долларов в год (Ellis CN, et al. J Am Acad Dermatol 2002;46:361-370). Согласно недавнему проекту «Глобальное бремя болезней», атопический дерматит («AD») во всем мире является одним из 50 наиболее распространенных заболеваний и занимает второе место среди причин временной нетрудоспособности среди всех незлокачественных кожных заболеваний (Nau RJ, et al. J Invest Dermatol 2014;134:1527-1534). Несмотря на успехи таргетных и многочисленных биологических методов лечения псориаза, в настоящее время существует только один такой метод лечения AD (Dupixent®).

Одним из основных признаков и диагностическим критерием AD является пруригус (кожный зуд). Зуд вызывает расчесы, которые, в свою очередь, еще больше повреждают кожу при AD, усугубляют заболевание и приводят к развитию вторичного инфицирования. Кроме того, ночной зуд и расчесы могут привести к бессоннице и ухудшению качества жизни пациентов и их ближайших родственников, например, родителей ребенка с атопическим дерматитом.

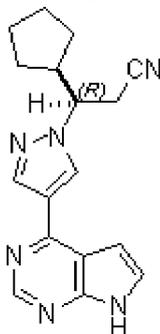
Местная терапия AD ограничивается топическими стероидами, топическими ингибиторами кальциневрина и совсем недавно разработанным ингибитором PDE4 (Eucrisa®). Эти препараты имеют все ограничения, связанные с уровнем их эффективности, безопасностью (особенно при длительном применении) или переносимостью. Местное применение стероидов также может быть связано с необратимыми побочными эффектами, такими как атрофия кожи или стрии. Применение системных глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина также ограничено из-за их

профилей нежелательных явлений (АЕ). Если проводимая местная терапия оказывается неэффективной, иногда применяют системные иммунодепрессанты (например, циклоспорин, метотрексат) с очень вариабельной эффективностью и/или высоким риском АЕ.

Важно отметить, что ни один из доступных в настоящее время лекарственных препаратов не оказывает прямого действия на облегчение зуда. Поэтому необходимы новые подходы к быстрому и эффективному контролю зуда у пациентов с АД. Как уже упоминалось, зуд является основным признаком атопического дерматита и симптомом, который непосредственно ведет к высокому бремени болезни (снижению качества жизни) при этом патологическом состоянии. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этой и других потребностей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении, *среди прочего*, предлагаются способы уменьшения зуда и лечения пациентов с атопическим дерматитом с применением руксолитиниба. Руксолитиниб является мощным ингибитором JAK1/JAK2, (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил (INCB018424; руксолитиниб; активный ингредиент в JAKAFI®), и его фармацевтически приемлемые соли ранее были описаны в патенте США № 7 598 257, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. Руксолитиниба фосфат был ранее описан в публикации патента США № 2008/0312259, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.



руксолитиниб

Например, предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, при этом указанный способ включает нанесение на кожу пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема, содержащего руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В других примерах предлагаются способы уменьшения зуда у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема, содержащего руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, при этом у пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении также предлагаются способы уменьшения зуда у

пациента-человека с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении также предлагаются способы уменьшения зуда у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы уменьшения зуда у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день (2 р/д), при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении также предлагаются способы уменьшения зуда у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день (2 р/д), при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении также предлагаются способы уменьшения зуда у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день (2 р/д), при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения

атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата. В настоящем изобретении также предлагаются способы уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжается по меньшей мере в течение 8 недель (например, в течение 12 недель),

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 нанесения.

В настоящем изобретении также предлагаются способы уменьшения зуда у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжается по меньшей мере в течение 8 недель (например, в течение 12 недель),

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 нанесения.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжается по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения, и

при этом пациент:

в возрасте от 18 до 70 лет,

имеет диагноз атопический дерматит по меньшей мере 2 года,

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на скрининге и исходном уровне, а также

имеет площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом (исключая лицо и интертригинозные области) от 3% до 20% на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы уменьшения зуда

у пациента с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжается по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения, и

при этом пациент:

является подростком в возрасте от ≥ 12 до 17 лет включительно или мужчиной или женщиной в возрасте ≥ 18 лет;

имеет AD по меньшей мере в течение 2 лет;

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на исходном уровне; а также

имеет % BSA с поражением AD, за исключением волосистой части головы, от 3% до 20% на исходном уровне.

В настоящем изобретении также предлагаются способы уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжается по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения, и

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения.

В настоящем изобретении также предлагаются способы уменьшения зуда у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжается по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения, и

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжается по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения, и

при этом пациент:

в возрасте от 18 до 70 лет,

имеет диагноз атопический дерматит по меньшей мере 2 года,

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на скрининге и исходном уровне, а также

имеет площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом (исключая лицо и интертригинозные области) от 3% до 20% на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжается по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения, и

при этом пациент:

является подростком в возрасте от ≥ 12 до 17 лет включительно или мужчиной или женщиной в возрасте ≥ 18 лет;

имеет AD по меньшей мере в течение 2 лет;

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на исходном уровне, а также

имеет % BSA с поражением AD, за исключением волосистой части головы, от 3% до 20% на исходном уровне.

В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения атопического

дерматита средней степени тяжести у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения атопического дерматита от средней до тяжелой степени тяжести у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом указанный пациент имеет: индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В настоящем изобретении также предлагается состав для местного применения (например, состав крема), содержащий 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении также предлагается состав для местного применения (например, состав крема), содержащий 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается использование состава для местного применения (например, состава крема), содержащего 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается использование состава для местного применения (например, состава крема), содержащего 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

«RUX» на Фигурах означает руксолитиниб фосфат. ТАС на Фигурах означает триамцинолон.

Фиг. 1 демонстрирует график среднего процентного улучшения по сравнению с исходным уровнем балла EASI при применении носителя (2 р/д), триамцинолона (0,1% 2 р/д) и крема руксолитиниба (0,15% 1 р/д, 0,5% 1 р/д, 1,5% 1 р/д и 1,5% 2 р/д) на неделе 2 (первый столбец графика каждого набора), неделе 4 (второй столбец графика каждого набора) и неделе 8 (третий столбец графика каждого набора). 0,1% ТАС не демонстрирует столбец, поскольку ТАС вводили только в течение 4 недель.

Фиг. 2 демонстрирует график среднего процентного улучшения по сравнению с исходным уровнем балла EASI при применении носителя (2 р/д), триамцинолона (0,1% 2 р/д) и крема руксолитиниба (1,5% 2 р/д) на неделе 2 (первый столбец графика каждого набора), неделе 4 (второй столбец графика каждого набора) и неделе 8 (третий столбец графика каждого набора). 0,1% ТАС не демонстрирует столбец, поскольку ТАС вводили только в течение 4 недель.

Фиг. 3 демонстрирует график процента ответчиков EASI-75 (улучшение EASI по меньшей мере на 75% по сравнению с исходным уровнем) при применении носителя (2 р/д), триамцинолона (0,1% 2 р/д) и крема руксолитиниба (0,15% 1 р/д, 0,5% 1 р/д, 1,5% 1 р/д и 1,5% 2 р/д) на неделе 2 (первый столбец графика каждого набора), неделе 4 (второй столбец графика каждого набора) и неделе 8 (третий столбец графика каждого набора). 0,1% ТАС не демонстрирует столбец, поскольку ТАС вводили только в течение 4 недель.

Фиг. 4 демонстрирует график пропорции ответа IGA (ответчиком был пациент, достигший балла IGA 0-1 с улучшением на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем) при применении носителя (2 р/д), триамцинолона (0,1% 2 р/д) и крема руксолитиниба (0,15% 1 р/д, 0,5% 1 р/д, 1,5% 1 р/д и 1,5% 2 р/д) на неделе 2 (первый столбец графика каждого набора), неделе 4 (второй столбец графика каждого набора) и неделе 8 (третий столбец графика каждого набора). 0,1% ТАС не демонстрирует столбец, поскольку ТАС вводили только в течение 4 недель.

Фиг. 5 демонстрирует график среднего процентного улучшения по сравнению с исходным уровнем балла EASI для носителя, триамцинолона и крема руксолитиниба через 12 недель. Открытый период длился с недели 8 по неделю 12, когда применяли 1,5% крем руксолитиниба.

Фиг. 6 демонстрирует график доли ответа IGA на носитель, триамцинолон и крем руксолитиниба через 12 недель. Открытый период длился с недели 8 по неделю 12, когда применяли 1,5% крем руксолитиниба.

Фиг. 7 демонстрирует график среднего изменения по сравнению с исходным уровнем балла ежедневных оценок зуда по шкале NRS (шкала NRS имеет диапазон от 0 до 10, где 0 означает отсутствие зуда, а 10 - максимально возможный зуд) при применении носителя (2 р/д), триамцинолона (0,1% 2 р/д) и крема руксолитиниба (0,15% 1 р/д, 0,5% 1 р/д, 1,5% 1 р/д и 1,5% 2 р/д) в течение 28 дней.

Фиг. 8 демонстрирует график среднего изменения по сравнению с исходным

уровнем балла ежедневных оценок зуда по шкале NRS при применении носителя (2 р/д), триамцинолона (0,1% 2 р/д) и крема руксолитиниба (1,5% 2 р/д) в течение 28 дней.

Фиг. 9 демонстрирует график среднего балла по шкале NRS при применении носителя, триамцинолона и крема руксолитиниба через 12 недель. Открытый период длился с недели 8 по неделю 12, когда применяли 1,5% крем руксолитиниба.

Фиг. 10 демонстрирует график среднего процентного улучшения по сравнению с исходным уровнем общего балла Skindex-16 при применении носителя (2 р/д), триамцинолона (0,1% 2 р/д) и крема руксолитиниба (0,15% 1 р/д, 0,5% 1 р/д, 1,5% 1 р/д и 1,5% 2 р/д) на неделе 2 (первый столбец графика каждого набора), неделе 4 (второй столбец графика каждого набора) и неделе 8 (третий столбец графика каждого набора). 0,1% ТАС не демонстрирует столбец, поскольку ТАС вводили только в течение 4 недель. ** указывает на $P < 0,01$ по сравнению с носителем; *** указывает на $P < 0,001$ по сравнению с носителем. † указывает на то, что группа ТАС получала 0,1% крем ТАС до недели 4, а затем носитель.

Фиг. 11 изображает долю участников, достигших IGA-TS в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для TRuE-AD1 (Исследование 303) (сплошные столбцы) и TRuE-AD2 (Исследование 304) (полосатые столбцы) при применении носителя, 0,75% крема руксолитиниба 2 р/д и 1,5% крема руксолитиниба 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 12 изображает долю участников, достигших EASI75 в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для TRuE-AD1 (Исследование 303) (сплошные столбцы) и TRuE-AD2 (Исследование 304) (полосатые столбцы) при применении носителя, 0,75% крема руксолитиниба 2 р/д и 1,5% крема руксолитиниба 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 13 изображает долю участников, которые достигли улучшения зуда по шкале NRS на ≥ 4 балла в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для TRuE-AD1 (Исследование 303) (сплошные столбцы) и TRuE-AD2 (Исследование 304) (полосатые столбцы) при применении носителя, крема руксолитиниба 0,75% 2 р/д и крема руксолитиниба 1,5% 2 р/д для пациентов с исходным зудом NRS ≥ 4 (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 14 изображает среднее изменение по сравнению с исходным уровнем балла ежедневной оценки зуда по шкале NRS со Дня 1 по День 28 для TRuE-AD1 (Исследование 303) при применении носителя (верхняя линия), 0,75% крема руксолитиниба 2 р/д (средняя линия) и 1,5% крема руксолитиниба 2 р/д (нижняя линия) для пациентов с

баллом зуда $NRS \geq 4$ на исходном уровне.

Фиг. 15 изображает среднее изменение по сравнению с исходным уровнем балла ежедневной оценки зуда по шкале NRS со Дня 1 по День 28 для TRuE-AD2 (Исследование 304) при применении носителя (верхняя линия), 0,75% крема руксолитиниба 2 р/д (средняя линия) и 1,5% крема руксолитиниба 2 р/д (нижняя линия) для пациентов с баллом зуда $NRS \geq 4$ на исходном уровне.

Фиг. 16 изображает долю участников, которые достигли улучшения на ≥ 6 баллов по шкале расстройств сна PROMIS (8b) в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для TRuE-AD1 (Исследование 303) (сплошные столбцы) и TRuE-AD2 (Исследование 304) (полосатые столбцы) при применении носителя, крема руксолитиниба 0,75% 2 р/д и крема руксолитиниба 1,5% 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 17 изображает долю участников, достигших улучшения на ≥ 6 баллов по шкале оценки нарушений сна PROMIS (8a) в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для TRuE-AD1 (Исследование 303) (сплошные столбцы) и TRuE-AD2 (Исследование 304) (полосатые столбцы) при применении носителя, крема руксолитиниба 0,75% 2 р/д и крема руксолитиниба 1,5% 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 18 демонстрирует коробчатую диаграмму изменения гемоглобина по сравнению с исходным уровнем (г/л) в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для TRuE-AD1 (Исследование 303) при применении носителя, крема руксолитиниба 0,75% 2 р/д и крема руксолитиниба 1,5% 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 19 демонстрирует коробчатую диаграмму изменения количества тромбоцитов ($10^9/л$) по сравнению с исходным уровнем в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для TRuE-AD1 (Исследование 303) при применении носителя, 0,75% крема руксолитиниба 2 р/д и 1,5% крема руксолитиниба 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 20 демонстрирует коробчатую диаграмму изменения гемоглобина по сравнению с исходным уровнем (г/л) в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для TRuE-AD2 (Исследование 304) при применении носителя, 0,75% крема руксолитиниба 2 р/д и 1,5%крема руксолитиниба 2 р/д (первый

столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 21 демонстрирует коробчатую диаграмму изменения количества тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) по сравнению с исходным уровнем в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для TRuE-AD2 (Исследование 304) при применении носителя, 0,75% крема руксолитиниба 2 р/д и 1,5% крема руксолитиниба 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 22 изображает долю участников, достигших IGA-TS в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для пациентов, которые имеют площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне и индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне как в TRuE-AD1 (Исследование 303), так и в TRuE-AD2 (Исследование 304) при применении носителя, 0,75% крема руксолитиниба 2 р/д и 1,5% крема руксолитиниба 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 23 изображает долю участников, достигших EASI-75 в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для пациентов, которые имеют площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне и индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне как в TRuE-AD1 (Исследование 303), так и в TRuE-AD2 (Исследование 304) при применении носителя, 0,75% крема руксолитиниба 2 р/д и 1,5% крема руксолитиниба 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 24 изображает долю участников, которые достигли снижения зуда по шкале NRS на ≥ 4 балла в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для пациентов, которые имеют площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне, индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне и балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне как в TRuE-AD1 (Исследование 303), так и в TRuE-AD2 (Исследование 304) при применении носителя, 0,75% крема руксолитиниба 2 р/д и 1,5% крема руксолитиниба 2 р/д для пациентов с исходным баллом зуда по шкале NRS ≥ 4 (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 25 изображает среднее изменение по сравнению с исходным уровнем

ежедневных оценок зуда по шкале NRS со дня 1 по день 28 (пациенты, имеющие исходный балл зуда по шкале NRS ≥ 4) для объединенных исследований TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) (верхняя линия (носитель), средняя линия (0,75% крем руколитиниба 2 р/д) и нижняя линия (1,5% крем руколитиниба 2 р/д).

Фиг. 26 изображает долю пациентов, достигших ослабления зуда по шкале NRS на ≥ 4 балла со дня 1 по день 7 (пациенты, имеющие исходный балл зуда по шкале NRS ≥ 4) для объединенных исследований TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) (первый столбец (носитель), второй столбец (0,75% крем руколитиниба 2 р/д) и третий столбец (1,5% крем руколитиниба 2 р/д).

Фиг. 27 изображает долю участников, достигших IGA-TS в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для объединенных исследований TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) при применении носителя, 0,75% крема руколитиниба 2 р/д и 1,5% крема руколитиниба 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руколитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руколитиниба).

Фиг. 28 изображает долю участников, достигших EASI-75 в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для объединенных исследований TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) при применении носителя, 0,75% крема руколитиниба 2 р/д и 1,5% крема руколитиниба 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руколитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руколитиниба).

Фиг. 29 изображает долю участников, достигших улучшения по шкале оценки расстройств сна PROMIS (8b) ≥ 6 баллов в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для пациентов, имеющих балл по шкале оценки расстройств сна PROMIS (8b) ≥ 6 на исходном уровне, для объединенных исследований TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) при применении носителя, 0,75% крема руколитиниба 2 р/д и 1,5% крема руколитиниба 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель, второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руколитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руколитиниба).

Фиг. 30 изображает долю участников, достигших улучшения на ≥ 6 баллов по шкале оценки нарушений, связанных со сном, PROMIS (8a) в период применения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для пациентов, имеющих балл по шкале оценки нарушений, связанных со сном, PROMIS (8a) ≥ 6 на исходном уровне, для объединенных исследований TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) при применении носителя, 0,75% крема руколитиниба 2 р/д и 1,5% крема руколитиниба 2 р/д (первый столбец каждого набора представляет собой носитель,

второй столбец каждого набора представляет собой 0,75% крем руксолитиниба 2 р/д и третий столбец каждого набора представляет собой 1,5% крем руксолитиниба).

Фиг. 31 демонстрирует график среднего значения баллов EASI в период применения носителя в качестве контроля на исходном уровне, Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для объединенных исследований TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) (верхняя линия (носитель), средняя линия (0,75% крем руксолитиниба 2 р/д) и нижняя линия (1,5% крем руксолитиниба 2 р/д).

Фиг. 32 демонстрирует график изменения среднего балла по сравнению с исходным уровнем по шкале EASI в период применения носителя в качестве контроля на исходном уровне, Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для объединенных исследований TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) (верхняя линия (носитель), средняя линия (1,5% крем руксолитиниба 2 р/д) и нижняя линия (0,75% крем руксолитиниба 2 р/д).

Фиг. 33 демонстрирует график среднего процентного изменения по сравнению с исходным уровнем по шкале EASI в период применения носителя в качестве контроля на исходном уровне, Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для объединенных исследований TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) (верхняя линия (носитель), средняя линия (1,5% крем руксолитиниба 2 р/д) и нижняя линия (0,75% крем руксолитиниба 2 р/д).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагается, *среди прочего*, способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении также предлагается способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой

рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ обеспечивает быстрое уменьшение зуда у пациента.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата.

В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления пациент достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении также предлагается способ лечения atopического дерматита от легкой до средней степени тяжести у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предлагается способ лечения atopического дерматита от легкой до средней степени тяжести у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предлагается способ лечения atopического дерматита от легкой до средней степени тяжести у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предлагается способ лечения atopического дерматита от легкой до средней степени тяжести у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата.

В настоящем изобретении также предлагается способ лечения atopического дерматита от легкой до средней степени тяжести у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата.

В настоящем изобретении также предлагается способ лечения atopического дерматита от легкой до средней степени тяжести у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предлагается способ лечения atopического дерматита от легкой до средней степени тяжести у пациента-человека, включающий

два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата.

В настоящем изобретении также предлагается способ лечения атопического дерматита от средней до тяжелой степени тяжести у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается балл 0 или 1 по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается статистически значимое улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается улучшение на 75% оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем; а также у пациента достигается балл 0 или 1 по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается улучшение на 75% оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается балл 0 или 1 по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем; а также у пациента достигается улучшение на 75% оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем; у пациента достигается балл 0 или 1 по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем; а также у пациента достигается улучшение на 75% оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления, описанных в

некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается балл 0 или 1 по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения; а также у пациента достигается улучшение на 75% оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения; у пациента достигается балл 0 или 1 по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения; а также у пациента достигается улучшение на 75% оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения; у пациента достигается балл 0 или 1 по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения; а также у пациента достигается улучшение на 75% оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, нанесение продолжают в течение по меньшей мере 4 недель. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих двадцати абзацах, указанное нанесение продолжают в течение по меньшей мере 8 недель.

Как правило, атопический дерматит от легкой до средней степени тяжести, средней степени тяжести и от средней до тяжелой степени тяжести определяется FDA, т. е. в контексте Общей оценки исследователя на исходном уровне (см. определение IGA *выше*). Например, пациенты с легкой степенью тяжести атопического дерматита имеют балл 2 по Общей оценке исследователя на исходном уровне; пациенты с средней степенью тяжести атопического дерматита имеют балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне; и пациенты с тяжелой степенью тяжести атопического дерматита имеют балл 4 по Общей оценке исследователя на исходном уровне. Пациенты с атопическим дерматитом от легкой до средней степени тяжести имеют балл от 2 до 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне, в то время как пациенты с атопическим дерматитом от средней до тяжелой степени тяжести имеют балл от 3 до 4 по Общей оценке исследователя на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления у пациента с атопическим дерматитом от легкой до средней степени тяжести площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляет $\geq 10\%$ на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления у пациента с атопическим дерматитом средней степени тяжести площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляет $\geq 10\%$ на исходном уровне. В

некоторых вариантах осуществления у пациента с атопическим дерматитом от средней до тяжелой степени тяжести площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляет $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления у пациента с атопическим дерматитом от легкой до средней степени тяжести площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляет от 10% до 20% на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления у пациента с атопическим дерматитом средней степени тяжести площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляет от 10% до 20% на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления у пациента с атопическим дерматитом от средней до тяжелой степени тяжести площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент с атопическим дерматитом средней степени тяжести имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления пациент с атопическим дерматитом от средней до тяжелой степени тяжести имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент с атопическим дерматитом средней степени тяжести имеет балл 3 по Общей оценке исследователя и площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент с атопическим дерматитом от средней до тяжелой степени тяжести имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне, площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне и балл от 3 до 4 по Общей оценке исследователя.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит $0,75\%$ (мас./мас.) или $1,5\%$ (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит $0,75\%$ (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения атопического дерматита средней степени тяжести у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения атопического дерматита средней степени тяжести у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, пациент имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, пациент имеет балл от 3 до 4 по Общей оценке исследователя на исходном уровне. В некоторых вариантах

осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, пациент имеет зуд по Цифровой рейтинговой шкале ≥ 4 баллов на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления, указанных в предыдущих десяти абзацах, пациент: имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне; и имеет зуд по Цифровой рейтинговой шкале ≥ 4 баллов на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления, указанных в предыдущих десяти абзацах, пациент: имеет балл от 3 до 4 по Общей оценке исследователя на исходном уровне; и имеет зуд по Цифровой рейтинговой шкале ≥ 4 баллов на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, возраст пациента составляет ≥ 12 лет. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, пациент имеет в анамнезе атопический дерматит по меньшей мере 2 года. В некоторых вариантах осуществления, указанных в предыдущих десяти абзацах, пациент: имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне; имеет в анамнезе атопический дерматит по меньшей мере 2 года; и возраст ≥ 12 лет. В некоторых вариантах осуществления, указанных в предыдущих десяти абзацах, пациент: имеет балл от 3 до 4 по Общей оценке исследователя на исходном уровне; имеет в анамнезе атопический дерматит по меньшей мере 2 года; и возраст ≥ 12 лет. В некоторых вариантах осуществления, указанных в предыдущих десяти абзацах, пациент: имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне; имеет зуд по Цифровой рейтинговой шкале ≥ 4 баллов на исходном уровне; имеет в анамнезе атопический дерматит по меньшей мере 2 года; и возраст ≥ 12 лет. В некоторых вариантах осуществления, указанных в предыдущих десяти абзацах, пациент: имеет балл от 3 до 4 по Общей оценке исследователя на исходном уровне; имеет зуд по Цифровой рейтинговой шкале ≥ 4 баллов на исходном уровне; имеет в анамнезе атопический дерматит по меньшей мере 2 года; и возраст ≥ 12 лет. В некоторых вариантах осуществления, указанных в предыдущих десяти абзацах, пациент имеет одну или большее количество из следующих характеристик: балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне; зуд по Цифровой рейтинговой шкале ≥ 4 баллов на исходном уровне; атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года; и возраст ≥ 12 лет. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, у пациента достигается балл 0 или 1 по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, у пациента достигается статистически значимое улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, у пациента достигается улучшения на 75% оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, у

некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, указанное нанесение продолжают в течение по меньшей мере 4 недель. В некоторых вариантах осуществления, описанных в предыдущих десяти абзацах, указанное нанесение продолжают в течение по меньшей мере 8 недель.

В некоторых вариантах осуществления состав для местного применения представляет собой состав крема. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его соль представляет собой фосфат руксолитиниба. В некоторых вариантах осуществления указанный состав содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления указанный состав содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления указанный состав содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание фосфата руксолитиниба. В некоторых вариантах осуществления указанный состав содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание фосфата руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале равный или превышающий 4. В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 2 недели после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале равный или превышающий 4. В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 4 недели после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале равный или превышающий 4. В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 8 недель после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале равный или превышающий 4.

В некоторых вариантах осуществления пациент:

в возрасте от 18 до 70 лет,

имеет диагноз атопический дерматит по меньшей мере 2 года,

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на скрининге и исходном уровне, а также

имеет BSA с поражением атопическим дерматитом (исключая лицо и интертригинозные области) от 3% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент:
является подростком в возрасте от ≥ 12 до 17 лет включительно или мужчиной или женщиной в возрасте ≥ 18 лет;
имеет AD по меньшей мере в течение 2 лет;
имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на исходном уровне, а также
имеет % BSA с поражением AD, за исключением волосистой части головы, от 3% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент:
является подростком в возрасте от ≥ 12 до 17 лет включительно или мужчиной или женщиной в возрасте ≥ 18 лет;
имеет AD по меньшей мере в течение 2 лет;
имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на исходном уровне;
имеет % BSA с поражением AD, за исключением волосистой части головы, от 3% до 20% на исходном уровне; и
имеет по меньшей мере 1 целевое поражение (которое отражает патологическое состояние участника и не присутствует на руках, ногах или гениталиях) размером около 10 см^2 или более на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностирован атопический дерматит, что определено критериями Hanifin и Rajika.

В некоторых вариантах осуществления пациент не применял местное лечение атопического дерматита, кроме смягчающих средств, в пределах 2 недель от исходного уровня.

В некоторых вариантах осуществления пациент не применял системные иммунодепрессанты или иммуномодулирующие препараты (например, пероральные или инъекционные кортикостероиды, метотрексат, циклоспорин, микофенолата мофетил или азатиоприн) в пределах 4 недель или 5 периодов полувыведения от исходного уровня (в зависимости от того, что дольше).

В некоторых вариантах осуществления пациент не применял местное лечение атопического дерматита, кроме смягчающих средств, в пределах 2 недель от исходного уровня; и не применял системные иммунодепрессанты или системные иммуномодулирующие препараты в пределах 4 недель от исходного уровня.

В некоторых вариантах осуществления пациент не получает другие терапевтические средства, применяемые для лечения атопического дерматита.

В некоторых вариантах осуществления пациент не получает системные иммунодепрессанты или системные иммуномодулирующие препараты или средства для местного лечения атопического дерматита, кроме смягчающих средств.

В некоторых вариантах осуществления пациент:

(i) не имеет признаков активной острой или хронической инфекции; (ii) не применяет местное лечение атопического дерматита (кроме смягчающих средств) в пределах 2 недель от исходного уровня; (iii) не применяет системные иммунодепрессанты

или иммуномодулирующие препараты (например, пероральные или инъекционные кортикостероиды, метотрексат, циклоспорин, микофенолата мофетил или азатиоприн) в пределах 4 недель или 5 периодов полувыведения от исходного уровня (в зависимости от того, что дольше); (iv) не имеет диагноза другого дерматологического заболевания, кроме атопического дерматита, наличие или лечение которого могло бы усложнить оценку заболевания; (v) не имеет в анамнезе других заболеваний, помимо дерматологических нарушений, при лечении которых может усложниться оценка; (vi) не имеет на скрининге признаков цитопении, определяемой как количество лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<$ нижней границы нормы, уровень гемоглобина < 10 г/дл. лимфоцитов $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$; (vii) не имеет серьезного нарушения функции печени (класс C по Чайлд-Пью) или терминальной стадии почечной недостаточности на диализе или по меньшей мере 1 из следующих признаков: креатинин сыворотки $> 1,5$ мг/дл, аланинаминотрансфераза или аспартатаминотрансфераза $\geq 1,5 \times$ верхний предел нормы; (viii) не применял сильнодействующие системные ингибиторы цитохрома P450 3A4 или флуконазол в пределах 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до визита на исходном уровне, за исключением местных препаратов с ограниченной системной доступностью; и/или (ix) не применял ингибиторы Янус-киназы, системные или местные.

В некоторых вариантах осуществления пациент:

(i) является подростком в возрасте от ≥ 12 до 17 лет включительно или мужчиной или женщиной в возрасте ≥ 18 лет; (ii) имеет диагноз AD согласно критериям Hanifin и Rajka; (iii) имеет AD в анамнезе по меньшей мере 2 года; (iv) имеет балл от 2 до 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне; (v) имеет % BSA с поражением AD, за исключением волосистой части головы, от 3% до 20% на исходном уровне; (vi) согласился прекратить прием всех агентов, применяемых для лечения AD, во время введения; и/или (vi) имеет по меньшей мере 1 целевое поражение (которое отражает патологическое состояние участника и не присутствует на руках, ногах или гениталиях) размером около 10 см^2 или более на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент:

(i) не имеет нестабильного течения AD (спонтанное улучшение или быстрое ухудшение) по определению врача за 4 недели до исходного уровня; (ii) не имеет сопутствующих патологических состояний и других заболеваний в анамнезе: (a) иммунодефицит (например, лимфома, синдром приобретенного иммунодефицита, синдром Вискотта-Олдрича); (b) хроническая или острая инфекция, требующая лечения системными антибиотиками, противовирусными, противопаразитарными, противопротозойными или противогрибковыми средствами в пределах 2 недель от исходного уровня; (c) активная острая бактериальная, грибковая или вирусная инфекция кожи (например, простой герпес, опоясывающий герпес, ветряная оспа) в пределах 1 недели от исходного уровня; (d) любое другое сопутствующее кожное заболевание (например, генерализованная эритродермия, такая как синдром Нетертона), пигментация

или обширные рубцы, которые, по мнению исследователя, могут мешать оценке поражений АД или поставить под угрозу безопасность участников; (e) наличие поражений АД только на руках или ногах без предварительного анамнеза поражения других классических областей поражения, таких как лицо или складки; (f) другие виды экземы; (iii) не имеет каких-либо серьезных заболеваний или клинических, физических или психических состояний (), которые, по мнению исследователя, могут помешать полноценному участию в исследовании, включая прием исследуемого препарата и осуществление необходимых визитов в исследовании; представляют значительный риск для участника; или препятствуют интерпретации данных исследования. Например: (a) клинически значимое или неконтролируемое заболевание сердца, включая нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда в пределах 6 месяцев от Дня 1 введения исследуемого препарата, застойную сердечную недостаточность класса III или IV по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации и аритмию, требующую терапии, или неконтролируемую гипертензию (кровяное давление > 150/90 мм рт. ст.), если это не одобрено медицинским монитором/спонсором; (b) участники со злокачественными новообразованиями в анамнезе за 5 лет до включения в это исследование, за исключением надлежащим образом пролеченных нематастатических злокачественных новообразований; (c) низкий гемоглобин (<10 г/дл); (d) тяжелое заболевание почек на диализе (креатинин сыворотки > 2 мг/дл); (e) текущее и/или перенесенное заболевание печени, включая известный гепатит В или С, с нарушениями функции печени или желчевыводящих путей; (iv) пациент не получает какое-либо из следующих видов лечения в течение указанного периода вымывания до исходного уровня: (a) 5 периодов полувыведения или 12 недель, в зависимости от того, что дольше - биологические агенты (например, дупилумаб); (b) 4 недели - системные кортикостероиды или аналоги адренокортикотропного гормона, циклоспорин, метотрексат, азатиоприн или другие системные иммунодепрессанты или иммуномодулирующие средства (например, микофенолат или такролимус); (c) 2 недели - иммунизация и седативные антигистаминные препараты, за исключением случаев длительной стабильной схемы (разрешены неседативные антигистаминные препараты); (d) 1 неделя - применение других местных средств для лечения АД (кроме смягчающих средств), таких как кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, каменноугольная смола (шампунь), антибиотики, антибактериальное очищающее средство для мытья тела/мыло. «Отбеливающие» ванны с разбавленным гипохлоритом натрия разрешены, если их количество не превышает 2 ванны в неделю и их частота остается неизменной на протяжении всего исследования; (v) пациент ранее не получал ингибиторы JAK, системные или местные; (vi) пациент не подвергался терапии ультрафиолетовым светом или длительному воздействию естественных или искусственных источников УФ-излучения (например, солнечного света или солярия) в пределах 2 недель от исходного уровня и/или не намеревается подвергаться такому воздействию во время исследования, что, по мнению исследователя, потенциально может повлиять на АД участника; (vii) не

имеет положительных результатов серологических тестов на скрининге на антитела к HIV; (viii) не имеет изменений функциональных тестов печени со следующими показателями: АСТ или АЛТ $\geq 2 \times \text{ULN}$; щелочная фосфатаза и/или билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$ (непрямой билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$ допускается, если билирубин фракционирован, а прямой билирубин $< 35\%$); (ix) пациентка не беременна, не кормит грудью и не планирует беременность; (x) пациент не имеет алкоголизма или наркомании в анамнезе в пределах 1 года до скрининга или текущего употребления алкоголя или наркотических средств, что, по мнению исследователя, будет препятствовать способности участника соблюдать схему приема и проводить оценки в исследовании; и/или (xi) в настоящее время пациент не получает лечение или не получал лечение в пределах 30 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) от исходного уровня другим исследуемым лекарственным средством или в настоящее время пациент не является участником исследования по протоколу другого исследуемого лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления два введения в день осуществляются с интервалом по меньшей мере 8 часов.

В некоторых вариантах осуществления состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую указанный руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) руксолитиниба фосфата в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 0,75% (мас./мас.) руксолитиниба фосфата в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления указанный состав крема имеет pH от около 2,8 до около 3,9.

В некоторых вариантах осуществления указанный состав крема имеет pH от около 2,8 до около 3,6.

В некоторых вариантах осуществления указанный состав крема представляет собой солубилизованный крем.

В некоторых вариантах осуществления введение указанного состава крема не приводит к статистически значимому снижению уровня гемоглобина или тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления введение указанного состава крема не приводит к ожогу в месте нанесения. В некоторых вариантах осуществления введение указанного состава крема не вызывает зуда в месте нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается быстрое уменьшение зуда.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается статистически значимое уменьшения зуда на день 1 (т.е. в течение 12 часов) указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается статистически значимое

уменьшение зуда на день 1 (т. е. в течение 12 часов) указанного нанесения состава крема, содержащего 1,5% (мас./мас.) руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на день 1 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 1 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 1 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1,5 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 1 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1,5 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 4 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в течение 36 часов после указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 6 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 1 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 3 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 2 указанного нанесения, уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 6 указанного нанесения, и уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 3 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного нанесения, уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 6 указанного нанесения, и уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 3 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 2 указанного нанесения, уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 1 указанного нанесения, и уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 3 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного нанесения, уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 1 указанного нанесения, и уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 3 указанного нанесения.

Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 2 указанного нанесения.

Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, при

два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 2 указанного нанесения, уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 1 указанного нанесения и уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 3 указанного нанесения.

Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного нанесения, уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 1 указанного нанесения и уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 3 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается минимальная клинически значимая разница в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 1 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается минимальная клинически значимая разница в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается минимальная клинически значимая разница в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 3 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается минимальная клинически значимая разница в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 4 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается клинически значимое улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается клинически значимое улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 3 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается клинически значимое улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 4 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение

того же периода вводили плацебо.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается клинически значимое улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается клинически значимое улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 4 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается клинически значимое улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 8 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4,5 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления указанное нанесение устраняет симптоматику атопического дерматита.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается статистически значимое улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается статистически

значимое улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается 75% улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается 75% улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается 75% улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается 75% улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается 0 или 1 балл по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается 0 или 1 балл по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается 0 или 1 балл по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается клинически значимое улучшение по шкале PROMIS Краткая Форма - Расстройства сна (8b) с оценкой за 24 часа на неделе 8.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается по меньшей мере 50% улучшение общего балла Skindex-16 на неделе 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается по меньшей мере 60% улучшение общего балла Skindex-16 на неделе 2 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается по меньшей мере 50% улучшение общего балла Skindex-16 на неделе 4 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается по меньшей мере 60% улучшение общего балла Skindex-16 на неделе 4 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается по меньшей мере 70% улучшение общего балла Skindex-16 на неделе 4 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается по меньшей мере 50% улучшение общего балла Skindex-16 на неделе 8 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается по меньшей мере

60% улучшение общего балла Skindex-16 на неделе 8 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается по меньшей мере 70% улучшение общего балла Skindex-16 на неделе 8 указанного нанесения.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает атопическим дерматитом от легкой до средней степени тяжести.

В некоторых вариантах осуществления нанесение продолжают по меньшей мере в течение 2 недель.

В некоторых вариантах осуществления нанесение продолжают по меньшей мере в течение 4 недель.

В некоторых вариантах осуществления нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель.

В некоторых вариантах осуществления нанесение продолжают по меньшей мере в течение 12 недель.

В настоящем изобретении также предлагается способ уменьшения зуда у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 введения.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ уменьшения зуда у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 введения.

В настоящем изобретении также предлагается способ уменьшения зуда у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжается по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 нанесения, и

при этом пациент:
в возрасте от 18 до 70 лет,
имеет диагноз атопический дерматит по меньшей мере 2 года,
имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на скрининге и исходном уровне, а также

имеет площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом (исключая лицо и интертригинозные области) от 3% до 20% на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжается по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 нанесения, и

при этом пациент:

является подростком в возрасте от ≥ 12 до 17 лет включительно или мужчиной или женщиной в возрасте ≥ 18 лет;

имеет AD по меньшей мере в течение 2 лет;

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на исходном уровне, а также

имеет % BSA с поражением AD, за исключением волосистой части головы, от 3% до 20% на исходном уровне.

В настоящем изобретении также предлагается способ уменьшения зуда у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения, и

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

В настоящем изобретении также предлагается способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 0,75% (мас./мас.) или

1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,
при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,
при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по
Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8
указанного нанесения, и

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с
улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8
недель указанного нанесения.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ уменьшения зуда у
пациента-человека с атопическим дерматитом, включающие нанесение на кожу
указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при
этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую
1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по
Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8
указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с
улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8
указанного нанесения, и

при этом пациент:

в возрасте от 18 до 70 лет,

имеет диагноз атопический дерматит по меньшей мере 2 года,

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на скрининге и исходном
уровне, а также

имеет BSA с поражением атопическим дерматитом (исключая лицо и
интертригинозные области) от 3% до 20% на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ уменьшения зуда у
пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного
пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом
указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 0,75%
(мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба
фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по
Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8
указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с
улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8
недель указанного нанесения, и

при этом пациент:

является подростком в возрасте от ≥ 12 до 17 лет включительно или мужчиной или женщиной в возрасте ≥ 18 лет;

имеет AD по меньшей мере в течение 2 лет;

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на исходном уровне, а также

имеет % BSA с поражением AD, за исключением волосистой части головы, от 3% до 20% на исходном уровне.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ уменьшения зуда у пациента-человека с atopическим дерматитом, включающий нанесение два раза в день на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, композиции, содержащей:

(1) 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата, и

(2) средство для осуществления дозозависимого проникновения через кожу указанного руксолитиниба фосфата, при этом пациент достигает снижения балла зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ уменьшения зуда у пациента-человека с atopическим дерматитом, включающий нанесение два раза в день на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, композиции, содержащей:

(1) 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

и

(2) средство для осуществления дозозависимого проникновения через кожу указанного руксолитиниба фосфата, при этом пациент достигает снижения балла зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении также предлагается способ уменьшения зуда у пациента с atopическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении также предлагается способ уменьшения зуда у пациента с atopическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ лечения atopического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного

пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли;

при этом пациент имеет одну или большее количество характеристик, выбранных из группы, состоящей из:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

Балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне; а также

балл по Общей оценке исследователя равен по меньшей мере 3 на исходном уровне.

В настоящем изобретении также предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли;

при этом пациент имеет одну или большее количество характеристик, выбранных из группы, состоящей из:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне; а также

балл по Общей оценке исследователя равен по меньшей мере 3 на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли;

при этом пациент имеет одну или большее количество характеристик, выбранных из группы, состоящей из:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне; а также

балл по Общей оценке исследователя равен по меньшей мере 3 на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного

пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата;

при этом пациент имеет одну или большее количество характеристик, выбранных из группы, состоящей из:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне; а также

балл по Общей оценке исследователя равен по меньшей мере 3 на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата;

при этом пациент имеет одну или большее количество характеристик, выбранных из группы, состоящей из:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне; а также

балл по Общей оценке исследователя равен по меньшей мере 3 на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет одну или большее количество характеристик, выбранных из группы, состоящей из:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне;

балл по Общей оценке исследователя ≥ 3 на исходном уровне;

возраст от 12 до 85 лет; а также

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет одну или большее количество характеристик, выбранных из группы, состоящей из:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне; а также

балл по Общей оценке исследователя равен 3 на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести

экземы \geq на 16 исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляет $\geq 10\%$ на исходном уровне..

В некоторых вариантах осуществления у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляет от 10% до 20% на исходном уровне..

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет балл ≥ 4 по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает атопическим дерматитом средней степени тяжести.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает атопическим дерматитом от средней до тяжелой степени тяжести.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне и площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне, площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне и балл ≥ 4 по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне, площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне, достигает 75% улучшения оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне, площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне, достигает 75% улучшения оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне, площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне, достигает 75% улучшения оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне, площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне, достигает балла 0 или 1 по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне, площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне, достигает балла 0 или 1 по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне, площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне, достигает балла 0 или 1 по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне, площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне, достигает уменьшения зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести

исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне, площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне и балл ≥ 3 по Общей оценке исследователя на визите скрининга и на визите исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне, площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне и 3 по Общей оценке исследователя на визите скрининга и на визите исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В некоторых вариантах реализации пациент имеет характеристики, включающие: индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне; возраст от 12 до 85 лет; наличие в анамнезе атопического дерматита по меньшей мере в течение 2 лет. В некоторых вариантах осуществления указанные характеристики дополнительно включают: балл ≥ 3 по Общей оценке исследователя на визите скрининга и на визите исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления указанные характеристики дополнительно включают: балл 3 по Общей оценке исследователя на визите скрининга и на визите исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления указанные характеристики дополнительно включают: балл ≥ 4 по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления вариантов изобретения, описанных в этом абзаце, у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом альтернативно составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8

недель указанного нанесения, и

при этом пациент имеет одну или большее количество характеристик, выбранных из группы, состоящей из:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне;

балл по Общей оценке исследователя по меньшей мере 3 на исходном уровне;

возраст ≥ 12 лет; а также

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения, и

при этом пациент имеет характеристики, включающие:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

возраст ≥ 12 лет; а также

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения, и

при этом пациент имеет характеристики, включающие:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне;

возраст ≥ 12 лет; а также

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения, и

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне;

балл по Общей оценке исследователя по меньшей мере 3 на исходном уровне;

возраст ≥ 12 лет; а также

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения, и

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;
площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;
балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне;
имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на визите скрининга и на визите исходного уровня;
возраст ≥ 12 лет; а также
атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающий нанесение два раза в день на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, композиции, содержащей:

(1) 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,
и

(2) средство для осуществления дозозависимого проникновения через кожу указанного руксолитиниба фосфата, при этом пациент достигает успеха в лечении IGA.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающий нанесение два раза в день на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, композиции, содержащей:

(1) 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,
и

(2) средство для осуществления дозозависимого проникновения через кожу указанного руксолитиниба фосфата, при этом пациент достигает EASI-75.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающий нанесение два раза в день на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, композиции, содержащей:

(1) 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,
и

(2) средство для осуществления дозозависимого проникновения через кожу указанного руксолитиниба фосфата, при этом пациент достигает снижения балла зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающий нанесение два раза в день на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, композиции, содержащей:

(1) 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,
и

(2) средство для осуществления дозозависимого проникновения через кожу

указанного руксолитиниба фосфата, при этом пациент достигает уменьшения зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения, и

при этом пациент имеет одну или большее количество характеристик, выбранных из группы, состоящей из:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне;

имеет балл ≥ 3 по Общей оценке исследователя на визите скрининга и на визите исходного уровня;

возраст ≥ 12 лет; а также

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения, и

при этом пациент имеет характеристики, включающие:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на

исходном уровне;

возраст ≥ 12 лет; а также

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения atopического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения, и

при этом пациент имеет характеристики, включающие:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением atopическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне;

возраст ≥ 12 лет; а также

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения atopического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения, и

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением atopическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне;

имеет балл по меньшей мере 3 по Общей оценке исследователя на визите

скрининга и на визите исходного уровня;

возраст ≥ 12 лет; а также

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения atopического дерматита у пациента-человека, включающие нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения,

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем через 8 недель указанного нанесения, и

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне;

площадь поверхности тела с поражением atopическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне;

имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на визите скрининга и на визите исходного уровня;

возраст ≥ 12 лет; а также

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения atopического дерматита у пациента-человека с atopическим дерматитом, включающий нанесение два раза в день на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, композиции, содержащей:

(1) 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата, и

(2) средство для осуществления дозозависимого проникновения через кожу указанного руксолитиниба фосфата, при этом пациент достигает успеха в лечении IGA.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения atopического дерматита у пациента-человека с atopическим дерматитом, включающий нанесение два раза в день на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, композиции, содержащей:

(1) 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата, и

(2) средство для осуществления дозозависимого проникновения через кожу указанного руксолитиниба фосфата, при этом пациент достигает EASI-75.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения atopического дерматита у пациента-человека с atopическим дерматитом,

включающий нанесение два раза в день на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, композиции, содержащей:

- (1) 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата, и
- (2) средство для осуществления дозозависимого проникновения через кожу указанного руксолитиниба фосфата, при этом пациент достигает снижения балла зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения атопического дерматита у пациента-человека с атопическим дерматитом, включающий нанесение два раза в день на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, композиции, содержащей:

- (1) 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата, и
- (2) средство для осуществления дозозависимого проникновения через кожу указанного руксолитиниба фосфата, при этом пациент достигает уменьшения зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем.

Определения

В данном контексте термин «руксолитиниба фосфат» означает соль фосфорной кислоты руксолитиниба, в которой соотношение руксолитиниба и фосфорной кислоты составляет 1:1.

В некоторых вариантах осуществления «крем» означает эмульсию, полутвердую лекарственную форму для нанесения на кожу.

Когда способы относятся к определению «на день 2», «на неделе 4», «на неделе 8», «на неделе 12», «в течение 36 часов» или «в течение 12 часов» после введения, это относится к периоду времени после введения первой дозы состава крема, когда нет перерыва в введении. Например, если способ относится к уменьшению оценки зуда по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 у пациента, которому вводили состав крема два раза в день, это означает, что оценку зуда по шкале NRS осуществляли через 8 недель после нанесения состава крема два раза в день после первой дозы состава крема без пропуска дней. Что касается оценки зуда по шкале NRS, поскольку крем руксолитиниба или носитель наносят утром, а оценку зуда по шкале NRS осуществляют вечером (см. исследования фазы 2 и фазы 3 в Примерах), то термин «в день 1» означает примерно через 12 часов после введения, «в день 2» означает примерно через 36 часов после введения, «в день 3» означает примерно через 2,5 дня после введения и т. д.

В данном контексте термин «быстрое уменьшение зуда» означает статистически значимое уменьшение зуда по шкале NRS в течение 12 часов (или, как описано в данном документе, «в день 1») после первого введения крема руксолитиниба по сравнению с носителем.

Критерии “Hanifin и Rajika ” описаны в публикации Hanifin JM, Rajka G. “Diagnostic features of atopic dermatitis,” Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1980; 92:44-47, которая полностью включен в данный документ посредством ссылки.

В данном контексте термин «% BSA» относится к процентной доле общей площади поверхности тела, пораженной атопическим дерматитом. Этот показатель можно определить с точностью до 0,1% («отпечаток руки»), применяя в качестве ориентира ладонь с пальцами как 1% и большой палец как 0,1% для областей, идентифицированных для обработки кремом руксолитиниба на исходном уровне (исключая лицо и интертригинозные области; или в альтернативном варианте, исключая волосистую часть головы).

В данном контексте термин «балл зуда по шкале NRS» относится к Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда. Оценка зуда по шкале NRS представляет собой ежедневно сообщаемую пациентом меру интенсивности зуда (воспоминание за 24 часа). Субъектов попросят оценить тяжесть зуда, вызванного их АД, выбрав число от 0 (зуд отсутствует) до 10 (самый сильный зуд, который только можно себе представить), которое лучше всего описывает их самый сильный уровень зуда за последние 24 часа. В качестве неограничивающего примера пациентам может быть выдано портативное устройство (электронный дневник, eDiary), на котором можно записывать интенсивность зуда. Пациент может быть проинструктирован заполнять электронный дневник каждый вечер.

В данном контексте термин «EASI» относится к индексу площади и тяжести экземы. Система оценки EASI представляет собой валидированную систему оценки заболевания в клинических исследованиях (Hanifin JM, et al, Exp Dermatol 2001;10:11-18). Степени тяжести по шкале EASI являются следующими: 0=чистая кожа; от 0,1 до 1,0=почти чистая кожа; от 1,1 до 7,0=легкая степень тяжести; от 7,1 до 21,0=средняя степень тяжести; от 21,1 до 50,0=тяжелая степень тяжести; от 50,1 до 72,0=очень тяжелая степень тяжести.

В данном контексте термин «EASI-75» означает улучшение на $\geq 75\%$ индекса площади и тяжести экземы у пациента.

В данном контексте термин «2 р/д» означает два раза в день.

В данном контексте термин «1 р/д» означает один раз в день.

В данном контексте термин «статистически значимый» означает р-значение $<0,05$ (предпочтительно $<0,001$ и наиболее предпочтительно $<0,0001$).

В данном контексте термин «IGA» относится к Общей оценке исследователя. Степени по шкале IGA приведены в таблице ниже:

Степень	Тяжесть	Статус
0	Чистая кожа	Нет воспалительных признаков АД
1	Почти чистая кожа	Заметная лишь эритема и заметная лишь папуляция/инфильтрация
2	Легкая степень заболевания	Легкая эритема и легкая папуляция/инфильтрация
3	Средняя степень заболевания	Умеренная эритема и умеренная папуляция/инфильтрация

4	Тяжелая степень заболевания	Тяжелая эритема и тяжелая папуляция/инфильтрация
5	Очень тяжелая степень заболевания	Очень тяжелая эритема и очень тяжелая папуляция/инфильтрация с просачиванием/коркообразованием

В данном контексте термин «IGA-TS» означает успех лечения по Общей оценке исследователя, который представляет собой балл IGA, равный 0 или 1, с улучшением на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем.

В данном контексте фраза «фармацевтически приемлемый» означает те соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые, в рамках рационального клинического суждения, являются пригодными для применения в контакте с тканями человека и животных. В некоторых вариантах осуществления «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регуляторным ведомством Федерального правительства или правительством штата, или приведенный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения для животных, а более конкретно для человека.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений. В данном контексте термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, помимо прочего, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил (MeCN), являются предпочтительными. Перечни подходящих солей можно найти в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль фосфорной кислоты, соль серной кислоты или соль малеиновой кислоты.

В данном контексте термин «PROMIS» относится к Информационной системе оценки исходов, сообщаемых пациентами (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS®), которая представляет собой набор широко применяемых и общепринятых измерений исходов, сообщаемых пациентами, которые были разработаны с помощью надежных методов разработки оценки клинических исходов и являются психометрически подтвержденными. Выбранные опросники PROMIS Краткая Форма - Нарушения, связанные со сном (8a) и Краткая Форма - Расстройство сна (8b) были модифицированы для ежедневного заполнения дневника с оценкой за 24 часа: Краткая Форма - Нарушения, связанные со сном (8a) заполняется вечером, а Краткая Форма - Расстройство сна (8b) заполняется утром в период приема носителя в качестве контроля.

В данном контексте термин «минимальное клинически значимое различие» или «MCID» относится к снижению зуда по шкале NRS на 2-3 балла по сравнению с исходным уровнем.

В данном контексте термин «клинически релевантное улучшение» или «CRI» относится к снижению зуда по шкале NRS на ≥ 4 балла по сравнению с исходным уровнем.

В данном контексте термин «эмульгирующий компонент» относится, в одном аспекте, к веществу или смесям веществ, которые поддерживают элемент или частицу во взвешенном состоянии в жидкой среде. В некоторых вариантах осуществления указанный эмульгирующий компонент позволяет масляной фазе образовывать эмульсию при объединении с водой. В некоторых вариантах осуществления указанный эмульгирующий компонент относится к одному или большему количеству неионогенных поверхностно-активных веществ.

В данном контексте термин «окклюзионный компонент» относится к гидрофобному агенту или смеси гидрофобных агентов, которые образуют окклюзионную пленку на коже, которая уменьшает трансэпидермальную потерю воды (TEWL) путем предотвращения испарения воды из рогового слоя.

В данном контексте термин «компонент, увеличивающий жесткость» относится к веществу или смеси веществ, которые повышают вязкость и/или консистенцию крема или улучшают реологические свойства крема.

В данном контексте термин «смягчающий компонент» относится к агенту, который смягчает или успокаивает кожу или успокаивает раздраженную внутреннюю поверхность.

В данном контексте термин «стабилизирующий компонент» относится к веществу или смеси веществ, которые улучшают стабильность крема и/или совместимость компонентов в креме. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизирующий компонент предотвращает агломерацию эмульсии и стабилизирует капли в эмульсии масло-в-воде.

В данном контексте термин «растворяющий компонент» представляет собой жидкое вещество или смесь жидких веществ, способных растворять руксолитиниб (или его соль) или другие вещества в креме. В некоторых вариантах осуществления указанный

растворяющий компонент представляет собой жидкое вещество или смесь жидких веществ, в которых руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль обладают приемлемой растворимостью. Например, растворимость руксолитиниба (свободное основание) или его фосфатной соли (соль 1:1) представлена в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой вещество или их смесь, в которой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль (в зависимости от того, что применяется) имеет растворимость по меньшей мере около 10 мг/мл или больше, по меньшей мере около 15 мг/мл или больше или по меньшей мере около 20 мг/мл или больше при измерении, как описано в Примере 2.

В данном контексте фраза «противомикробный консервирующий компонент» представляет собой вещество или смеси веществ, которые ингибируют рост микроорганизмов в креме.

В данном контексте фраза «хелатирующий компонент» относится к соединению или смесям соединений, которые обладают способностью прочно связываться с ионами металлов.

В данном контексте «% по массе эмульсии» означает процентную концентрацию компонента в эмульсии в пересчете на основе «масса/масса». Например, 1% масс./масс. компонента $A = \frac{\text{масса компонента A}}{\text{общая масса эмульсии}} \times 100$.

В данном контексте термин «% по массе эмульсии в пересчете на свободное основание» руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли» означает, что масс./масс. % рассчитывают на основе массы руксолитиниба в общей эмульсии. Например, «1,5% масс./масс. в пересчете на свободное основание» руксолитиниба фосфата означает, что на 100 граммов всего состава в эмульсии приходится 1,98 грамма руксолитиниба фосфата (что соответствует 1,5 граммам свободного основания, руксолитиниба).

В данном контексте термин «компонент» может означать одно вещество или смесь веществ.

В данном контексте термин «жирная кислота» относится к алифатической кислоте, которая является насыщенной или ненасыщенной. В некоторых вариантах осуществления жирная кислота находится в смеси различных жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления жирная кислота имеет в среднем от около восьми до около тридцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления жирная кислота имеет в среднем от 12 до 20, 14-20 или 16-18 атомов углерода. Подходящие жирные кислоты включают, помимо прочего, 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, сесквиизооктадекановую кислоту, бегеновую кислоту, изобегеновую кислоту и арахидоновую кислоту или их смеси.

В данном контексте термин «жирный спирт» относится к алифатическому спирту, который является насыщенным или ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления жирный спирт находится в смеси различных жирных спиртов. В некоторых вариантах осуществления жирный спирт имеет в среднем от около 12 до около 20, от около 14 до около 20 или от около 16 до около 18 атомов углерода. Подходящие жирные спирты включают, помимо прочего, стеариловый спирт, лауриловый спирт, пальмитиловый спирт, цетиловый спирт, каприловый спирт, каприлиловый спирт, олеиловый спирт, линолениловый спирт, арахидоновый спирт, бегениловый спирт, изобегниловый спирт, селажилловый спирт, химилловый спирт, а также линолеиловый спирт или их смеси.

В данном контексте термин «полиалкиленгликоль», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к полимеру, содержащему оксиалкиленовые мономерные звенья, или к сополимеру различных оксиалкиленовых мономерных звеньев, в котором алкиленовая группа имеет от 2 до 6, от 2 до 4, или от 2 до 3 атомов углерода. В данном контексте термин «оксиалкилен», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкилен-. В некоторых вариантах осуществления полиалкиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль.

В данном контексте термин «эфир сорбитана и жирной кислоты» включает продукты, полученные из сорбитана или сорбитола и жирных кислот и, необязательно, звеньев полиэтиленгликоля, включая эфиры сорбитана и полиэтиоксилированные эфиры сорбитана. В некоторых вариантах осуществления эфир сорбитана и жирной кислоты представляет собой полиэтиоксилированный эфир сорбитана.

В данном контексте термин «сложный эфир сорбитана» относится к соединению или смеси соединений, полученному в результате этерификации сорбита и по меньшей мере одной жирной кислоты. Жирные кислоты, пригодные для получения сложных эфиров сорбитана, включают, помимо прочих, описанные в данном документе. Подходящие сложные эфиры сорбитана включают, помимо прочего, серию Span™ (доступную от компании Uniqema), которая включает Span 20 (монолаурат сорбитана), 40 (монопальмитат сорбитана), 60 (моностеарат сорбитана), 65 (тристеарат сорбитана), 80 (сорбитанмоноолеат) и 85 (сорбитантриолеат). Другие подходящие сложные эфиры сорбитана включают эфиры, перечисленные в публикации R. C. Rowe и P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В данном контексте термин «полиэтоксилированный сложный эфир сорбитана» относится к соединению или их смеси, полученному в результате этоксилирования сложного эфира сорбитана. Полиоксиэтиленовая часть соединения может находиться между эфиром жирной кислоты и сорбитановой частью. В данном контексте термин «сложный эфир сорбитана» относится к соединению или смеси соединений, полученному в результате этерификации сорбита и по меньшей мере одной жирной кислоты. Жирные кислоты, пригодные для получения сложных эфиров полиэтиоксилированного сорбитана,

включают, помимо прочих, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 2 до около 200 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 2 до около 100 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 4 до около 80 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 4 до около 40 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 4 до около 20 оксиэтиленовых звеньев. Подходящие полиэтоксилированные сложные эфиры сорбитана включают, помимо прочего, серию Tween™ (доступную от компании Uniqema), которая включает Tween 20 (POE(20) монолаурат сорбитана), 21 (POE(4) монолаурат сорбитана), 40 (POE(20) сорбитанмонопальмитат), 60 (POE(20) сорбитанмоностеарат), 60К (POE(20) сорбитанмоностеарат), 61 (POE(4) сорбитанмоностеарат), 65 (POE(20) сорбитантристеарат), 80 (POE(20) сорбитанмоноолеат), 80К (POE(20) сорбитанмоноолеат), 81 (POE(5) сорбитанмоноолеат) и 85 (POE(20) сорбитантриолеат). В данном контексте аббревиатура «POE» относится к полиоксиэтилену. Число, следующее за аббревиатурой POE, относится к количеству повторяющихся оксиэтиленовых звеньев в соединении. Другие подходящие полиэтоксилированные сложные эфиры сорбитана включают сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, перечисленные в публикации R. C. Rowe и P. J. Shesky, *Handbook of pharmaceutical excipients*, (2006), 5th ed., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления полиэтоксилированный сложный эфир сорбитана представляет собой полисорбат. В некоторых вариантах осуществления полиэтоксилированный сложный эфир сорбитана представляет собой полисорбат 20.

В данном контексте термин «эфиры глицерина и жирной кислоты» относится к моно-, ди- или триглицеридам жирных кислот. Эфиры глицерина и жирной кислоты могут быть необязательно замещены группами сульфоновой кислоты или их фармацевтически приемлемыми солями. Подходящие жирные кислоты для получения глицеридов жирных кислот включают, помимо прочих, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эфир глицерина и жирной кислоты представляет собой моноглицерид жирной кислоты, содержащий от 12 до 18 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления эфир глицерина и жирной кислоты представляет собой глицерилстеарат.

В данном контексте термин «триглицерид» относится к сложному эфиру, полученному из глицерина и трех жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления триглицериды представляют собой триглицериды со средней длиной цепи.

В данном контексте термин «алкиленгликоль» относится к группе формулы -O-алкилен-, где алкиленовая группа имеет от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкиленгликоль представляет собой пропиленгликоль (1,2-пропандиол).

В данном контексте термин «полиэтиленгликоль» относится к полимеру, содержащему мономерные звенья этиленгликоля формулы $-O-CH_2-CH_2-$. Подходящие полиэтиленгликоли могут иметь свободную гидроксильную группу на каждом конце полимерной молекулы или могут иметь одну или большее количество гидроксильных групп, этерифицированных низшим алкилом, например, метильную группу. Также подходящими являются производные полиэтиленгликолей, имеющие этерифицируемые карбоксильные группы. Полиэтиленгликоли, применимые в данном изобретении, могут быть полимерами с любой длиной цепи или молекулярной массой и могут включать разветвления. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от около 200 до около 9000. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от около 200 до около 5000. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от около 200 до около 900. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет около 400. Подходящие полиэтиленгликоли включают, помимо прочего, 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 «около» означает плюс или минус 10% значения.

Составы крема

В некоторых вариантах осуществления состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде. В некоторых вариантах осуществления крем представляет собой солюбилизированный крем. В некоторых вариантах осуществления крем имеет pH от около 2,8 до около 3,6. В контексте pH «около» относится к $\pm 0,3$ (предпочтительно $\pm 0,2$ или более предпочтительно $\pm 0,1$).

В некоторых вариантах осуществления крем содержит эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) руксолитиниба фосфата в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления крем представляет собой эмульсию масло-в-воде, как описано в публикации US 2015/0250790, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. В частности, Примеры 3-6 из публикации US 2015/0250790 (и, в частности, Таблицы 3-5 и сопроводительный текст) включены в данный документ посредством ссылки.

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

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 24% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от около 15% до около 24% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от около 18% до около 24% по массе эмульсии.

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

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из белого петролатума, цетилового спирта, стеарилового спирта, легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент содержит окклюзионный компонент.

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

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

В некоторых вариантах осуществления окклюзионный компонент содержит одно или большее количество 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), стеролов (например, холестерина), растительного или животного жира (например, масла какао), растительного воска (например, карнаубского воска) и сложного эфира воска (например, пчелиного воска).

В некоторых вариантах осуществления окклюзионный компонент содержит одно или большее количество 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 петролатум.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент содержит компонент, увеличивающий жесткость.

В некоторых вариантах осуществления компонент, увеличивающий жесткость, присутствует в количестве от около 2% до около 8% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент, увеличивающий жесткость, присутствует в количестве от около 3% до около 6% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент, увеличивающий жесткость, присутствует в количестве от около 4% до около 7% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент, увеличивающий жесткость, содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из жирных

спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент, увеличивающий жесткость, содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из C_{12-20} жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент, увеличивающий жесткость, содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из C_{16-18} жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент, увеличивающий жесткость, содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент содержит смягчающий компонент.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент присутствует в количестве от около 5% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент присутствует в количестве от около 7% до около 13% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из минеральных масел и триглицеридов.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла и триглицеридов со средней длиной цепи.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 1% до около 9% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 2% до около 6% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 3% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 4% до около 7% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит эмульгирующий

компонент и компонент, увеличивающий жесткость, при этом общее количество эмульгирующего компонента и компонента, увеличивающего жесткость, составляет по меньшей мере около 8% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из эфиров глицерила и жирной кислоты, а также эфиров сорбитана и жирной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит стабилизирующий компонент.

В некоторых вариантах осуществления стабилизирующий компонент присутствует в количестве от около 0,05% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления стабилизирующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 2% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления стабилизирующий компонент присутствует в количестве от около 0,3% до около 0,5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления стабилизирующий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

В некоторых вариантах осуществления стабилизирующий компонент содержит ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит растворяющий компонент.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент присутствует в количестве от около 10% до около 35% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент присутствует в количестве от около 15% до около 30% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент присутствует в количестве от около 20% до около 25% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 35% до около 65% воды по массе эмульсии;

от около 10% до около 40% масляного компонента по массе эмульсии;

от около 1% до около 9% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 10% до около 35% растворяющего компонента по массе эмульсии;

от около 0,05% до около 5% стабилизирующего компонента по массе эмульсии; а также

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 35% до около 65% воды по массе эмульсии;

от около 10% до около 24% масляного компонента по массе эмульсии;

от около 1% до около 9% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 10% до около 35% растворяющего компонента по массе эмульсии;

от около 0,05% до около 5% стабилизирующего компонента по массе эмульсии; а также

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 40% до около 60% воды по массе эмульсии;

от около 15% до около 30% масляного компонента по массе эмульсии;

от около 2% до около 6% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 15% до около 30% растворяющего компонента по массе эмульсии;

от около 0,1% до около 2% стабилизирующего компонента по массе эмульсии; а также

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 40% до около 60% воды по массе эмульсии;

от около 15% до около 30% масляного компонента по массе эмульсии;

от около 2% до около 6% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 15% до около 24% растворяющего компонента по массе эмульсии;

от около 0,1% до около 2% стабилизирующего компонента по массе эмульсии; а также

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;

от около 15% до около 24% масляного компонента по массе эмульсии;

от около 3% до около 5% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 20% до около 25% растворяющего компонента по массе эмульсии;

от около 0,3% до около 0,5% стабилизирующего компонента по массе эмульсии; а также

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;

от около 15% до около 24% масляного компонента по массе эмульсии;

от около 4% до около 7% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 20% до около 25% растворяющего компонента по массе эмульсии;

от около 0,3% до около 0,5% стабилизирующего компонента по массе эмульсии; а также

также

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления:

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

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из эфиров глицерила и жирной кислоты, а также эфиров сорбитана и жирной кислоты;

растворяющий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей; а также

стабилизирующий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

В некоторых вариантах осуществления:

масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из белого петролатума, цетилового спирта, стеарилового спирта, легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона;

эмульгирующий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20;

растворяющий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля; а также

стабилизирующий компонент содержит ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 35% до около 65% воды по массе эмульсии;

от около 2% до около 15% окклюзионного компонента по массе эмульсии;

от около 2% до около 8% компонента, увеличивающего жесткость, по массе эмульсии;

от около 5% до около 15% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 1% до около 9% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 0,05% до около 5% стабилизирующего компонента по массе эмульсии;

от около 10% до около 35% растворяющего компонента по массе эмульсии; а также

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 40% до около 60% воды по массе эмульсии;

от около 5% до около 10% окклюзионного компонента по массе эмульсии;

от около 2% до около 8% компонента, увеличивающего жесткость, по массе эмульсии;

от около 7% до около 12% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 2% до около 6% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 0,1% до около 2% стабилизирующего компонента по массе эмульсии;

от около 15% до около 30% растворяющего компонента по массе эмульсии; а также

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;

от около 5% до около 10% окклюзионного компонента по массе эмульсии;

от около 3% до около 6% компонента, увеличивающего жесткость, по массе эмульсии;

от около 7% до около 13% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 3% до около 5% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 0,3% до около 0,5% стабилизирующего компонента по массе эмульсии;

от около 20% до около 25% растворяющего компонента по массе эмульсии; а также

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;

от около 5% до около 10% окклюзионного компонента по массе эмульсии;

от около 4% до около 7% компонента, увеличивающего жесткость, по массе эмульсии;

от около 7% до около 13% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 4% до около 7% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 0,3% до около 0,5% стабилизирующего компонента по массе эмульсии;

от около 20% до около 25% растворяющего компонента по массе эмульсии; а также

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;

около 7% окклюзионного компонента по массе эмульсии;

от около 4,5% до около 5% компонента, увеличивающего жесткость, по массе эмульсии;

около 10% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 4% до около 4,5% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

около 0,4% стабилизирующего компонента по массе эмульсии;
около 22% растворяющего компонента по массе эмульсии; а также
от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по
массе эмульсии в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит 1,5% руксолитиниба фосфата по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит 0,75% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит 0,75% руксолитиниба фосфата по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления общее количество компонента, увеличивающего жесткость, и эмульгирующего компонента составляет по меньшей мере около 8% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления:

окклюзионный компонент содержит петролатум;

компонент, увеличивающий жесткость, содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из одного или большего количества жирных спиртов;

смягчающий компонент включает одно или большее количество веществ, независимо выбранных из минеральных масел и триглицеридов;

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из эфиров глицерила и жирной кислоты, а также эфиров сорбитана и жирной кислоты;

стабилизирующий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из полисахаридов; а также

растворяющий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

В некоторых вариантах осуществления:

окклюзионный компонент содержит белый петролатум;

компонент, увеличивающий жесткость, содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта;

смягчающий компонент включает одно или большее количество веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона;

эмульгирующий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20;

стабилизирующий компонент содержит ксантановую камедь; а также

растворяющий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит противомикробный консервирующий компонент.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент присутствует в количестве от около 0,05% до около 3% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 1% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из алкилпарабенов и феноксиэтанола.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из метилпарабена, пропилпарабена и феноксиэтанола.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит хелатирующий компонент.

В некоторых вариантах осуществления хелатирующий агент содержит эдетат динатрия.

Руксолитиниб можно получить, как описано в патенте США 7 598 257 и в публикации патента США. № 2009/0181959, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки. Фосфатную соль руксолитиниба 1:1 можно получить, как описано в публикации патента США. № 2008/0312259, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Следует понимать, что некоторые компоненты описанного в данном документе крема (эмульсии) могут выполнять множество функций. Например, данное вещество может действовать как эмульгирующий компонент и как стабилизирующий агент. В некоторых таких случаях функцию данного компонента можно считать единственной, даже если его свойства могут допускать множество функций. В некоторых вариантах осуществления каждый компонент состава содержит другое вещество или смесь веществ.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. Напротив, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Предлагаются следующие варианты осуществления:

1. Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

2. Способ по варианту осуществления 1, отличающийся тем, что пациент: в возрасте от 18 до 70 лет, имеет диагноз atopический дерматит по меньшей мере 2 года, имеет балл по шкале IGA от 2 до 3 на скрининге и исходном уровне, а также имеет BSA с поражением atopическим дерматитом (исключая лицо и интертригинозные области) от 3% до 20% на исходном уровне.

3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, отличающийся тем, что у пациента диагностирован atopический дерматит, что определено критериями Hanifin и Rajika.

4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, отличающийся тем, что указанные два введения в день осуществляются с интервалом по меньшей мере 8 часов.

5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, отличающийся тем, что состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) руксолитиниба фосфата в пересчете на свободное основание.

6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающийся тем, что состав крема имеет pH от около 2,8 до около 3,6.

7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающийся тем, что состав крема представляет собой солублизированный крем.

8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

9. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1,5 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения.

10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, отличающийся тем, что у

пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4,5 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 указанного нанесения.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, отличающийся тем, что указанное нанесение устраняет симптоматику атопического дерматита.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

24. Способ по любому из вариантов осуществления 1-23, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с

исходным уровнем на неделе 12 указанного нанесения.

25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-24, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-25, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, отличающийся тем, что пациент достигает клинически значимого улучшения по шкале PROMIS Краткая Форма - Расстройство сна (8b) с оценкой за 24 часа на неделе 8.

29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 2 недели.

30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-29, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 4 недели.

31. Способ по любому из вариантов осуществления 1-30, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 8 недель.

32. Способ по любому из вариантов осуществления 1-31, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 12 недель.

33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, отличающийся тем, что пациент не получал местное лечение по поводу атопического дерматита, кроме смягчающих средств, в пределах 2 недель от исходного уровня; и не принимал системные иммунодепрессанты или системные иммуномодулирующие препараты в пределах 4 недель от исходного уровня.

34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-33, отличающийся тем, что пациент не получает другие терапевтические средства, применяемые для лечения атопического дерматита.

35. Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом указанное нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель,

при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения, и

при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

36. Способ по варианту осуществления 35, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

37. Способ по варианту осуществления 35 или 36, отличающийся тем, что пациент: в возрасте от 18 до 70 лет, имеет диагноз атопический дерматит по меньшей мере 2 года, имеет балл по шкале IGA от 2 до 3 на скрининге и исходном уровне, а также имеет BSA с поражением атопическим дерматитом (исключая лицо и интертригинозные области) от 3% до 20% на исходном уровне.

38. Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

39. Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом у указанного пациента достигается снижение балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем.

40. Способ по варианту осуществления 38 или 39, отличающийся тем, что руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

41. Способ по любому из вариантов осуществления 38-40, отличающийся тем, что пациент:

в возрасте от 18 до 70 лет,

имеет диагноз атопический дерматит по меньшей мере 2 года,

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на скрининге и исходном уровне, а также

имеет BSA с поражением атопическим дерматитом (исключая лицо и интертригинозные области) от 3% до 20% на исходном уровне.

42. Способ по любому из вариантов осуществления 38-41, отличающийся тем, что у пациента диагностирован атопический дерматит, что определено критериями Hanifin и Rajika.

43. Способ по любому из вариантов осуществления 38-42, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой

рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 38-43, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

45. Способ по любому из вариантов осуществления 38-44, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 2 недели после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

46. Способ по любому из вариантов осуществления 38-45, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 4 недели после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 38-46, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 8 недели после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

48. Способ по любому из вариантов осуществления 38-47, отличающийся тем, что у пациента достигается улучшение по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 38-49, отличающийся тем, что у пациента достигается быстрое уменьшения зуда.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 38-49, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда на день 1 указанного нанесения.

51. Способ по любому из вариантов осуществления 38-50, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на день 1 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 38-51, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 1 указанного нанесения.

53. Способ по любому из вариантов осуществления 38-52, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

54. Способ по любому из вариантов осуществления 38-53, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения.

55. Способ по любому из вариантов осуществления 38-54, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

56. Способ по любому из вариантов осуществления 38-55, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

57. Способ по любому из вариантов осуществления 38-56, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

58. Способ по любому из вариантов осуществления 38-57, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

59. Способ по любому из вариантов осуществления 38-58, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

60. Способ по любому из вариантов осуществления 38-59, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

61. Способ по любому из вариантов осуществления 38-60, отличающийся тем, что указанное нанесение устраняет симптоматику атопического дерматита.

62. Способ по любому из вариантов осуществления 38-61, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

63. Способ по любому из вариантов осуществления 38-62, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

64. Способ по любому из вариантов осуществления 38-63, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению

с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

65. Способ по любому из вариантов осуществления 38-64, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

66. Способ по любому из вариантов осуществления 38-65, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

67. Способ по любому из вариантов осуществления 38-66, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 указанного нанесения.

68. Способ по любому из вариантов осуществления 38-67, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

69. Способ по любому из вариантов осуществления 38-68, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

70. Способ по любому из вариантов осуществления 38-69, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

71. Способ по любому из вариантов реализации 38-70, отличающийся тем, что пациент достигает клинически значимого улучшения по шкале PROMIS Краткая Форма - Расстройство сна (8b) с оценкой за 24 часа на неделе 8.

72. Способ по любому из вариантов осуществления 38-71, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 2 недель.

73. Способ по любому из вариантов осуществления 38-72, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 4 недель.

74. Способ по любому из вариантов осуществления 38-73, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 8 недель.

75. Способ по любому из вариантов осуществления 38-74, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 12 недель.

76. Способ по любому из вариантов осуществления 38-75, отличающийся тем, что пациент не получал местное лечение по поводу атопического дерматита, кроме смягчающих средств, в пределах 2 недель от исходного уровня; и не принимал системные иммунодепрессанты или системные иммуномодулирующие препараты в пределах 4 недель от исходного уровня.

77. Способ по любому из вариантов осуществления 38-76, отличающийся тем, что пациент не получает другие терапевтические средства, применяемые для лечения

атопического дерматита.

78. Способ по любому из вариантов осуществления 38-77, отличающийся тем, что введение указанного состава крема не приводит к статистически значимому снижению уровня гемоглобина или тромбоцитов.

79. Способ по любому из вариантов осуществления 38-78, отличающийся тем, что введение указанного состава крема не приводит к ожогу в месте нанесения.

80. Способ по любому из вариантов осуществления 38-79, отличающийся тем, что состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую указанный руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

81. Способ по любому из вариантов осуществления 38-80, отличающийся тем, что состав крема имеет рН от около 2,8 до около 3,6.

82. Способ по любому из вариантов осуществления 38-81, отличающийся тем, что состав крема представляет собой солублицированный крем.

83. Способ по любому из вариантов осуществления 38-82, отличающийся тем, что указанные два введения в день осуществляются с интервалом по меньшей мере 8 часов.

84. Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата,

при этом указанное нанесение продолжают по меньшей мере в течение 8 недель, при этом у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения, и при этом пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

85. Способ по варианту осуществления 84, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

86. Способ по варианту осуществления 84 или 85, отличающийся тем, что пациент: в возрасте от 18 до 70 лет, имеет диагноз атопический дерматит по меньшей мере 2 года, имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на скрининге и исходном уровне, а также имеет BSA с поражением атопическим дерматитом (исключая лицо и интертригинозные области) от 3% до 20% на исходном уровне.

87. Способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

88. Способ по варианту осуществления 87, отличающийся тем, что руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

89. Способ по любому из вариантов осуществления 87-88, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем.

90. Способ по любому из вариантов осуществления 87-89, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

91. Способ по любому из вариантов осуществления 87-90, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

92. Способ по любому из вариантов осуществления 87-91, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

93. Способ по любому из вариантов осуществления 87-92, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.

94. Способ по любому из вариантов осуществления 87-93, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

95. Способ по любому из вариантов осуществления 87-94, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

96. Способ по любому из вариантов осуществления 87-95, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

97. Способ по любому из вариантов осуществления 87-96, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

98. Способ по любому из вариантов осуществления 87-97, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

99. Способ по любому из вариантов осуществления 87-98, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 указанного нанесения.

100. Способ по любому из вариантов реализации 87-99, отличающийся тем, что пациент достигает клинически значимого улучшения по шкале PROMIS Краткая Форма - Расстройство сна (8b) с оценкой за 24 часа.

101. Способ по любому из вариантов реализации 87-100, отличающийся тем, что пациент достигает клинически значимого улучшения по шкале PROMIS Краткая Форма - Расстройство сна (8b) с оценкой за 24 часа на неделе 8.

102. Способ по любому из вариантов осуществления 87-101, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 2 недель.

103. Способ по любому из вариантов осуществления 87-102, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 4 недель.

104. Способ по любому из вариантов осуществления 87-103, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 8 недель.

105. Способ по любому из вариантов осуществления 87-104, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 12 недель.

106. Способ по любому из вариантов осуществления 87-105, отличающийся тем, что пациент не получал местное лечение по поводу атопического дерматита, кроме смягчающих средств, в пределах 2 недель от исходного уровня; и не принимал системные иммунодепрессанты или системные иммуномодулирующие препараты в пределах 4 недель от исходного уровня.

107. Способ по любому из вариантов осуществления 87-106, отличающийся тем, что пациент не получает другие терапевтические средства, применяемые для лечения атопического дерматита.

108. Способ по любому из вариантов осуществления 87-107, отличающийся тем, что указанные два введения в день осуществляются с интервалом по меньшей мере 8 часов.

109. Способ по любому из вариантов осуществления 87-108, отличающийся тем, что состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую 0,75% (мас./мас.) руксолитиниба фосфата в пересчете на свободное основание.

110. Способ по любому из вариантов осуществления 87-109, отличающийся тем, что состав крема имеет рН от около 2,8 до около 3,6.

111. Способ по любому из вариантов осуществления 87-110, отличающийся тем, что состав крема представляет собой солюбилизированный крем.

112. Способ по любому из вариантов осуществления 87-111, отличающийся тем, что пациент:

в возрасте от 18 до 70 лет,

имеет диагноз атопический дерматит по меньшей мере 2 года,

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на скрининге и исходном уровне, а также

имеет BSA с поражением атопическим дерматитом (исключая лицо и интертригинозные области) от 3% до 20% на исходном уровне.

113. Способ по любому из вариантов осуществления 87-112, отличающийся тем, что у пациента диагностирован атопический дерматит, что определено критериями Nanifin и Rajika.

114. Способ по любому из вариантов осуществления 87-113, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем.

115. Способ по любому из вариантов осуществления 87-114, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

116. Способ по любому из вариантов осуществления 87-115, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 2 недели после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

117. Способ по любому из вариантов осуществления 87-116, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 4 недели после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

118. Способ по любому из вариантов осуществления 87-117, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 8 недели после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

119. Способ по любому из вариантов осуществления 87-118, отличающийся тем, что у пациента достигается улучшение по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения.

120. Способ по любому из вариантов осуществления 87-119, отличающийся тем, что введение указанного состава крема не приводит к статистически значимому снижению уровня гемоглобина или тромбоцитов.

121. Способ по любому из вариантов осуществления 87-120, отличающийся тем, что введение указанного состава крема не приводит к ожогу в месте нанесения.

122. Способ лечения атопического дерматита средней степени тяжести у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

123. Способ лечения атопического дерматита от средней до тяжелой степени

тяжести у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

124. Способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 0,75% (мас./мас.) или 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом пациент имеет:

индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне; а также

площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне.

125. Способ по любому из вариантов осуществления 122-124, отличающийся тем, что состав для местного применения представляет собой состав крема.

126. Способ по любому из вариантов осуществления 122-125, отличающийся тем, что указанный состав содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

127. Способ по любому из вариантов осуществления 122-125, отличающийся тем, что указанный состав содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

128. Способ по любому из вариантов осуществления 122-125, отличающийся тем, что указанный состав содержит 0,75% (мас./мас.) руксолитиниба фосфата в пересчете на свободное основание.

129. Способ по любому из вариантов осуществления 122-125, отличающийся тем, что указанный состав содержит 1,5% (мас./мас.) руксолитиниба фосфата в пересчете на свободное основание.

130. Способ по любому из вариантов осуществления 122-129, отличающийся тем, что пациент имеет балл ≥ 4 по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на исходном уровне.

131. Способ по любому из вариантов осуществления 122-130, отличающийся тем, что пациент имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне.

132. Способ по любому из вариантов осуществления 122-130, отличающийся тем, что пациент имеет балл от 3 до 4 по Общей оценке исследователя на исходном уровне.

133. Способ по любому из вариантов осуществления 122-129, отличающийся тем, что пациент:

имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне, а также

имеет балл ≥ 4 по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на исходном уровне.

134. Способ по любому из вариантов осуществления 122-129, отличающийся тем,

что пациент:

имеет балл по Общей оценке исследователя от 3 до 4 на исходном уровне, а также имеет балл ≥ 4 по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на исходном уровне.

135. Способ по любому из вариантов осуществления 122-134, отличающийся тем, что пациент имеет возраст ≥ 12 лет.

136. Способ по любому из вариантов осуществления 122-135, отличающийся тем, что пациент имеет в анамнезе атопический дерматит по меньшей мере 2 года.

137. Способ по любому из вариантов осуществления 122-129, отличающийся тем, что пациент:

имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне;

Имеет атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года; а также имеет возраст ≥ 12 лет.

138. Способ по любому из вариантов осуществления 122-129, отличающийся тем, что пациент:

имеет балл от 3 до 4 по Общей оценке исследователя на исходном уровне;

имеет атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года; а также имеет возраст ≥ 12 лет.

139. Способ по любому из вариантов осуществления 122-129, отличающийся тем, что пациент:

имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне;

имеет балл ≥ 4 по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на исходном уровне;

имеет атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года; а также имеет возраст ≥ 12 лет.

140. Способ по любому из вариантов осуществления 122-129, отличающийся тем, что пациент:

имеет балл от 3 до 4 по Общей оценке исследователя на исходном уровне;

имеет балл ≥ 4 по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на исходном уровне;

имеет атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года; а также имеет возраст ≥ 12 лет.

141. Способ по любому из вариантов осуществления 122-129, отличающийся тем, что пациент имеет одну или большее количество из следующих характеристик:

балл по Общей оценке исследователя равен 3 на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне;

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года; а также возраст ≥ 12 лет.

142. Способ по любому из вариантов осуществления 122-129, отличающийся тем, что пациент имеет одну или большее количество из следующих характеристик:

балл от 3 до 4 по Общей оценке исследователя на исходном уровне;

балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ≥ 4 на исходном уровне;

атопический дерматит в анамнезе по меньшей мере 2 года; а также

возраст \geq 12 лет.

143. Способ по любому из вариантов осуществления 122-142, отличающийся тем, что у пациента диагностирован атопический дерматит, что определено критериями Hanifin и Rajika.

144. Способ по любому из вариантов осуществления 122-143, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 2 недель.

145. Способ по любому из вариантов осуществления 122-143, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 4 недель.

146. Способ по любому из вариантов осуществления 122-143, отличающийся тем, что указанное нанесение продолжают по меньшей мере 8 недель.

147. Способ по любому из вариантов осуществления 122-146, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем.

148. Способ по любому из вариантов осуществления 122-146, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

149. Способ по любому из вариантов осуществления 122-146, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

150. Способ по любому из вариантов осуществления 122-146, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

151. Способ по любому из вариантов осуществления 122-150, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.

152. Способ по любому из вариантов осуществления 122-151, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

153. Способ по любому из вариантов осуществления 122-152, отличающийся тем, что у пациента достигается статистически значимое улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения по сравнению с пациентом, которому в течение того же периода вводили плацебо.

154. Способ по любому из вариантов осуществления 122-153, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

155. Способ по любому из вариантов осуществления 122-153, отличающийся тем,

что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

156. Способ по любому из вариантов осуществления 122-153, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

157. Способ по любому из вариантов осуществления 122-156, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

158. Способ по любому из вариантов осуществления 122-156, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 2 недели после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

159. Способ по любому из вариантов осуществления 122-156, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 4 недели после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

160. Способ по любому из вариантов осуществления 122-156, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем через 8 недели после указанного нанесения, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

161. Способ по любому из вариантов осуществления 122-160, отличающийся тем, что у пациента достигается улучшение по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения.

162. Способ по любому из вариантов реализации 122-161, отличающийся тем, что пациент достигает клинически значимого улучшения по шкале PROMIS Краткая Форма - Расстройство сна (8b) с оценкой за 24 часа.

163. Способ по любому из вариантов реализации 122-162, отличающийся тем, что пациент достигает клинически значимого улучшения по шкале PROMIS Краткая Форма - Расстройство сна (8b) с оценкой за 24 часа на неделе 8.

164. Способ по любому из вариантов осуществления 122-143, отличающийся тем, что:

у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения, и

пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по

меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

165. Способ по любому из вариантов осуществления 122-143, отличающийся тем, что:

у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения, и

пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

166. Способ по любому из вариантов осуществления 122-143, отличающийся тем, что:

у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения, и

у пациента достигается 75% улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

167. Способ по любому из вариантов осуществления 122-143, отличающийся тем, что:

у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения, и

у пациента достигается 75% улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

168. Способ по любому из вариантов осуществления 122-143, отличающийся тем, что:

пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения; и

у пациента достигается 75% улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

169. Способ по любому из вариантов осуществления 122-143, отличающийся тем, что:

пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения; и

у пациента достигается 75% улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

170. Способ по любому из вариантов осуществления 122-143, отличающийся тем, что:

у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения;

пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения; и

у пациента достигается 75% улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

171. Способ по любому из вариантов осуществления 122-143, отличающийся тем, что:

у пациента достигается снижение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения;

пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения; и

у пациента достигается 75% улучшение оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

172. Способ по любому из вариантов осуществления 122-171, отличающийся тем, что пациент не получал местное лечение по поводу атопического дерматита, кроме смягчающих средств, в пределах 2 недель от исходного уровня; и не принимал системные иммунодепрессанты или системные иммуномодулирующие препараты в пределах 4 недель от исходного уровня.

173. Способ по любому из вариантов осуществления 122-172, отличающийся тем, что пациент не получает другие терапевтические средства, применяемые для лечения атопического дерматита.

174. Способ по любому из вариантов осуществления 122-173, отличающийся тем, что указанные два введения в день осуществляются с интервалом по меньшей мере 8 часов.

175. Способ по любому из вариантов осуществления 122-174, отличающийся тем, что состав имеет рН от около 2,8 до около 3,9.

176. Способ по любому из вариантов осуществления 122-174, отличающийся тем, что состав имеет рН от около 2,8 до около 3,6.

177. Способ по любому из вариантов осуществления 122-176, отличающийся тем, что состав представляет собой солублицированный крем.

178. Способ по любому из вариантов осуществления 122-177, отличающийся тем, что введение указанного состава не приводит к статистически значимому снижению уровня гемоглобина или тромбоцитов.

179. Способ по любому из вариантов осуществления 122-178, отличающийся тем, что введение указанного состава не приводит к ожогу в месте нанесения.

180. Способ лечения атопического дерматита средней степени тяжести у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

181. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

182. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что возраст пациента 12 лет или старше.

183. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

184. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне.

185. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем.

186. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.

187. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

188. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что пациент:
достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем;

достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и

достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.

189. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что пациент:
достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4;

достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и

достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4.

190. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что пациент: достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8;

достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и

достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8.

191. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что у пациента достигается улучшение по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения.

192. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что пациент достигает клинически значимого улучшения по шкале PROMIS Краткая Форма - Расстройство сна (8b) с оценкой за 24 часа на Неделе 8.

193. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что состав представляет собой состав крема.

194. Способ по варианту осуществления 193, отличающийся тем, что состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде.

195. Способ по варианту осуществления 194, отличающийся тем, что состав крема имеет pH от около 2,8 до около 3,9.

196. Способ по варианту осуществления 195, отличающийся тем, что введение указанного состава не приводит к статистически значимому снижению уровня гемоглобина или тромбоцитов.

197. Способ по варианту осуществления 196, отличающийся тем, что введение указанного состава не приводит к ожогу в месте нанесения.

198. Способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата, при этом пациент:

в возрасте 12 лет и старше;

имеет площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом от 10% до 20% на исходном уровне; и

имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне.

199. Способ по варианту осуществления 198, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем.

200. Способ по варианту осуществления 198, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.

201. Способ по варианту осуществления 198, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

202. Способ по варианту осуществления 198, отличающийся тем, что пациент: достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем;

достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и

достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.

203. Способ по варианту осуществления 198, отличающийся тем, что пациент: достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4;

достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и

достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4.

204. Способ по варианту осуществления 198, отличающийся тем, что пациент: достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8;

достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и

достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8.

205. Способ по варианту осуществления 198, отличающийся тем, что состав представляет собой состав крема.

206. Способ по варианту осуществления 205, отличающийся тем, что состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде.

207. Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли;

при этом у указанного пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по меньшей мере по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем в пределах 36 часов от указанного нанесения.

208. Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий

нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на день 2 указанного нанесения.

209. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

210. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по меньшей мере по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем в пределах 12 часов от указанного нанесения.

211. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается улучшение на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 12 часов от указанного нанесения.

212. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается улучшение на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного нанесения.

213. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается улучшение на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного нанесения.

214. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 1 указанного нанесения.

215. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 3 указанного нанесения.

216. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у пациента достигается минимальное клинически значимое различие в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного введения, при этом указанное минимальное клинически значимое различие в баллах по Цифровой рейтинговой шкале представляет собой снижение зуда на 2-3 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 2.

217. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у пациента достигается клинически релевантное улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного введения, при этом указанное клинически релевантное улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале представляет собой снижение зуда на ≥ 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

218. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что возраст пациента составляет 12 лет или больше.

219. Способ по варианту осуществления 218, отличающийся тем, что у указанного пациента площадь поверхности тела (BSA) с поражением атопическим дерматитом (за исключением волосистой части головы) составляет от 3% до 20% на исходном уровне.

220. Способ по варианту осуществления 219, отличающийся тем, что пациент имеет балл от 2 до 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне.

221. Способ по варианту осуществления 220, отличающийся тем, что пациент имеет диагностированный атопический дерматит по меньшей мере 2 года.

222. Способ по варианту осуществления 221, отличающийся тем, что у пациента диагностирован атопический дерматит согласно критериям Hanifin и Rajika.

223. Способ по варианту осуществления 222, отличающийся тем, что пациент не получал местного лечения по поводу атопического дерматита, кроме смягчающих средств, в пределах 2 недель от исходного уровня.

224. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

225. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

226. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

227. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

228. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

229. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

230. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

231. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

232. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере

на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

233. Способ по варианту осуществления 209, отличающийся тем, что состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде.

234. Способ по варианту осуществления 233, отличающийся тем, что состав крема имеет рН от около 2,8 до около 3,6.

235. Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата;

при этом пациент:

в возрасте 12 лет и старше;

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на исходном уровне;

имеет площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом (за исключением волосистой части головы) от 3% до 20% на исходном уровне; и

достигает минимального клинически значимого различия в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного введения, при этом указанное минимальное клинически значимое различие в баллах по Цифровой рейтинговой шкале представляет собой снижение зуда на 2-3 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл ≥ 2 по Цифровой рейтинговой шкале.

236. Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата;

при этом пациент:

в возрасте 12 лет и старше;

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на исходном уровне;

имеет площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом (за исключением волосистой части головы) от 3% до 20% на исходном уровне; и

достигает клинически релевантного улучшения в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного введения, при этом указанное клинически релевантное улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале представляет собой снижение зуда на ≥ 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл ≥ 4 по Цифровой рейтинговой шкале.

237. Способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

238. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что руксолитиниб

или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

239. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем.

240. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

241. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

242. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

243. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.

244. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 2 указанного нанесения.

245. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 указанного нанесения.

246. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

247. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем.

248. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

249. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале на неделе 2 указанного нанесения по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

250. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале на неделе 4 указанного нанесения по сравнению с исходным уровнем, и при этом

пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

251. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале на неделе 8 указанного нанесения по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

252. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что у пациента достигается минимальное клинически значимое различие в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного введения, при этом указанное минимальное клинически значимое различие в баллах по Цифровой рейтинговой шкале представляет собой снижение зуда на 2-3 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 2.

253. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что у пациента достигается клинически релевантное улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного введения, при этом указанное клинически релевантное улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале представляет собой снижение зуда на ≥ 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

254. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что нанесение продолжают по меньшей мере 2, 4 или 8 недель.

255. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что возраст пациента составляет 12 лет или больше.

256. Способ по варианту осуществления 255, отличающийся тем, что у пациента площадь поверхности тела (BSA) с поражением атопическим дерматитом (за исключением волосистой части головы) составляет от 3% до 20% на исходном уровне.

257. Способ по варианту осуществления 256, отличающийся тем, что пациент имеет балл от 2 до 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне.

258. Способ по варианту осуществления 257, отличающийся тем, что пациент имеет диагностированный атопический дерматит по меньшей мере 2 года.

259. Способ по варианту осуществления 258, отличающийся тем, что у пациента диагностирован атопический дерматит согласно критериям Hanifin и Rajika.

260. Способ по варианту осуществления 259, отличающийся тем, что пациент не применял местное лечение атопического дерматита, кроме смягчающих средств, в течение 2 недель от исходного уровня.

261. Способ по варианту осуществления 238, отличающийся тем, что состав крема представляет собой эмульсию масло-в-воде.

262. Способ по варианту осуществления 261, отличающийся тем, что состав крема

представляет собой солюбилизованный крем.

263. Способ по варианту осуществления 262, отличающийся тем, что состав крема имеет рН от около 2,8 до около 3,6.

264. Способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, при этом пациент:

в возрасте 12 лет и старше;

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на исходном уровне;

имеет площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом (за исключением волосистой части головы) от 3% до 20% на исходном уровне; и

достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

265. Способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, при этом пациент:

в возрасте 12 лет и старше;

имеет балл по Общей оценке исследователя от 2 до 3 на исходном уровне;

имеет площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом (за исключением волосистой части головы) от 3% до 20% на исходном уровне; и

достигает 75% улучшения оценки индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

Данное изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения по существу тех же результатов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются фармацевтические составы, содержащие компоненты, указанные в примерах составов (например, Пример 3), при этом компоненты присутствуют примерно в количествах, указанных в **Таблицах 2-5**.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Приготовление составов крема масло-в-воде руксолитиниба (INCB018424) фосфата

Вначале, чтобы определить растворимость руксолитиниба (свободное основание) или его фосфатной соли 1:1, примерно 5 мл потенциального растворителя добавляли примерно к 50 мг API или его соли при комнатной температуре. Смеси суспендировали и вращали на диске. Если смеси становились прозрачными растворами, добавляли больше

твёрдого материала. Затем суспензии суспендировали в течение 24 часов. Образцы фильтровали через фильтры 0,2 мкм. Жидкие фракции собирали и разбавляли смесью вода-метанол/вода 50/50. Концентрации разбавленных образцов анализировали с помощью ВЭЖХ. Когда свободное основание или соль были практически нерастворимы, результаты расценивались как приблизительные.

Таблица 1

Потенциальный растворитель	Растворимость фосфатной соли (мг/мл)	Растворимость свободного основания (мг/мл)
Вода	2,7	2,0
pH 4, цитратный буфер, 0,1 М	1,5	1,1
pH 6, цитратный буфер, 0,1 М	0,2	0,15
Этанол	7,3	5,5
Изопропанол	0,6	0,45
Бензиловый спирт	3	2,3
Пропиленгликоль	24	18,2
PEG 200	23	17,4
PEG 300	14	10,6
Глицерин	11	8,3
Транскутол	10	7,6
Троламин	51	38,6
Вода/PEG 200 (50/50)	23	17,4
Вода/глицерин (50/50)	21	15,9
Вода/глицерин/троламин (40/40/20)	18	13,6
Изопропилмиристат	<0,1	0,08
Изосорбид диметиловый эфир	0,4	0,3
Минеральное масло	<0,1	0,08
Олейловый спирт	0,1	0,08
Диметикон	<0,2	0,15
C ₁₂₋₁₅ спирт бензоат	<0,2	0,15
Каприловый триглицерид	<0,2	0,15

Состав крема «масло-в-воде» готовили для соли фосфорной кислоты руксолитиниба 1:1 в количестве 0,5, 1,0 и 1,5% по массе состава (эквивалент свободного основания). Составы для тубы 15 грамм представлены в **Таблице 2** ниже. Состав для трех концентраций был идентичным, за исключением коррекции количества очищенной воды в зависимости от количества активного ингредиента. Все вспомогательные вещества, использованные в составе, были фармакологического класса (т. е. USP/NF или BP) или были одобрены для использования в препаратах для местного применения.

Количественные формулы для репрезентативных партий крема массой 400 кг с концентрацией 0,5, 1,0 и 1,5% также представлены в **Таблицах 3, 4 и 5**, соответственно.

Составы крема типа «масло в воде» синтезировали в объеме либо 3,5 кг, либо 400 кг в соответствии со следующей процедурой (при изготовлении партии 3,5 кг, количества в **Таблицах 3-5** были соответствующим образом масштабированы). В некоторые партии были внесены незначительные изменения, связанные с масштабированием, например, размер смесительных сосудов и миксеров. Как правило, для этого процесса подходят верхнеприводные смесители с лопастями с высоким и низким усилием сдвига.

Процедура

1. Парабеновую фазу готовили смешиванием метил- и пропилпарабенов с частью пропиленгликоля (см. **Таблицы 2-5**).

2. Затем готовили фазу ксантановой камеди путем смешивания ксантановой камеди с пропиленгликолем (см. **Таблицы 2-5**).

3. Затем готовили масляную фазу путем смешивания легкого минерального масла, глицерилстеарата, полисорбата 20, белого петролатума, цетилового спирта, стеарилового спирта, диметикона и триглицеридов со средней длиной цепи. Фазу нагревали до 70-80 °С для плавления и образования однородной смеси.

4. Затем готовили водную фазу путем смешивания очищенной воды, полиэтиленгликоля и динатриевой соли EDTA. Фазу нагревали до 70-80 °С.

5. Водную фазу со стадии 4, парабеновую фазу со стадии 1 и Пример 2 (фосфатную соль API) объединяли с образованием смеси.

6. Затем к смеси, полученной на стадии 5, добавляли фазу ксантановой камеди со стадии 2.

7. Затем масляную фазу со стадии 3 объединяли при перемешивании с высоким усилием сдвига со смесью со стадии 6 с образованием эмульсии.

8. Затем к эмульсии со стадии 7 добавляли феноксиэтанол. Смешивание продолжали, а затем продукт охлаждали при перемешивании с малым усилием сдвига.

Таблица 2

ФОРМУЛА	Функция	Процент от общего количества (% мас./мас.)	Граммы/ туба

ФАЗА	КОМПОНЕНТ			
Парабен	Пропиленгликоль USP	Растворитель	10,00	1,5
	Метилпарабен NF	Антимикробный консервант	0,10	0,015
	Пропилпарабен NF	Антимикробный консервант	0,05	0,0075
Ксантановая камедь	Пропиленгликоль USP	Растворитель	5,00	0,75
	Ксантановая камедь NF	Суспендирующее, стабилизирующее, повышающее вязкость вещество	0,40	0,06
Масло	Легкое минеральное масло NF	Смягчающее вещество, растворитель	4,00	0,6
	Глицерилстеарат SE	Эмульгатор	3,00	0,45
	Полисорбат 20 NF	Эмульгирующий/стабилизирующий агент	1,25	0,1875
	Белый петролатум USP	Окклюзионный агент	7,00	1,05
	Цетиловый спирт NF	Агент, увеличивающий жесткость, улучшитель консистенции	3,00	0,45
	Стеариловый спирт NF	Агент, увеличивающий жесткость	1,75	0,2625
	Диметикон 360 NF	Защитный агент для кожи	1,00	0,15
	Триглицерид	Смягчающее	5,00	0,75

	средней цепи NF	вещество, растворитель		
Водный/Активный	Очищенная вода USP	Растворитель	50,24-48,92	7,536-7,338
	Эдетат динатрия USP	Хелатирующий агент	0,05	0,0075
	Полиэтиленгликоль USP	Растворитель	7,00	1,05
	Пример 2 *	Активный	0,66-1,98	0,099-0,297
Конечный продукт	Феноксизтанол ВР	Антимикробный консервант	0,50	0,075
	Всего		100,00%	15

Таблица 3

Ингредиент	Килограммы	Процент (мас./мас.)
Руксолитиниба фосфат	2,64 (фосфатная соль) / 2,0 (свободное основание)	0,66 (фосфатная соль) / 0,5 (свободное основание)
Пропиленгликоль USP	40,0	10,00
Метилпарабен NF	0,4	0,10
Пропилпарабен NF	0,2	0,05
Пропиленгликоль USP	20,0	5,00
Ксантановая камедь NF	1,6	0,40
Легкое минеральное масло NF	16,0	4,00
Глицерилстеарат SE	12,0	3,00
Полисорбат 20 NF	5,0	1,25
Белый петролатум USP	28,0	7,00
Цетиловый спирт NF	12,0	3,00
Стеариловый спирт NF	7,0	1,75
Диметикон 360 NF	4,0	1,00
Триглицерид средней цепи NF	20,0	5,00
Очищенная вода USP (приблизительно)	201	50,25
Эдетат динатрия USP	0,2	0,05
Полиэтиленгликоль USP	28,0	7,00

Феноксизтанол ВР	2,0	0,5
Всего (приблизительно)	400,0	100

Таблица 4

Ингредиент	Килограммы	Процент (мас./мас.)
Руксолитиниба фосфат	5,28 (фосфатная соль) / 4,0 (свободное основание)	1,32 (фосфатная соль) / 1,00 (свободное основание)
Пропиленгликоль USP	40,0	10,00
Метилпарабен NF	0,4	0,10
Пропилпарабен NF	0,2	0,05
Пропиленгликоль USP	20,0	5,00
Ксантановая камедь NF	1,6	0,40
Легкое минеральное масло NF	16,0	4,00
Глицерилстеарат SE	12,0	3,00
Полисорбат 20 NF	5,0	1,25
Белый петролатум USP	28,0	7,00
Цетиловый спирт NF	12,0	3,00
Стеариловый спирт NF	7,0	1,75
Диметикон 360 NF	4,0	1,00
Триглицерид средней цепи NF	20,0	5,00
Очищенная вода USP (приблизительно)	198,5	49,6
Эдетат динатрия USP	0,2	0,05
Полиэтиленгликоль USP	28,0	7,00
Феноксизтанол ВР	2,0	0,5
Всего (приблизительно)	400,0	100

Таблица 5

Ингредиент	Килограммы	Процент (мас./мас.)
Руксолитиниба фосфат	7,92 (фосфатная соль) / 6,0 (свободное основание)	1,98 (фосфатная соль) / 1,5 (свободное основание)
Пропиленгликоль USP	40,0	10,00
Метилпарабен NF	0,4	0,10
Пропилпарабен NF	0,2	0,05
Пропиленгликоль USP	20,0	5,00

Ксантановая камедь NF	1,6	0,40
Легкое минеральное масло NF	16,0	4,00
Глицерилстеарат SE	12,0	3,00
Полисорбат 20 NF	5,0	1,25
Белый петролатум USP	28,0	7,00
Цетиловый спирт NF	12,0	3,00
Стеариловый спирт NF	7,0	1,75
Диметикон 360 NF	4,0	1,00
Триглицерид средней цепи NF	20,0	5,00
Очищенная вода USP (приблизительно)	195,5	48,9
Эдетат динатрия USP	0,2	0,05
Полиэтиленгликоль USP	28,0	7,00
Феноксизтанол BP	2,0	0,5
Всего (приблизительно)	400,0	100

Более однородные партии в больших масштабах (например, 140 кг) можно получить путем постепенного добавления руксолитиниба фосфата в водную фазу и последующего объединения с другими фазами. Точно так же более однородные партии могут быть получены при более медленном охлаждении (например, при применении воды комнатной температуры во внешней рубашке реактора, а не воды более низкой температуры).

В Таблице 5А приведен состав крема с 0,75% и 1,5% руксолитиниба, использованный в Примере 3..

Таблица 5А

Компонент	0,75% крем		1,5% крем	
	% масс	г на 60 г тубу	% масс	г на 60 г тубу
Руксолитиниба фосфат	0,99 (0,751))	0,594	1,98 (1,50 ^b)	1,188
Пропиленгликоль	15,0	9,00	15,0	9,00
Метилпарабен	0,10	0,06	0,10	0,06
Пропилперобен	0,05	0,03	0,05	0,03
Ксантановая камедь	0,40	0,24	0,40	0,24
Легкое минеральное масло	4,00	2,40	4,00	2,40

Глицерилстеарат SE	3,00	1,80	3,00	1,80
Полисорбат 20	1,25	0,75	1,25	0,75
Белый петролатум	7,00	4,20	7,00	4,20
Цетиловый спирт	3,00	1,80	3,00	1,80
Стеариловый спирт	1,75	1,05	1,75	1,05
Диметикон 360	1,00	0,60	1,00	0,60
Триглицериды со средней цепью	5,00	3,00	5,00	3,00
Очищенная вода	49,91	29,95	48,92	29,36
Династрия эдетат	0,05	0,03	0,05	0,03
Полиэтиленгликоль 200	7,00	4,20	7,00	4,20
Феноксизтанол	0,50	0,30	0,50	0,30
Всего	100%	60 г	100%	60 г

Партии были проверены на стабильность при 25 °С, и было обнаружено, что они стабильны до 24 месяцев при рН, соответствующем диапазону рН, описанному *выше* (см. Таблицу 7, 9, 11, 12, 13, 15, 17 и 19 в патентной публикации США. № 2015/0250790, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки). Вязкость составов крема (например, содержащих 0,75% или 1,5% руксолитиниба фосфата в пересчете на свободное основание) составляла $\geq 17\ 000$ сРs при высвобождении и вязкость при хранении $\geq 10\ 000$ сРs.

Пример 2: Рандомизированное исследование фазы 2, с диапазоном доз, с носителем и кремом триамцинолона 0,1% в качестве контролей, для оценки безопасности и эффективности крема руксолитиниба (INCB018424) фосфата, применяемого местно у взрослых с атопическим дерматитом

Это было рандомизированное контролируемое исследование с применением носителя и активного вещества (крем триамцинолона 0,1%) у пациентов с атопическим дерматитом (AD) легкой и средней степени тяжести. Исследование было двойным слепленным относительно носителя, доз крема руксолитиниба и активного контроля. 307 субъектов были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1:1 для получения крема руксолитиниба 1,5% два раза в день, крема руксолитиниба 1,5% один раз в день, крема руксолитиниба 0,5% один раз в день, крема руксолитиниба 0,15% один раз в день, носителя два раза в день и активного контроля (крем триамцинолона 0,1% два раза в день) и стратифицированы по шкале EASI (≤ 7 и > 7). Руксолитиниб в креме руксолитиниба присутствовал в виде фосфата руксолитиниба с процентным содержанием в % мас./мас. в пересчете на свободное основание. Составы крема руксолитиниба представляли собой составы крема типа масло-в-воде, приготовленные, как описано в Примере 1 (см. также патентную публикацию США. № 2015/0250790), которая полностью включена в данный

документ посредством ссылки.

Субъекты, получавшие схемы «1 раз в день», наносили крем-носитель вечером. Субъекты получали исследуемый препарат заклеплено в течение 8 недель. Субъекты были рандомизированы для применения триамцинолона в виде крема триамцинолона 0,1% два раза в день в течение 4 недель и крема-носителя в течение 4 недель, чтобы не превышать допустимую продолжительность применения триамцинолона.

Крем руксолитиниба 1,5%, крем руксолитиниба 0,5% и 0,15% крем руксолитиниба наносили местно в виде тонкой пленки на пораженные участки утром и вечером не менее чем за 1 час до сна. На каждый 1% BSA (ладонь с пальцами), подлежащий обработке исследуемым лекарственным препаратом, использовали приблизительно 2 дюйма (5 см) исследуемого лекарственного препарата. Субъектам было рекомендовано ограничиться не более чем 1 тубой на одно нанесение. В случае применения на участках, подлежащих лечению, солнцезащитного крема, косметики или другого крема, субъектов необходимо было проинструктировать о том, что перед применением исследуемого препарата такие участки необходимо промыть водой с мягким мылом и вытереть насухо. В случае лечения местными противомикробными агентами или другими местными лекарственными препаратами, их применение следует избегать в течение по меньшей мере 1 часа до и после нанесения исследуемого препарата на участок. Субъектов необходимо предупреждать о том, что они должны избегать чрезмерного воздействия как естественного, так и искусственного солнечного света (включая солярии, солнечные лампы и т. д.), а также следует рекомендовать носить на открытом воздухе свободную одежду, защищающую от солнца участок, подлежащий лечению.

Крем-носитель по внешнему виду соответствовал кремам руксолитиниба, за исключением того, что он не содержал активного лекарственного средства. Крем-носитель и крем триамцинолона 0,1% наносили так же, как и крем руксолитиниба. Лечение кремом триамцинолона 0,1% в течение 4 недель сопровождалось лечением кремом-носителем в течение 4 недель. Субъекты, получавшие крем руксолитиниб по схеме «1 раз в день», наносили крем-носитель вечером.

На Неделе 8 субъекты, соответствующие критериям, получали открытое лечение кремом руксолитиниба 1,5% два раза в день в течение 4 недель.

Субъектам, у которых развились дополнительные участки с поражением АД после начала лечения, было разрешено обрабатывать эти дополнительные участки (за исключением лица и интертригинозных областей) при условии, что общая обработанная BSA не превышала 20% и не возникало проблем с безопасностью в отношении дополнительного применения исследуемого препарата.

Исследуемая совокупность субъектов состояла из мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет, у которых был диагностирован атопический дерматит (AD) в течение по меньшей мере 2 лет, с Общей оценкой исследователя (IGA) от 2 до 3 и вовлеченной площадью поверхности тела (BSA) (исключая лицо и интертригинозные области) от 3% до 20%.

В исследование могли быть включены субъекты, отвечающие всем следующим ключевым критериям включения: (i) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет включительно; (ii) диагноз AD установлен по критериям Hanifin и Rajka; (iii) AD в анамнезе в течение по меньшей мере 2 лет; (iv) оценка IGA от 2 до 3 баллов на скрининге и исходном уровне; (v) BSA с поражением AD, исключая лицо и интертригинозные области, от 3% до 20% на скрининге и исходном уровне; и (vi) согласие на прекращение приема всех агентов, применяемых для лечения AD от скрининга до последнего визита последующего наблюдения.

Субъекты, которые соответствовали любому из следующих ключевых критериев невключения, были исключены из исследования: (i) имеют признаки активной острой или хронической инфекции; (ii) применяют местное лечение по поводу AD (кроме смягчающих средств) в пределах 2 недель от исходного уровня; (iii) применяют системные иммунодепрессанты или иммуномодулирующие препараты (например, пероральные или инъекционные кортикостероиды, метотрексат, циклоспорин, микофенолата мофетил, азатиоприн) в пределах 4 недель или 5 периодов полувыведения от исходного уровня (в зависимости от того, что дольше); (iv) имеют диагноз другого дерматологического заболевания, кроме AD, наличие или лечение которого могло бы усложнить оценку заболевания (например, псориаз); (v) наличие в анамнезе других заболеваний, помимо дерматологических нарушений (например, другие аутоиммунные заболевания), при лечении которых может усложниться оценка; (vi) наличие на скрининге признаков цитопении, определяемой как количество лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<$ нижней границы нормы, уровень гемоглобина < 10 г/дл. лимфоцитов $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$; (vii) наличие серьезного нарушения функции печени (класс C по Чайлд-Пью) или терминальной стадии почечной недостаточности на диализе или по меньшей мере 1 из следующих признаков: креатинин сыворотки $> 1,5$ мг/дл, аланинаминотрансфераза или аспартатаминотрансфераза $\geq 1,5 \times$ верхний предел нормы; (viii) прием сильнодействующих системных ингибиторов цитохрома P450 3A4 или флуконазола в пределах 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до визита на исходном уровне (разрешены местные препараты с ограниченной системной доступностью); и (ix) субъекты, которые ранее получали ингибиторы Янус-киназы, системные или местные (например, руксолитиниб, тофациитиниб, барицитиниб, филготиниб, лестауртиниб или пакритиниб).

Первичным критерием оценки в исследовании было процентное изменение балла EASI по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4 у субъектов, получавших 1,5% крем руксолитиниба два раза в день, по сравнению с субъектами, получавшими крем-носитель два раза в день.

Вторичные критерии оценки включали среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем показателя EASI на Неделе 4 у субъектов, получавших крем руксолитиниба, по сравнению с субъектами, получавшими крем-носитель два раза в день; среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем показателя EASI

на Неделе 4 у субъектов, получавших крем руксолитиниба, по сравнению с субъектами, получавших 0,1% крем триамцинолона два раза в день; среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем показателя EASI на Неделе 2 и на Неделе 8; доля субъектов, достигших улучшения $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем показателя EASI (EASI-50) на Неделях 2, 4 и 8; оценка ответа на дозу на основе процентного изменения по сравнению с исходным уровнем показателя EASI на Неделе 4; время достижения EASI-50; доля субъектов, достигших бала IGA от 0 до 1, которые имеют улучшение ≥ 2 баллов по сравнению с исходным уровнем на Неделях 2, 4 и 8; среднее изменение балла по Цифровой шкале оценки зуда (NRS) по сравнению с исходным уровнем на Неделях 2, 4 и 8; а также профили безопасности и переносимости, оцениваемые путем мониторинга частоты, продолжительности и тяжести нежелательных явлений (AE); выполнения физикальных осмотров; сбора и анализа показателей жизненно важных функций; а также сбора и оценки лабораторных данных гематологии, биохимии сыворотки и анализа мочи.

Другие вторичные критерии оценки включали изменение качества жизни по сравнению с исходным уровнем на основе шкалы Skindex-16 (в целом, по каждому вопросу и указанным группам) на Неделях 2, 4, 8, 10 и 12. Skindex-16 (Atherton PJ, et al, Support Care Cancer. 2012 Aug; 20(8): 1729-1735) представляет собой шкалу оценки качества жизни из 16 вопросов, в которой спрашивается, насколько субъекта беспокоили различные аспекты состояния его кожи в течение прошлой недели. Пациенты отвечали на вопросы о влиянии различных симптомов АД в течение последней недели по шкале от 0 (никогда не беспокоили) до 6 (постоянно беспокоили). Пациентов оценивали на исходном уровне и на Неделях 2, 4, 8, 10 и 12.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные пациентов приведены в **Таблице 6**. Исходные клинические характеристики приведены в Таблице 7. Общий балл по шкале Skindex-16 на исходном уровне составил $3,7 \pm 1,3$.

Таблица 6

Демографические показатели	Всего (N=307)
Возраст, медиана (диапазон), лет	35,0 (18,0-70,0)
Женщины, n (%)	168 (54,7)
Раса, n (%)	
Белый	172 (56,0)
Темнокожий	85 (27,7)
Азиат	41 (13,4)
Другие	9 (2,9)

Таблица 7

Клинические характеристики	Всего (N=307)
BSA, среднее \pm SD, %	9,6 \pm 5,4
Исходный балл по EASI, среднее \pm SD	8,4 \pm 4,7
≤ 7 , n (%)	147 (47,9)
≤ 7 , n (%)	159 (51,8)
Отсутствующие данные, n (%)	1 (0,3)
Исходный балл по IGA, n (%)	
2	95 (31)
3	210 (69)
Балл зуда по NRS, * среднее \pm SD	6,0 \pm 2,1
Длительность заболевания, медиана (диапазон), лет	20,8 (0,1-66,1)
Количество обострений за последние 12 месяцев, среднее \pm SD	7,3 \pm 23,3

На Фигурах продемонстрирован результат группы триамцинолона (ТАС), получавшей 0,1% крем триамцинолона до Недели 4, а затем носитель.

Как продемонстрировано на **Фиг. 1**, применение крема руксолитиниба способствовало значительному улучшению показателей EASI в зависимости от дозы и времени во всех концентрациях по сравнению с контрольным носителем. Как продемонстрировано на **Фиг. 2**, 1,5% крем руксолитиниба проявил самую высокую эффективность среди всех групп лечения (по всем критериям эффективности), в то время как 1,5% крем руксолитиниба два раза в день продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с триамцинолоном (ТАС) по шкале EASI (Недели 2 и 4) с численно более высокими показателями улучшения.

Кроме того, все большее число пациентов достигло EASI-75 (улучшение показателя EASI не менее чем на 75% по сравнению с исходным уровнем) в зависимости от дозы и времени (см. **Фиг. 3**), при этом большее количество пациентов достигло EASI-75 при применении 1,5% крема руксолитиниба два раза в день на Неделе 4, чем при применении 0,1% ТАС.

Как продемонстрировано на **Фиг. 4**, применение крема руксолитиниба обуславливало значительное улучшение ответа по шкале IGA (ответчик по шкале IGA представлял собой пациента, достигшего балла IGA 0 -1 с улучшением на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем) в зависимости от дозы и времени. Кроме того, применение 1,5% крема руксолитиниба два раза в день обуславливало значительно большее число ответчиков по шкале IGA по сравнению с носителем на Неделях 4 и 8 (**Фиг. 4**) и больший ответ, чем применение 0,1% ТАС на Неделе 4.

Как продемонстрировано на **Фиг. 5**, переход на 1,5% крем руксолитиниба два раза в день на Неделе 8 был связан со значительным улучшением показателей по шкале EASI. Аналогичным образом, переход на 1,5% крем руксолитиниба два раза в день на Неделе 8

ассоциировался со значительным улучшением ответа по шкале IGA во всех группах лечения (см. **Фиг. 6**).

Кроме того, как продемонстрировано на **Фиг. 7**, крем руксолитиниба ассоциировался с быстрым и устойчивым уменьшением зуда по шкале NRS (оценка по шкале NRS имеет диапазон от 0 до 10, где 0 означает отсутствие зуда, а 10 - максимально возможный зуд). В частности, как продемонстрировано на **Фиг. 8** и в **Таблице 8**, при применении 1,5% крема руксолитиниба два раза в день в течение 36 часов после первого нанесения (т. е. через 2 дня) наблюдалось значительное уменьшение зуда по шкале NRS по сравнению с носителем (-1,8 против 0,2; $p < 0,0001$). Кроме того, как продемонстрировано на **Фиг. 9** и в **Таблице 8**, переход на 1,5% крем руксолитиниба два раза в день на Неделе 8 был ассоциировался с дополнительным и устойчивым уменьшением зуда.

Клинически значимое уменьшение зуда по шкале NRS наблюдалось в пределах 36 часов от первого применения 1,5% крема руксолитиниба два раза в день по сравнению с носителем (-1,8 против -0,2; $P < 0,0001$). Уменьшение зуда по шкале NRS, отмеченное в пределах первых 2 недель лечения кремом руксолитиниба с применением всех схем, сохранялось в течение двойного заслепленного периода. На Неделе 4 обе схемы с 1,5% кремом руксолитиниба приводили к более выраженному уменьшению зуда (среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем, -64,6 для 1,5% два раза в день и -54,0 для 1,5% один раз в день) по сравнению с триамцинолоном (-50,3); разница была статистически значимой для 1,5% руксолитиниба два раза в день по сравнению с триамцинолоном по среднему изменению от исходного уровня (-4,0 против -2,5 соответственно; $P=0,003$). Улучшение показателей зуда по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем зависело от схемы лечения: среднее улучшение на 68,5% у пациентов, получавших 1,5% крем руксолитиниба два раза в день на Неделе 8, было значительно выше, чем в группе, получавшей носитель (17,6%; $P < 0,0001$).

Среди пациентов, подходящих для анализа CRI (исходный уровень зуда по шкале NRS ≥ 4 ; $n=232$), значительно более высокая доля пациентов, принимавших крем руксолитиниба, достигла ответа CRI уже через один день терапии, по сравнению с пациентами, получавшими носитель (уровень ответа на День 2 для 1,5% крема руксолитиниба два раза в день по сравнению с носителем, 10,5% против 2,9%); частота ответа на День 4 для 1,5% крема руксолитиниба два раза в день и носителя составила 26,3% и 2,9 соответственно ($P < 0,05$). На Неделе 2 значительно большее число пациентов достигло CRI при применении 1,5% руксолитиниба два раза в день (47,5%; $P < 0,001$), 1,5% руксолитиниба один раз в день (32,4%; $P < 0,01$) и 0,5% руксолитиниба один раз в день (25,0%; $P < 0,05$) по сравнению с носителем (5,4%; **Фиг. 1**). Частота ответа, наблюдаемая при применении 1,5% крема руксолитиниба два раза в день на Неделе 2, также была значительно выше по сравнению с при применением триамцинолона (19,4%, $p < 0,05$). Совокупные показатели заболеваемости относительно времени до первого ответа CRI были значительно выше во всех группах применения крема руксолитиниба

(логарифмический ранг $P < 0,001$) по сравнению с носителем. Более короткое среднее время до первого ответа было отмечено в группах лечения 1,5% кремом руксолитиниба два раза в день и один раз в день (8 и 12,5 дней соответственно) по сравнению с носителем (ответ не достигнут).

Точно так же среди пациентов, подходящих для анализа MCID (исходный показатель зуда $NRS \geq 2$; $n=272$), более высокие показатели MCID наблюдались уже День 2 (в пределах 36 часов после начала лечения) при применении 1,5% крема руксолитиниба два раза в день (42,5%; $P < 0,01$) и один раз в день (37,2%; $P < 0,05$) по сравнению с носителем (13,6%); значительно более высокие показатели MCID также наблюдались при применении 1,5% крема руксолитиниба два раза в день по сравнению с триамцинолоном на День 2 (20,5%; $P < 0,05$).

Представляет интерес тот факт, что уменьшение зуда при применении крема руксолитиниба в исследовании оказалось более значительным при косвенном сравнении, чем сообщалось об улучшении у пациентов, получавших дупилумаб в исследованиях фазы 3 для пациентов с AD от средней до тяжелой степени тяжести, хотя исходные баллы зуда по шкале NRS были немного выше в исследованиях с дупилумабом (Simpson EL, et al. "Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis," N Engl J Med 2016;375:2335-48).

Показатели зуда по шкале NRS и балл по шкале Skindex-16 коррелировали на исходном уровне. Уменьшение зуда положительно ассоциировалось со снижением нагрузки на качество жизни (корреляция Пирсона, 0,67; $P < 0,001$).

Таблица 8

Временной момент	Средний балл зуда по шкале NRS (1,5% крем руксолитиниба два раза в день)	Изменение среднего балла по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем (1,5% крем руксолитиниба два раза в день)	Средний балл зуда по шкале NRS (носитель)	Средний балл зуда по шкале NRS (группа, получавшая плацебо, перешла на 1,5% крем руксолитиниба на Неделе 8)
Исходный уровень	5,9		5,7	-
2 недели	2,3	-3,6	4,9	-
4 недели	2,1	-3,8	4,7	-
8 недель	1,8	-4,1	4,5	-
10 недель	1,9	-4	-	2,3

12 недель	1,3	-4,6	-	2,4
-----------	-----	------	---	-----

Значительное улучшение качества жизни было отмечено для всех схем применения крема руксолитиниба. Улучшения зависели от схемы лечения (**Фиг. 10**). Среднее процентное улучшение общих баллов по шкале Skindex-16 по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших 1,5% крем руксолитиниба два раза в день, составило 63,5% на Неделе 2 (носитель, 10,5%; $P < 0,001$) и 73,2% на Неделе 8 (носитель, 19,7%; $P < 0,001$). На Неделе 4 среднее процентное улучшение общего балла было значительно выше при применении 1,5% крема руксолитиниба два раза в день (73,7%; $P = 0,02$) по сравнению с триамцинолоном (59,7%). Показатели зуда по шкале NRS и балл по шкале Skindex-16 коррелировали на исходном уровне. Уменьшение зуда положительно ассоциировалось со снижением нагрузки на качество жизни (корреляция Пирсона, 0,67; $P < 0,001$).

Как продемонстрировано в **Таблице 9** (двойной заслепленный период), крем руксолитиниба хорошо переносился и не вызывал клинически значимых местных реакций ни в двойном заслепленном, ни в открытом периоде. Серьезных нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения (TEAE), или прекращения лечения из-за TEAE в течение открытого периода не было. Все нежелательные явления, связанные с лечением, были легкой или средней степени тяжести.

Таблица 9

Дни исследования, медиана (диапазон)	Безопасность в открытом периоде в группе начального лечения					
	Носитель два раза в день (n=41)	0,1% TAG два раза в день (n=40)	0,15% RUX один раз в день (n=45)	0,5% RUX один раз в день (n=41)	1,5% RUX один раз в день (n=42)	1,5% RUX два раза в день (n=43)
Пациенты с TEAE, n (%)	28,0 (0-66,0)	28,0 (12,0-38,0)	29,0 (10,0-51,0)	28,0 (13,0-40,0)	28,0 (20,0-36,0)	84,0 (50,0-106,0)
Наиболее распространенные						
TEAE* Назофарингит	1 (2,4)	1 (2,5)	4 (8,9)	1 (2,4)	2 (4,8)	4 (9,3)
Инфекция верхних дыхательных путей	1 (2,4)	2 (5,0)	0	1 (2,4)	2 (4,8)	1 (2,3)
AD	1 (2,4)	1 (2,5)	0	0	1 (2,4)	1 (2,3)
Головная боль	0	0	1 (2,2)	1 (2,4)	0	2 (4,7)
TEAE, связанные с лечением, n (%)	0	0	0	1 (2,4)	1 (2,4)	2 (4,7)

TEAE, нежелательное явление, возникшее в ходе лечения;
* Встречается у >1% от общей совокупности пациентов.

Таким образом, крем руксолитиниба продемонстрировал улучшение по шкале EASI, ответу IGA и оценке зуда NRS в зависимости от дозы и времени. Ответы на 1,5% крем руксолитиниба два раза в день в двойном заслепленном периоде сохранялись в открытом периоде (на Неделе 12: среднее улучшение по шкале EASI на 84,9% по сравнению с исходным уровнем; 58,5% ответивших на лечение по шкале IGA). У пациентов, которые перешли на 1,5% крем руксолитиниба два раза в день в открытом периоде, наблюдались значительные улучшения. Применение 1,5% крема руксолитиниба два раза в день приводило к быстрому и устойчивому облегчению зуда, которое было значительно больше, чем при применении триамцинолона на Неделе 4. Наконец, крем руксолитиниба хорошо переносился без серьезных TEAE, связанных с исследуемым

препаратом, и ни один пациент не прекратил лечение из-за ТЕАЕ.

Пример 3. Два двойных заслепленных, рандомизированных, 8-недельных, контролируемых носителем исследования фазы 3 для оценки эффективности и безопасности крема руксолитиниба с последующим долгосрочным продленным периодом оценки безопасности у подростков и взрослых с атопическим дерматитом

Было проведено два рандомизированных исследования с применением носитель-контроля (VC) с участием подростков и взрослых (≥ 12 лет) с атопическим дерматитом, которым была показана местная терапия. В каждом исследовании было рандомизировано приблизительно 600 участников в соотношении 2:2:1 для получения руксолитиниба в виде 0,75% крема два раза в день, руксолитиниба в виде 1,5% крема два раза в день или крема-носителя. Кроме того, приблизительно 20% всей исследуемой совокупности составляли подростки. Участники с исходным баллом 2 по шкале IGA составили приблизительно 25% от всей исследуемой совокупности. Участники с поражением AD от 3% до 20% BSA и баллом IGA от 2 до 3 получали лечение в заслепленном исследовании в течение 8 недель.

Руксолитиниб в кремах присутствует в виде фосфата руксолитиниба, и его процентное содержание составляет % (масс./масс.) в пересчете на свободное основание. Составы крема руксолитиниба представляли собой составы крема типа масло-в-воде, приготовленные, как описано в Примере 1 (см. Таблицу 5 в патентной публикации США. № 2015/0250790; крем, содержащий 0,75% руксолитиниба, был приготовлен по способу, описанному в Примере 1, с поправкой на массу API в составе с водой), которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Для участников, которые соответствовали всем критериям включения в исследование и ни одному из критериев невключения, назначали исследуемый препарат. Ключевыми критериями для участников, подходящих для 8-недельного периода лечения VC, был диагноз AD (согласно критериям Hanifin и Rajka) с продолжительностью заболевания по меньшей мере 2 года, баллом IGA от 2 до 3 и вовлеченностью %BSA от 3% до 20% (исключая волосистую часть головы) на скрининге и исходном уровне.

Участникам, у которых появились дополнительные участки с поражением AD, было разрешено обрабатывать эти дополнительные участки с одобрения исследователя до тех пор, пока общая обработанная BSA не превышала 20%, и не возникало проблем с безопасностью в отношении дополнительного применения исследуемого препарата. Одобрение на обработку дополнительных пораженных участков необходимо было получить по телефону в течение периода VC, хотя исследователь, по своему усмотрению, мог попросить участника осуществить незапланированный визит в исследовательский центр. До Недели 8 участники продолжали обрабатывать участки кожи, определенные для лечения на исходном уровне, даже если состояние этих участков начало улучшаться.

На Неделе 8, в момент оценки первичного критерия эффективности в исследовании, участников оценивали на предмет эффективности с учетом процента участников, достигших ответа на лечение по шкале IGA. Участников также оценивали на предмет безопасности и переносимости путем мониторинга частоты, продолжительности

и тяжести АЕ; выполнения физикальных осмотров; сбора и анализа показателей жизненно важных функций и клинических/лабораторных оценок в различные моменты времени в ходе исследования.

Участникам, оцененным на Неделе 8 без каких-либо дополнительных опасений по поводу безопасности, будет предложено продолжить участие в исследовании в течение периода оценки долгосрочной безопасности (LTS) согласно той же схеме лечения, за исключением участников, которые изначально получали носитель, при этом субъекты будут в равной степени распределены на Неделе 8 в 1 из 2 групп активного лечения. В то время балл по шкале IGA, необходимый для участников, чтобы войти в период LTS, составляет от 0 до 4. Что касается %BSA, то требуемого нижнего предела не существует; участники могут иметь BSA в диапазоне от 0% до 20%.

В период LTS участники будут осуществлять визиты каждые 4 недели до конца исследования (всего 52 недели). В ходе этих визитов исследователи будут оценивать поражения AD, чтобы подтвердить, требуется ли участнику по-прежнему продолжение терапии ($IGA \geq 1$) или он может в противном случае войти (повторно войти) в цикл наблюдения/без лечения ($IGA=0$).

В течение периода LTS (т. е. после визита на Неделе 8) участники будут самостоятельно оценивать рецидив AD и будут обрабатывать участки кожи с активными изменениями AD (не более 20% BSA). Если поражения исчезают между визитами в рамках исследования, участники прекращают лечение через 3 дня после их исчезновения. Участники возобновят лечение AD при первых признаках рецидива. В случае, если новые поражения находятся за пределами обычной локализации и/или более широко распространяются в сравнении с исходным уровнем, участник должен связаться с персоналом исследовательского центра для одобрения лечения.

Субъекты будут участвовать в исследовании продолжительностью до 60 недель (28 дней скрининга, 8 недель лечения в период VC, 44 недели лечения в период LTS и 30 (+ 7) дней последующего наблюдения на предмет профиля безопасности).

Первичным критерием оценки в исследовании была доля пациентов, достигших IGA-TS на Неделе 8. Ключевыми вторичными критериями оценки в исследовании были: (i) доля участников, достигших EASI-75 на Неделе 8; (ii) доля участников с улучшением оценки зуда по шкале NRS на ≥ 4 балла на Неделе 8 по сравнению с исходным уровнем; и (iii) доля участников с клинически значимым улучшением по шкале PROMIS Краткая Форма - Расстройство сна (8b) с оценкой за 24 часа на Неделе 8.

Другие вторичные критерии оценки включали следующее: (i) частота, продолжительность и тяжесть нежелательных явлений; выполнение и анализ данных физикальных осмотров; сбор и оценка показателей жизненно важных функций; сбор и оценка лабораторных данных гематологии, биохимии сыворотки и анализа мочи; (ii) доля участников, достигших IGA-TS на Неделях 2 и 4; (iii) доля участников, достигших балла 0 или 1 по шкале IGA на каждом визите; (iv) доля участников с улучшением на ≥ 4 баллов по шкале оценки зуда NRS по сравнению с исходным уровнем на Неделях 2 и 4; (v) доля

участников, достигших EASI50 на каждом визите в течение периода VC; (vi) доля участников, достигших EASI75 на Неделях 2 и 4; (vii) доля участников, достигших EASI90 на каждом визите в течение периода VC; (viii) среднее процентное изменение балла EASI по сравнению с исходным уровнем на каждом визите в течение периода VC; (ix) среднее процентное изменение балла SCORAD по сравнению с исходным уровнем на каждом визите в течение периода VC; (x) изменение показателя зуда по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем на каждом визите в течение периода VC; (xi) время для достижения улучшения по шкале оценки зуда NRS по меньшей мере на 2, 3 или 4 балла; (xii) изменение балла по шкале кожной боли NRS по сравнению с исходным уровнем на каждом визите в течение периода VC; (xiii) доля участников с клинически значимым улучшением по опроснику «PROMIS Краткая Форма - Нарушения, связанные со сном (8a)» за 24 часа на Неделях 2, 4 и 8; (xiv) изменение по сравнению с исходным уровнем по опроснику «PROMIS Краткая Форма - Нарушения, связанные со сном (8a)» за 24 часа и по опроснику «Краткая Форма - Расстройство сна (8b)» за 24 часа на Неделях 2, 4 и 8; (xv) оценка по опроснику «PROMIS Краткая Форма - Нарушения, связанные со сном (8a)» за 7 дней и по опроснику «Краткая Форма - Расстройство сна (8b)» за 7 дней на Неделях 8, 12, 24 и 52; (xvi) изменение по сравнению с исходным уровнем %BSA с поражением AD, на каждом визите; (xvii) изменение балла по шкале POEM по сравнению с исходным уровнем на каждом визите; (xviii) изменение балла по шкале DLQI по сравнению с исходным уровнем на Неделях 2, 4, 8, 12, 24 и 52 и при незапланированных визитах; (xix) средний балл PGIC на Неделях 2, 4 и 8; (xx) доля участников с каждым баллом по шкале PGIC на Неделях 2, 4 и 8; (xxi) доля участников с баллом 1 или 2 по шкале PGIC на Неделях 2, 4 и 8; (xxii) изменение показателя EQ-5D-5L по сравнению с исходным уровнем в течение периода VC; (xxiii) изменение показателя WPAI-SHP v2.0 по сравнению с исходным уровнем на Неделях 2, 4, 8, 12, 24, 36 и 52; (xxiv) минимальные концентрации руксолитиниба в плазме во время всех визитов в рамках исследования.

Субъекты, отвечающие всем следующим ключевым критериям включения, могут быть включенными в исследование: (i) подростки в возрасте от ≥ 12 до 17 лет включительно, а также мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет; (ii) диагноз AD согласно критериям Hanifin и Rajka; (iii) AD в анамнезе по меньшей мере в течение 2 лет; (iv) для периода применения носителя в качестве контроля - балл по шкале IGA от 2 до 3 на скрининге и исходном уровне; для долгосрочного периода оценки безопасности - балл по шкале IGA от 0 до 4; (v) для периода применения носителя в качестве контроля - %BSA с поражением AD, за исключением волосистой части головы, от 3% до 20% на скрининге и исходном уровне; для долгосрочного периода оценки безопасности - %BSA с поражением AD, за исключением волосистой части головы, от 0% до 20%; (vi) согласие о прекращении приема всех агентов, применяемых для лечения AD, начиная от скрининга и заканчивая последним визитом последующего наблюдения; (vi) наличие по меньшей мере 1 целевого поражения (которое отражает патологическое состояние участника и не присутствует на руках, ногах или гениталиях) размером около 10 см² или более на скрининге и исходном

уровне; (vii) готовность предотвращать беременность или отцовство на основании определенных критериев; и (viii) способность понимать и готовность подписать форму информированного согласия или письменное информированное согласие от родителя (родителей) или законного опекуна и письменное согласие от участников, когда это возможно.

Субъекты, которые соответствовали любому из следующих ключевых критериев не включения, были исключены из исследования: (i) Участники с нестабильным течением АД (спонтанные улучшения или быстрые ухудшения), что определяется исследователем за 4 недели до исходного уровня; (ii) Участники с сопутствующими патологическими состояниями и другими заболеваниями в анамнезе: (a) иммунодефицит (например, лимфома, синдром приобретенного иммунодефицита, синдром Вискотта-Олдрича); (b) хроническая или острая инфекция, требующая лечения системными антибиотиками, противовирусными, противопаразитарными, противопротозойными или противогрибковыми средствами в пределах 2 недель от исходного уровня; (c) активная острая бактериальная, грибковая или вирусная инфекция кожи (например, простой герпес, опоясывающий герпес, ветряная оспа) в пределах 1 недели от исходного уровня; (d) любое другое сопутствующее кожное заболевание (например, генерализованная эритродермия, такая как синдром Нетертона), пигментация или обширные рубцы, которые, по мнению исследователя, могут мешать оценке поражений АД или поставить под угрозу безопасность участников; (e) наличие поражений АД только на руках или ногах без предварительного анамнеза поражения других классических областей поражения, таких как лицо или складки; (f) другие виды экземы; (iii) участник с любыми серьезными заболеваниями или клиническими, физическими или психическими состояниями (), которые, по мнению исследователя, могут помешать полноценному участию в исследовании, включая прием исследуемого препарата и осуществление необходимых визитов в рамках исследования; представляют значительный риск для участника; или препятствуют интерпретации данных исследования. Например: (a) клинически значимое или неконтролируемое заболевание сердца, включая нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда в пределах 6 месяцев от Дня 1 введения исследуемого препарата, застойную сердечную недостаточность класса III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации и аритмию, требующую терапии, или неконтролируемую гипертензию (артериальное давление > 150/90 мм рт. ст.), если это не одобрено клиническим монитором/спонсором; (b) участники со злокачественными новообразованиями в анамнезе за 5 лет до включения в это исследование, за исключением надлежащим образом пролеченных нематастатических злокачественных новообразований; (c) низкий уровень гемоглобина (<10 г/дл); (d) тяжелое заболевание почек на диализе (креатинин сыворотки > 2 мг/дл); (e) текущее и/или перенесенное заболевания печени, включая известный гепатит В или С, с нарушениями функции печени или желчевыводящих путей; (iv) участники, применяющие любой из следующих методов лечения в течение указанного периода вымывания до исходного уровня: (a) 5

периодов полувыведения или 12 недель, в зависимости от того, что дольше - биологические агенты (например, дупилумаб); (b) 4 недели - системные кортикостероиды или аналоги адренкортикотропного гормона, циклоспорин, метотрексат, азатиоприн или другие системные иммунодепрессанты или иммуномодулирующие средства (например, микофенолат или такролимус); (c) 2 недели - иммунизация и седативные антигистаминные препараты, за исключением случаев длительного стабильного режима (разрешены неседативные антигистаминные препараты); (d) 1 неделя - применение других местных средств для лечения АД (кроме смягчающих средств), таких как кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, каменноугольная смола (шампунь), антибиотики, антибактериальное очищающее средство для мытья тела/мыло. «Отбеливающие» ванны с разбавленным гипохлоритом натрия разрешены, если их количество не превышает 2 ванны в неделю и их частота остается неизменной на протяжении всего исследования; (v) пациент ранее получал ингибиторы JAK, системные или местные; (vi) пациент подвергался терапии ультрафиолетовым светом или длительному воздействию естественных или искусственных источников УФ-излучения (например, солнечного света или солярия) в пределах 2 недель от исходного уровня и/или намеревается подвергнуться такому воздействию во время исследования, что, по мнению исследователя, потенциально может повлиять на течение АД у участника; (vii) пациент имеет положительные результаты серологических тестов на скрининге на антитела к HIV; (viii) пациент имеет изменения функциональных тестов печени: АСТ или АЛТ $\geq 2 \times \text{ULN}$; щелочная фосфатаза и/или билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$ (непрямой билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$ допускается, если билирубин фракционирован, а прямой билирубин $< 35\%$); (ix) беременные или кормящие участницы или те, кто планирует беременность; (x) алкоголизм или наркомания в анамнезе в пределах 1 года до скрининга или текущего употребления алкоголя или наркотических средств, что, по мнению исследователя, будет препятствовать способности участника соблюдать схему приема и проводить оценки в исследовании; (xi) в настоящее время пациент получает лечение или получал лечение в пределах 30 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) от исходного уровня другим исследуемым лекарственным средством или в настоящее время пациент является участником исследования по протоколу другого исследуемого лекарственного средства; (xii) участники, которые, по мнению исследователя, не могут или вряд ли будут соблюдать схемы введения и оценки в исследовании; (xiii) участники, помещенные в психиатрическое учреждение на основании постановления, изданного либо судебными, либо административными органами; (xiv) сотрудники компании спонсора или коллеги исследователя или лица, иным образом зависящие от них.

SCORAD представляет собой инструмент для оценки распространенности и тяжести (т. е. интенсивности) экземы, который необходимо заполнить до, во время и после начала лечения, чтобы определить, оказалось ли лечение эффективным (Oakley, 2009. <https://www.dermnetnz.org/topics/scorad/>. Accessed November 1, 2018.). Эта оценка выполнялась во время всех визитов VC в рамках исследования, начиная с исходного

уровня. С целью определения степени поражения, применяли «правило 9» или метод отпечатка руки для расчета пораженной экземой области (А) в процентах от всего тела. Баллы суммировали, чтобы получить возможный максимум 100%. Для определения интенсивности была выбрана репрезентативная область экземы (целевое поражение см. ниже). Интенсивность каждого из следующих признаков: покраснение, отек, просачивание/корки, расчесы, утолщение кожи (лихенификации), сухость (оценивается в области, где нет воспаления) оценивалась следующим образом: Нет (0); Легкая (1); Умеренная (2); Тяжелая (3). Баллы интенсивности суммируются вместе с получением «В» (максимальный балл 18). Субъективные симптомы, то есть зуд и бессонница, оцениваются участником по визуальной аналоговой шкале, где «0» означает отсутствие зуда (или отсутствие бессонницы), а «10» - самый сильный зуд (или бессонницу), который только можно себе представить. Баллы интенсивности суммируются вместе с получением «С» (максимальный балл 20). Общий балл распределялся приблизительно в следующей пропорции: 60% - для интенсивности и по 20% - для степени тяжести и субъективных признаков (например, бессонницы и т. д.) для участника и рассчитывался следующим образом: $A/5+7B/2+C$.

Оценку целевого поражения проводили следующим образом. На исходном уровне в качестве целевого поражения было выбрано поражение, которое является репрезентативным для общей картины заболевания участника и подлежит лечению исследуемым лекарственным препаратом. Это поражение было идентифицировано, измерено и задокументировано в медицинской карте участника при каждом последующем визите в течение периода VC. В медицинской карте должна быть сделана запись, а на фотографиях, полученных на исходном уровне, может быть отмечена локализация целевого поражения. Целевое поражение не должно быть на руках, ногах или гениталиях. Целевое поражение должно было иметь площадь около 10 см² или более. Самый длинный диаметр и измерение, перпендикулярное самому длинному диаметру, измеряли в миллиметрах. Соскоб кожи (с помощью ленточных дисков), мазки пораженной кожи на предмет *S. aureus*, и измерения TEWL проводили на участках целевого поражения после того, как были сделаны фотографии и до применения исследуемого лечения.

Общий %BSA с поражением AD, оценивали при каждом визите в период VC. Оценка площади поверхности тела аппроксимировали с точностью до 0,1% с помощью метода ладони в качестве измерительного инструмента: ладонь плюс 5 пальцев, пальцы согнуты вместе, а большой палец отведен в сторону (отпечаток руки) как 1% BSA, а большой палец - как 0,1% BSA.

Оценивались различные исходы, сообщаемые пациентами, включая качество жизни (QoL), с помощью следующих инструментов: DQLI (дерматологический индекс качества жизни), PGIC (общее впечатление пациента об изменении), POEM (Оценка тяжести проявлений экземы пациентом), EQ-5D- 5L (EQ-5D представляет собой валидированный, обобщенный, практичный опросник для самостоятельного заполнения, в котором участники оценивают свое текущее состояние здоровья на основе следующих

критериев: подвижность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия), WPAI:SHP (опросник производительности труда и нарушения активности: конкретная проблема со здоровьем, версия 2.0), шкала зуда NRS, шкала кожной боли NRS (Цифровая шкала оценки кожной боли), PROMIS «Краткая Форма - Нарушения, связанные со сном (8a)», а также PROMIS «Краткая Форма - Расстройство сна (8b)». Чтобы избежать необъективности в ответах участников в опросниках, все эти оценки были завершены до проведения любых других оценок или процедур исследования в день визита и до обсуждений с исследователем или персоналом исследовательского центра. На визите исходного уровня, все исходы, о которых сообщали пациенты, были завершены до первого применения исследуемого препарата участником.

Участникам выдавали распечатанный на бумаге опросник или портативное устройство (электронный дневник, eDiary) для проведения ежедневной оценки. Участнику было поручено заполнять дневник в определенные моменты времени, необходимые для каждой оценки, начиная со дня скрининга и заканчивая Неделями 8 или прекращением лечения. Ежедневные оценки проводились участниками с помощью дневника, начиная с визита скрининга и всех визитов в течение периода VC: Участник оценивал (за последние 24 часа) следующее: зуд по шкале NRS - самый сильный зуд фиксировался в вечернее время; кожная боль по шкале NRS - самый сильный уровень боли фиксировался в вечернее время; опросники PROMIS: «Краткая Форма - Нарушения, связанные со сном (8a)» заполнялся в вечернее время; «Краткая Форма - Расстройство сна (8b)» заполнялся в утреннее время.

Во время всех визитов в исследовательский центр VC оценивали следующее: EQ-5D-5L - начиная со скрининга; WPAI:SHP - начиная со скрининга; DLQI/CDLQI - начиная со Дня 1; POEM - начиная со Дня 1; PGIC - начиная с Недели 2.

В течение периода LTS оценивали следующее: EQ-5D-5L; WPAI:SHP; DLQI/CDLQI; POEM; PROMIS «Краткая Форма - Нарушения, связанные со сном (8a)» и «Краткая Форма - Расстройство сна (8b)»:

DLQI представляет собой простой валидированный опросник из 10 вопросов для измерения того, насколько проблема с кожей повлияла на участника в течение предыдущих 7 дней, как указано в SoAs (Finlay AY, Khan GK, "Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use," Clin Exp Dermatol 1994;19:210-216.). Участник в возрасте ≥ 16 лет и старше мог ответить на вопросы опросника следующим образом: (1) очень сильно повлияла, (2) сильно повлияла, (3) мало повлияла или (4) совсем не повлияла. Опросник анализировали по следующим 6 разделам: Симптомы и ощущения (вопросы 1 и 2); Повседневная деятельность (вопросы 3 и 4); Досуг (вопросы 5 и 6); Работа и школа (вопрос 7); Личные отношения (вопросы 8 и 9); Лечение (вопрос 10).

CDLQI представляет собой версию DLQI для молодых людей/детей, которую заполняли подростки в возрасте от ≥ 12 до < 16 лет. В этом опроснике приведены пояснения о том, как его заполнять, и его можно было просто отдать участнику, которого

просили о заполнении и который мог попросить помощи у родителя или опекуна. Опросник анализировали по следующим 6 разделам: Симптомы и ощущения (вопросы 1 и 2); Досуг (вопросы 4, 5 и 6); Школа или выходные (вопрос 7); Личные отношения (вопросы 3 и 8); Сон (вопрос 9); Лечение (вопрос 10); Общее впечатление пациента об изменении

PGIC представляет собой инструмент для самооценки участников, отражающий их уверенность в эффективности лечения. PGIC представляет собой 7-балльную шкалу, отражающую оценку общего улучшения участника, которая фиксируется во время визитов в центр в течение периода VC (Hurst H, Bolton J. "Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures," *J Manipulative Physiol Ther* 2004;27:26-35). Участник отвечал на следующий вопрос: «С момента начала лечения, которое вы получили в этом исследовании, течение вашего атопического дерматита в областях, обработанных исследуемым препаратом: (1) очень сильно улучшилось, (2) значительно улучшилось, (3) минимально улучшилось, (4) не изменилось, (5) минимально ухудшилось, (6) значительно ухудшилось и (7) очень сильно ухудшилось.»

РОЕМ представляет собой инструмент для оценки качества жизни из 7 вопросов, в котором спрашивается, сколько дней участника беспокоили различные аспекты состояния его кожи в течение последних 7 дней, как указано в SoA (Charman CR, et al., *Arch Dermatol* 2004, 140:1513-1519).

EQ-5D-5L: EQ-5D представляет собой валидированный, обобщенный, практичный опросник для самостоятельного заполнения, в котором участники (подростки и взрослые) оценивают свое текущее состояние здоровья на основе следующих критериев (параметров): mobility, подвижность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия. 5L означает, что для каждого измерения существует 5 уровней, а именно: отсутствие проблем, небольшие проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы и экстремальные проблемы. Во время всех визитов исследования в период VC (начиная со скрининга) и во время конкретных визитов LTS (Недели 12, 24, 36, 52 и визит последующего наблюдения) участника просили указать состояние своего здоровья за последние 7 дней, поставив галочку рядом с наиболее подходящим утверждением относительно каждого из 5 аспектов. Цифры для 5 аспектов можно объединить в 5-значное число, описывающее состояние здоровья участника (Исследовательский фонд EuroQol. EQ-5D-5L. 2017. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>. Accessed July 17, 2018).

Опросник WPAI:SHP v2.0 представляет собой валидированный инструмент из 6 пунктов, который заполняется во время всех визитов в центр, начиная со скрининга, в течение периода VC и во время конкретных визитов LTS (Недели 12, 24, 36, 52 и визит последующего наблюдения), который измеряет влияние общего состояния здоровья и конкретных симптомов на производительность на работе и повседневную деятельность вне работы в течение последних 7 дней (Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM, "The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument,"

Pharmacoeconomics 1993;4:353-365).

Шкала оценки зуда NRS представляет собой инструмент для ежедневного сообщения пациентом (за 24 часа) наихудшего уровня интенсивности зуда. Участников просили оценить тяжесть зуда, обусловленного АД, выбрав число от 0 (зуд отсутствует) до 10 (самый сильный зуд, который только можно себе представить), который лучше всего описывает их самый сильный уровень зуда за последние 24 часа. Участникам выдавали дневник, в котором можно было записывать тяжесть зуда. Участники были проинструктированы относительно заполнения дневника каждый вечер, начиная со дня скрининга и до последнего нанесения исследуемого препарата в период VC.

Шкала кожной боли NRS представляет собой инструмент для ежедневного сообщения пациентом (за 24 часа) наихудшего уровня интенсивности боли от 0 (отсутствие боли) до 10 (самая сильная боль, которую только можно себе представить). Участников просили следующее: «Оцените тяжесть боли в результате изменений кожи при atopическом дерматите, выбрав число, которое лучше всего описывает ваш самый сильный уровень боли за последние 24 часа», как указано в SoA.

Участникам выдавали дневник, в котором каждый вечер они записывали интенсивность кожной боли, оценивая самую сильную боль за последние 24 часа. Участники были проинструктированы относительно заполнения дневника каждый вечер, начиная со дня скрининга и до последнего нанесения исследуемого препарата в период VC.

PROMIS[®] (Информационная система оценки исходов, сообщаемых пациентами, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) представляет собой набор широко применяемых и общепринятых измерений исходов, сообщаемых пациентами, которые были разработаны с помощью надежных методов разработки оценки клинических исходов и являются психометрически подтвержденными. Выбранные опросники PROMIS «Краткая Форма - Нарушения, связанные со сном (8a)» и «Краткая Форма - Расстройство сна (8b)» были модифицированы для ежедневного заполнения дневника с ответами за 24 часа: «Краткая Форма - Нарушения, связанные со сном (8a)» заполнялась вечером, а «Краткая Форма - Расстройство сна (8b)» заполнялась утром в течение периода VC. Начиная с Недели 8 и в течение периода LTS, оценки проводились/будут проводиться за 7 дней и завершаться в исследовательском центре во время визитов в исследовании.

PROMIS «Краткая Форма - Нарушения, связанные со сном (8a)» заполнялась вечером в течение периода VC. Эта оценка фокусируется на самооценке восприятия бдительности, сонливости и усталости в обычные часы бодрствования, а также на предполагаемых функциональных нарушениях во время бодрствования, ассоциированных с проблемами сна или нарушением бдительности (Buysse, Sleep 2010;33:781-792). Опросник состоит из 8 простых вопросов с 5 пунктами с диапазоном баллов от 8 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть нарушений, связанных со сном. В каждом пункте предполагается оценка участником серьезности нарушения его

сна. Период времени, за который собирали информацию, составлял последние 24 часа для периода VC и последние 7 дней для периода LTS.

Опросник «PROMIS Краткая Форма - Расстройство сна (8b)» заполняли утром во время периода VC. Эта оценка представляет собой самооценку восприятия качества сна, глубины сна и восстановления, ассоциированного со сном. Расстройство сна не фокусируется на симптомах конкретных нарушений сна и не дает субъективной оценки продолжительности сна (например, общей продолжительности сна, времени засыпания, продолжительности бодрствования во время сна; Buysse et al 2010). «Краткая Форма - Расстройство сна» носит общий, а не специфичный для заболевания характер. Опросник также представляет собой шкалу с 5 пунктов с диапазоном баллов от 8 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую выраженность расстройств сна. В каждом пункте предполагается оценка участником серьезности расстройств его сна. Период времени, за который собирали информацию, составлял последние 24 часа для периода VC и последние 7 дней для периода LTS.

Результаты периода VC

В исследовании TRuE-AD1 (Исследование 303) был рандомизирован 631 пациент (носитель, n=126; 0,75% два раза в день, n=252; 1,5% два раза в день, n=253); медиана (диапазон) возраста составила 32,0 (12-85) лет, 62,0% пациентов были женщинами. Семьдесят три пациента (11,6%) прекратили участие в исследовании. В исследовании TRuE-AD2 (Исследование 304) было рандомизировано 618 пациентов (носитель, n=124; 0,75% два раза в день, n=248; 1,5% два раза в день, n=246); медиана (диапазон) возраста составила 33,0 (12-85) лет, 61,5% пациентов были женщинами. Пятьдесят семь пациентов (9,2%) прекратили участие в исследовании. Полные демографические данные для TRuE-AD1 и TRuE-AD2 приведены в **Таблицах 10 и 11** соответственно. Средний исходный балл зуда по шкале NRS для объединенных выборок TRuE-AD1 и TRuE-AD2 для носителя, совокупностей 0,75% два раза в день и 1,5% два раза в день составлял 5,15, 5,14 и 5,09 соответственно.

Таблица 10

Параметры	Всего	Параметры	Всего
Возраст		Раса, n (%)	
Среднее значение (SD)	35,2 (18,15)	Белый	431 (68,3)
Медиана (Min-Max)	32 (12-85)	Темнокожий	140 (22,2)
12-17 n(%)	123 (19,5)	Азиат	32 (5,1)
>=18 n(%)	508 (80,5)	Другие	28 (4,5)
Пол n(%)		Область n(%)	
Мужчины	240 (38)	Северная Америка	440 (69,7)

Женщины	391 (62)	Европа	191 (30,3)
Исходный балл по IGA n(%)		Исходный балл по EASI n(%)	
2	152 (24,1)	≤7	318 (50,4)
3	479 (75,9)	>7	313 (49,6)

Таблица 11

Параметры	Всего	Параметры	Всего
Возраст		Раса n(%)	
Среднее значение (SD)	36,4 (18,38)	Белый	436 (70,6)
Медиана (Min-Max)	33 (12-85)	Темнокожий	152 (24,6)
12-17 n(%)	122 (19,7)	Азиат	14 (2,3)
≥18 n(%)	496 (80,3)	Другие	16 (2,6)
Пол n(%)		Область n(%)	
Мужчины	238 (38,5)	Северная Америка	415 (67,2)
Женщины	380 (61,5)	Европа	203 (32,8)
Исходный балл по IGA n(%)		Исходный балл по EASI n(%)	
2	160 (25,9)	≤7	302 (48,9)
3	458 (74,1)	>7	316 (51,1)

Совокупность пациентов для анализа эффективности состояла из 631 пациента для TRuE-AD1 (все рандомизированные пациенты) и 577 пациентов для TRuE-AD2 (носитель, n=118; 0,75% два раза в день, n=231; 1,5% два раза в день, n=228). Все пациенты, получившие ≥1 дозу препарата (все рандомизированные пациенты), были включены в совокупность пациентов для анализа безопасности в обоих исследованиях.

Обобщенные первичные и основные вторичные критерии оценки эффективности для TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) представлены в Таблицах 12 и 13.

Таблица 12

	Носитель	0,75% два раза в день	1,5% два раза в день
N	126	252	253

IGA-TS	15,1%	50% **	53,8% **
EASI75	24,6%	56,0% **	62,1% **
ITCH4	15,4%	40,4% **	52,2% ***^
PROMIS6 8b	9,5%	21% *	22,3% *
PROMIS6 8a	13,2%	20,2%	21,6%

** p <0,0001, Rux по сравнению с носителем; * p <0,01 Rux по сравнению с носителем; ^ p=0,04, 1,5% два раза в день против 0,75% два раза в день

Таблица 13

	Носитель	0,75% два раза в день	1,5% два раза в день
N	118	231	228
IGA-TS	7,6%	39,0% **	51,3% ***^^
EASI75	14,4%	51,5% **	61,8% ***^
ITCH4	16,3%	42,7% **	50,7% **
PROMIS6 8b	19,1%	20,7%	25,6%
PROMIS6 8a	13,5%	20,0%	23,1%

** p <0,0001, Rux по сравнению с носителем; * p <0,01 Rux по сравнению с носителем; ^ p=0,04, 1,5% два раза в день против 0,75% два раза в день

В исследованиях TRuE-AD1 и TRuE-AD2, соответственно, значительно больше пациентов, получавших крем руксолитиниба, достигли успеха в лечении по шкале IGA (0,75% два раза в день, 50,0% и 39,0%; 1,5% два раза в день, 53,8% и 51,3%) по сравнению с носителем (15,1% и 7,6%; все P<0,0001) (**Фиг. 11**).

Показатель EASI-75 был достигнут у 56,0% и 51,5% пациентов при применении крема руксолитиниба 0,75% два раза в день, а также у 62,1% и 61,8% при применении 1,5% два раза в день против 24,6% и 14,4% при применении носителя (все P<0,0001) в исследованиях TRuE-AD1 и TRuE-AD2 соответственно (**Фиг. 12**). В исследовании TRuE-AD1 (Исследование 303) показатели индекса площади и тяжести экземы уменьшались с течением времени с четким разделением обеих групп активного лечения и группы, получавшей носитель, к Неделе 2. В объединенных исследованиях TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) показатели индекса площади и тяжести экземы с течением времени снижались с четким разделением обеих групп активного лечения и группы, получавшей носитель, к Неделе 2 (см. **Фиг. 31, 32 и 33**).

В обоих исследованиях пациенты, которые применяли крем руксолитинибв (0,75% два раза в день или 1,5% два раза в день), достигли статистически значимого уменьшения зуда (NRS4) по сравнению с носителем на Неделе 8 (**Фиг. 13**; цифры указаны для пациентов с исходным зудом ≥ 4 по шкале NRS). В дополнение к устойчивому уменьшению зуда на Неделе 8 у пациентов, применявших крем руксолитиниба (0,75% два раза в день или 1,5% два раза в день), также наблюдалось быстрое уменьшение зуда в

течение 1-2 дней (**Фиг. 14** и **Фиг. 15**; **Таблица 14** (TRuE- AD1; средний исходный балл зуда по шкале NRS - 6,39, 6,44 и 6,45 для носителя, 0,75% два раза в день и 1,5% два раза в день, соответственно); **Таблица 15** (TRuE-AD2; исходный балл зуда по шкале NRS - 6,42, 6,38 и 6,38 для носителя, 0,75% два раза в день и 1,5% два раза в день соответственно); цифры указаны для пациентов с исходным зудом ≥ 4 по шкале NRS).

Таблица 14

		Среднее изменение балла зуда по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем			
День	Носитель	0,75% два раза в день	р-значение	1,5% два раза в день	р-значение
N	78	156		161	
1	-0,21	-0,61		-0,60	
2	-0,11	-1,43	<0,0001	-1,66	<0,0001
3	-0,46	-1,81	<0,0001	-2,05	<0,0001
4	-0,38	-2,21	<0,0001	-2,45	<0,0001
5	-0,5	-2,14	<0,0001	-2,66	<0,0001
6	-0,88	-2,20	<0,0001	-2,79	<0,0001
7	-0,88	-2,33	<0,0001	-2,88	<0,0001
14	-1,32	-3,12	<0,0001	-3,66	<0,0001
21	-1,40	-3,38	<0,0001	-4,06	<0,0001
28	-1,49	-3,47	<0,0001	-4,46	<0,0001
35	-1,91	-3,65	<0,0001	-4,73	<0,0001
42	-1,83	-3,51	<0,0001	-4,52	<0,0001
49	-2,22	-3,65	<0,0001	-4,80	<0,0001
56	-2,16	-3,52	<0,0001	-4,64	<0,0001

*р-значение между группой, получавшей крем руксолитиниба, и группой, получавшей носитель

Таблица 15

		Среднее изменение балла зуда по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем			
День	Носитель	0,75% два раза в день	р-значение	1,5% два раза в день	р-значение
N	80	157		146	
1	-0,10	-0,48	0,0598	-0,60	0,0159
2	-0,10	-1,29	<0,0001	-1,42	<0,0001

3	-0,22	-1,67	<0,0001	-1,82	<0,0001
4	-0,03	-1,90	<0,0001	-2,23	<0,0001
5	-0,33	-1,99	<0,0001	-2,25	<0,0001
6	-0,23	-2,30	<0,0001	-2,27	<0,0001
7	-0,26	-2,41	<0,0001	-2,51	<0,0001
14	-1,22	-3,02	<0,0001	-3,36	<0,0001
21	-1,24	-3,43	<0,0001	-3,65	<0,0001
28	-1,53	-3,52	<0,0001	-3,61	<0,0001
35	-1,59	-3,94	<0,0001	-3,80	<0,0001
42	-1,59	-3,95	<0,0001	-3,87	<0,0001
49	-1,70	-3,94	<0,0001	-3,82	<0,0001
56	-1,77	-3,88	<0,0001	-3,89	<0,0001

*р-значение между группой, получавшей крем руксолитиниба, и группой, получавшей носитель

Как в исследовании TRuE-AD1, так и в TRuE-AD2 значительно большее снижение зуда по сравнению с носителем наблюдалось ко дню 2 (в течение 12 часов после первого применения крема руксолитиниба) у пациентов, получавших 1,5% крем руксолитиниба два раза в день (**Таблица 16** (TRuE-AD1) и **Таблица 17** (TRuE-AD2), измеренную для всей совокупности пациентов). Средняя исходный балл зуда по шкале NRS для носителя, 0,75% два раза в день и 1,5% два раза в день а **Таблице 16** составил 5,06, 5,13 и 5,15 соответственно. Средняя исходный балл зуда по шкале NRS для носителя, 0,75% два раза в день и 1,5% два раза в день в **Таблице 17** составил 5,25, 5,15 и 5,02 соответственно. Ко дню 2 (в пределах 36 часов от первого применения крема руксолитиниба) пациенты достигли значительно большего уменьшения зуда при применении крема руксолитиниба 0,75% два раза в день в обоих исследованиях.

Таблица 16

Среднее изменение балла зуда по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем					
День	Носитель	0,75% два раза в день	р-значение	1,5% два раза в день	р-значение
N	126	252		253	
1	-0,09	-0,41	0,0512	-0,48	0,0161
2	-0,03	-1,12	<0,0001	-1,27	<0,0001
3	-0,09	-1,49	<0,0001	-1,61	<0,0001
4	0,06	-1,33	<0,0001	-1,90	<0,0001
5	-0,16	-1,78	<0,0001	-2,07	<0,0001

6	-0,45	-1,81	<0,0001	-2,18	<0,0001
7	-0,43	-1,93	<0,0001	-2,23	<0,0001
14	-0,78	-2,60	<0,0001	-2,81	<0,0001
21	-0,98	-2,72	<0,0001	-3,08	<0,0001
28	-1,03	-2,81	<0,0001	-3,39	<0,0001
35	-1,32	-2,99	<0,0001	-3,69	<0,0001
42	-1,24	-2,83	<0,0001	-3,44	<0,0001
49	-1,41	-2,98	<0,0001	-3,65	<0,0001
56	-1,51	-2,97	<0,0001	-3,53	<0,0001

*р-значение между группой, получавшей крем руксолитиниба, и группой, получавшей носитель

Таблица 17

Среднее изменение балла зуда по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем					
День	Носитель	0,75% два раза в день	р-значение	1,5% два раза в день	р-значение
N	118	231		228	
1	-0,12	-0,35	0,1713	-0,48	0,0290
2	-0,08	-1,12	<0,0001	-1,21	<0,0001
3	-0,20	-1,42	<0,0001	-1,45	<0,0001
4	-0,02	-1,60	<0,0001	-1,81	<0,0001
5	-0,24	-1,65	<0,0001	-1,84	<0,0001
6	-0,22	-1,94	<0,0001	-1,83	<0,0001
7	-0,24	-2,00	<0,0001	-2,07	<0,0001
14	-0,94	-2,52	<0,0001	-2,75	<0,0001
21	-1,00	-2,79	<0,0001	-2,95	<0,0001
28	-1,09	-2,89	<0,0001	-2,88	<0,0001
35	-1,29	-3,15	<0,0001	-3,10	<0,0001
42	-1,23	-3,21	<0,0001	-3,03	<0,0001
49	-1,40	-3,13	<0,0001	-3,01	<0,0001
56	-1,33	-3,04	<0,0001	-3,17	<0,0001

*р-значение между группой, получавшей крем руксолитиниба, и группой, получавшей носитель

Объединенные данные для исследований TRuE-AD1 и TRuE-AD2 для среднего изменения по сравнению с исходным уровнем ежедневного балла зуда по шкале NRS

приведены в **Таблице 18** и на **Фиг. 25**. Значения p демонстрируют, что различия для крема с 0,75% и 1,5% руксолитиниба становятся значимыми ко дню 1 (в течение 12 часов). Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем ежедневного балла зуда по шкале NRS в день 1 (в пределах 12 часов) для 0,75% и 1,5% крема руксолитиниба составляет -0,38 и -0,48 соответственно. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем ежедневного балла зуда по шкале NRS в день 2 (в пределах 36 часов) для 0,75% и 1,5% крема руксолитиниба составляет -1,12 и -1,24 соответственно.

Таблица 18

День исследования	Среднее изменение ежедневного балла зуда по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем				
	Носитель	0,75% два раза в день	p -значение	1,5% два раза в день	p -значение
1	-0,10	-0,38	0,0180	-0,48	0,0011
2	-0,06	-1,12	<0,0001	-1,24	<0,0001
3	-0,14	-1,45	<0,0001	-1,53	<0,0001
4	0,02	-1,72	<0,0001	-1,86	<0,0001
5	-0,20	-1,72	<0,0001	-1,96	<0,0001
6	-0,34	-1,87	<0,0001	-2,01	<0,0001
7	-0,34	-1,97	<0,0001	-2,15	<0,0001
8	-0,53	-2,09	<0,0001	-2,30	<0,0001
9	-0,53	-2,13	<0,0001	-2,36	<0,0001
10	-0,66	-2,19	<0,0001	-2,39	<0,0001
11	-0,67	-2,17	<0,0001	-2,45	<0,0001
12	-0,75	-2,38	<0,0001	-2,59	<0,0001
13	-0,86	-2,46	<0,0001	-2,67	<0,0001
14	-0,86	-2,56	<0,0001	-2,78	<0,0001
15	-0,91	-2,54	<0,0001	-2,92	<0,0001
16	-1,00	-2,58	<0,0001	-2,97	<0,0001
17	-0,96	-2,63	<0,0001	-2,93	<0,0001
18	-0,94	-2,68	<0,0001	-3,03	<0,0001
19	-1,04	-2,64	<0,0001	-3,09	<0,0001
20	-1,08	-2,66	<0,0001	-3,11	<0,0001
21	-0,99	-2,75	<0,0001	-3,02	<0,0001
22	-1,09	-2,78	<0,0001	-3,18	<0,0001
23	-0,97	-2,74	<0,0001	-3,05	<0,0001

24	-1,01	-2,78	<0,0001	-3,05	<0,0001
25	-1,05	-2,78	<0,0001	-3,17	<0,0001
26	-0,95	-2,79	<0,0001	-3,11	<0,0001
27	-1,06	-2,75	<0,0001	-3,06	<0,0001
28	-1,06	-2,85	<0,0001	-3,16	<0,0001

У пациентов с исходным баллом зуда ≥ 2 по шкале NRS число ответчиков, достигших улучшения зуда по шкале NRS на ≥ 2 баллов, стало статистически значимым ко дню 2 (в пределах 36 часов от первого применения крема руксолитиниба) для пациентов, получавших крем руксолитиниба 0,75% и 1,5% два раза в день (Таблица 19 (TRuE-AD1) и Таблица 20 (TRuE-AD2)).

Таблица 19

Участники, достигшие снижения зуда по шкале NRS на ≥ 2 баллов - число ответчиков на лечение от общего количества (%)					
День	Носитель	0,75% два раза в день	р-значение	1,5% два раза в день	р-значение
1	9 из 96 (9,4%)	31 из 201 (15,4%)	0,2030	28 из 207 (13,5%)	0,4099
2	8 из 95 (8,4%)	64 из 197 (32,5%)	<0,0001	78 из 199 (39,2%)	<0,0001
3	16 из 97 (16,5%)	72 из 195 (36,9%)	0,0003	91 из 199 (45,7%)	<0,0001
4	13 из 95 (13,7%)	96 из 199 (48,2%)	<0,0001	105 из 198 (53,0%)	<0,0001
5	12 из 94 (12,8%)	92 из 193 (47,7%)	<0,0001	115 из 198 (58,1%)	<0,0001
6	22 из 92 (23,9%)	99 из 192 (51,6%)	<0,0001	121 из 203 (59,6%)	<0,0001
7	19 из 93 (20,4%)	101 из 194 (52,1%)	<0,0001	116 из 203 (57,4%)	<0,0001
8	20 из 91 (22,0%)	108 из 194 (55,7%)	<0,0001	116 из 200 (58,0%)	<0,0001
9	23 из 91 (25,3%)	115 из 188 (61,2%)	<0,0001	115 из 197 (58,4%)	<0,0001
10	23 из 90 (25,6%)	110 из 188 (58,5%)	<0,0001	123 из 191 (64,4%)	<0,0001
11	24 из 87 (27,6%)	110 из 179 (61,5%)	<0,0001	121 из 187 (64,7%)	<0,0001

12	24 из 89 (27,0%)	121 из 188 (64,4%)	<0,0001	119 из 184 (64,7%)	<0,0001
13	28 из 91 (30,8%)	119 из 193 (61,7%)	<0,0001	129 из 193 (66,8%)	<0,0001
14	26 из 92 (28,3%)	124 из 189 (65,6%)	<0,0001	134 из 196 (68,4%)	<0,0001

Таблица 20

Участники, достигшие снижения зуда по шкале NRS на ≥ 2 баллов - число ответчиков на лечение от общего количества (%)					
День	Носитель	0,75% два раза в день	р-значение	1,5% два раза в день	р-значение
1	4 из 92 (4,3%)	30 из 174 (17,2%)	0,0032	22 из 175 (12%)	0,0447
2	7 из 91 (7,7%)	51 из 180 (28,3%)	<0,0001	51 из 172 (29,7%)	<0,0001
3	12 из 88 (13,6%)	59 из 174 (33,9%)	0,0004	64 из 170 (37,6%)	<0,0001
4	10 из 88 (11,4%)	59 из 166 (35,5%)	<0,0001	81 из 172 (47,1%)	<0,0001
5	12 из 89 (13,5%)	76 из 172 (44,2%)	<0,0001	80 из 170 (47,1%)	<0,0001
6	10 из 87 (11,5%)	81 из 167 (48,5%)	<0,0001	82 из 170 (48,2%)	<0,0001
7	13 из 92 (14,1%)	89 из 172 (51,7%)	<0,0001	94 из 175 (53,7%)	<0,0001
8	13 из 90 (14,4%)	96 из 174 (55,2%)	<0,0001	97 из 171 (56,7%)	<0,0001
9	13 из 84 (15,5%)	94 из 170 (55,3%)	<0,0001	88 из 165 (53,3%)	<0,0001
10	18 из 90 (20,0%)	93 из 166 (56,0%)	<0,0001	95 из 165 (57,6%)	<0,0001
11	17 из 87 (20,2%)	94 из 174 (54,0%)	<0,0001	94 из 167 (56,3%)	<0,0001
12	21 из 90 (23,3%)	100 из 172 (58,1%)	<0,0001	104 из 164 (63,4%)	<0,0001
13	20 из 86 (23,3%)	100 из 167 (59,9%)	<0,0001	102 из 166 (61,4%)	<0,0001
14	24 из 88 (27,3%)	105 из 170 (61,8%)	<0,0001	107 из 170 (62,9%)	<0,0001

У пациентов с исходным баллом зуда ≥ 2 по шкале NRS число ответчиков, достигших улучшения зуда по шкале NRS на ≥ 2 балла, стало статистически значимым ко дню 2 (в пределах 36 часов от первого применения крема руксолитиниба) для пациентов, получавших крем руксолитиниба 0,75% и 1,5% два раза в день (**Таблица 21** (TRuE-AD1 и TRuE-AD2)). Разница между 0,75% и 1,5% кремом руксолитиниба по сравнению с носителем стала статистически значимой в день 1 (в пределах 12 часов).

Таблица 21

Участники, достигшие снижения зуда по шкале NRS на ≥ 2 баллов - число ответчиков на лечение от общего количества (%)					
День	Носитель	0,75% два раза в	р-	1,5% два раза в	р-

		день	значение	день	значение
1	13 из 188 (0,7%)	61 из 375 (2,7%)	0,0021	50 из 382 (3,1%)	0,0300
2	15 из 186 (8,1%)	115 из 377 (30,5%)	<0,0001	129 из 371 (34,8%)	<0,0001
3	28 из 185 (15,1%)	131 из 369 (35,5%)	<0,0001	155 из 369 (42,0%)	<0,0001
4	23 из 183 (12,6%)	155 из 365 (42,5%)	<0,0001	186 из 370 (50,3%)	<0,0001
5	24 из 183 (13,1%)	168 из 365 (46,0%)	<0,0001	195 из 368 (53,0%)	<0,0001
6	32 из 179 (17,9%)	180 из 359 (50,1%)	<0,0001	203 из 373 (54,4%)	<0,0001
7	32 из 185 (17,3%)	190 из 366 (51,9%)	<0,0001	210 из 377 (55,7%)	<0,0001

У пациентов с исходным баллом зуда ≥ 4 по шкале NRS число ответчиков, достигших улучшения зуда по шкале NRS на ≥ 4 баллов, стало статистически значимым ко дню 4 от первого применения крема руксолитиниба для пациентов, получавших 0,75% крем руксолитиниба два раза в день, и ко дню 3 от первого применения крема руксолитиниба у пациентов, получавших 1,5% крем руксолитиниба два раза в день (Таблица 22 (TRuE-AD1 и TRuE-AD2 и Фиг. 26)).

Таблица 22

Участники, достигшие снижения зуда по шкале NRS на ≥ 4 баллов - число ответчиков на лечение от общего количества (%)					
День	Носитель	0,75% два раза в день	р-значение	1,5% два раза в день	р-значение
1	1 из 144 (0,7%)	8 из 291 (2,7%)	0,0807	9 из 288 (3,1%)	0,1290
2	3 из 145 (2,1%)	26 из 293 (8,9%)	0,0042	31 из 277 (11,2%)	0,0012
3	3 из 142 (2,1%)	38 из 286 (13,3%)	0,0002	44 из 276 (15,9%)	<0,0001
4	4 из 142 (2,8%)	51 из 285 (17,9%)	<0,0001	64 из 277 (23,1%)	<0,0001
5	5 из 141 (3,5%)	55 из 285 (19,3%)	<0,0001	67 из 275 (24,4%)	<0,0001
6	8 из 140 (5,7%)	62 из 279 (22,2%)	<0,0001	78 из 277 (28,2%)	<0,0001
7	10 из 142 (7,0%)	68 из 281 (24,2%)	<0,0001	86 из 283 (30,4%)	<0,0001

Пациенты, получавшие 0,75% и 1,5% крем руксолитиниба два раза в день, достигали балла 0 или 1 по шкале IGA к Неделе 2 в исследовании TRuE-AD1. (Таблица 23). Пациенты, получавшие 1,5% крем руксолитиниба два раза в день, достигали балла 0 или 1 по шкале IGA к Неделе 2, а пациенты, получавшие 0,75% крем руксолитиниба два

раза в день, достигали балла 0 или 1 по шкале IGA к Неделе 4 в исследовании TRuE-AD2 (Таблица 24).

Таблица 23

Участники, достигшие балла 0 или 1 по шкале IGA - количество ответчиков от общего числа (%)					
Неделя	Носитель	0,75% два раза в день	р-значение	1,5% два раза в день	р-значение
2	8 из 126 (6,3%)	82 из 252 (32,5%)	<0,0001	88 из 253 (34,8%)	<0,0001
4	19 из 126 (15,1%)	134 из 252 (53,2%)	<0,0001	139 из 253 (54,9%)	<0,0001
8	30 из 126 (23,8%)	148 из 252 (58,7%)	<0,0001	159 из 253 (62,8%)	<0,0001

Таблица 24

Участники, достигшие балла 0 или 1 по шкале IGA - количество ответчиков от общего числа (%)					
Неделя	Носитель	0,75% два раза в день	р-значение	1,5% два раза в день	р-значение
2	11 из 118 (9,3%)	56 из 231 (24,2%)	0,0008	79 из 228 (34,6%)	<0,0001
4	20 из 118 (16,9%)	106 из 231 (45,9%)	<0,0001	120 из 228 (52,6%)	<0,0001
8	19 из 118 (16,1%)	118 из 231 (51,1%)	<0,0001	142 из 228 (62,3%)	<0,0001

Пациенты, получающие 0,75% и 1,5% крем руксолитиниба два раза в день, достигали EASI90 (Таблица 25 (TRuE-AD1) и Таблица 26 (TRuE-AD2). Разница между 0,75% и 1,5% кремом руксолитиниба по сравнению с носителем стала статистически значимой к неделе 2.

Таблица 25

Участники, достигшие EASI90 - количество ответчиков от общего числа (%)					
Неделя	Носитель	0,75% два раза в день	р-значение	1,5% два раза в день	р-значение
2	3 из 126 (2,4%)	32 из 252 (12,7%)	0,0008	50 из 253 (19,8%)	<0,0001
4	5 из 126 (4,0%)	77 из 252 (30,6%)	<0,0001	92 из 253 (36,4%)	<0,0001
8	12 из 126 (9,5%)	96 из 252 (38,1%)	<0,0001	112 из 253 (44,3%)	<0,0001

Таблица 26

Участники, достигшие EASI90 - количество ответчиков от общего числа (%)					
---	--	--	--	--	--

Неделя	Носитель	0,75% два раза в день	р-значение	1,5% два раза в день	р-значение
2	1 из 118 (0,8%)	25 из 231 (10,8%)	0,0004	36 из 228 (15,8%)	<0,0001
4	3 из 118 (2,5%)	59 из 231 (25,5%)	<0,0001	74 из 228 (32,5%)	<0,0001
8	5 из 118 (4,2%)	81 из 231 (35,1%)	<0,0001	99 из 228 (43,4%)	<0,0001

На Неделе 8, улучшения сна по шкале нарушений сна PROMIS (8a) на ≥ 6 баллов достигли 21,0% и 20,7% пациентов, применявших 0,75% крем руксолитиниба два раза в день, и 22,3% и 25,6% пациентов, применявших 1,5% крем руксолитиниба два раза в день, в исследованиях TRuE-AD1 и TRuE-AD2 соответственно (**Фиг. 16**). На Неделе 8, улучшения сна по шкале PROMIS (8a) на ≥ 6 баллов достигли 20,1% пациентов, применявших 0,75% крем руксолитиниба два раза в день, и 22,3% пациентов, применявших 1,5% крем руксолитиниба два раза в день, в объединенных исследованиях TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (**Фиг. 30**). На Неделе 8, улучшения сна по шкале расстройств сна PROMIS (8a) на ≥ 6 баллов достигли 20,2% и 20,0% пациентов, применявших 0,75% крем руксолитиниба два раза в день, и 21,6% и 23,1% пациентов, применявших 1,5% крем руксолитиниба два раза в день, в исследованиях TRuE-AD1 и TRuE-AD2 соответственно (**Фиг. 17**). На Неделе 8, улучшения сна по шкале расстройств сна PROMIS (8a) на ≥ 6 баллов достигли 20,9% пациентов, применявших 0,75% крем руксолитиниба два раза в день, и 23,8% пациентов, применявших 1,5% крем руксолитиниба два раза в день в объединенных исследованиях TRuE-AD1 (Исследование 303) и TRuE-AD2 (Исследование 304) (**Фиг. 29**).

Что касается 0,75% крема руксолитиниба два раза в день, ответы пациентов согласно шкалы IGA-TS и EASI75 неожиданно оказались лучшими на Неделях 2, 4 и 8 по сравнению с 1,5% кремом руксолитиниба один раз в день (из фазы 2) (см. **Таблицы 27** и **28**).

Таблица 27

Неделя	Доля пациентов, достигших IGA-TS (%)			
	0,75% два раза в день ^a	1,5% один раз в день ^b	1,5% два раза в день ^a	1,5% два раза в день ^b
2	30,6	13,5	25,0	8,0
4	38,9	21,2	46,9	38,0
8	50,0	30,8	59,4	48,0

a) См. Фиг. 22 (результаты Фазы 3)

b) См. Фиг. 4 (результаты Фазы 2)

Таблица 28

Неделя	Доля пациентов, достигших EASI75 (%)			
	0,75% два раза в	1,5% один раз в	1,5% два раза в	1,5% два раза в

	день ^a	день ^b	день ^a	день ^b
2	36,1	21,2	37,5	30,0
4	63,9	40,4	53,3	56,0
8	75,0	53,8	71,9	64,0

a) См. Фиг. 23 (результаты Фазы 3)

b) См. Фиг. 3 (результаты Фазы 2)

Общая частота нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, в обоих исследованиях через 8 недель лечения была сопоставима между схемами крема руксолитиниба и носителя (0,75% два раза в день, 29,4%; 1,5% два раза в день, 28,9%; носитель, 34,9% в исследовании TRuE-AD1; и 0,75% два раза в день, 29,4%; 1,5% два раза в день, 23,6%; носитель, 32,3% в исследовании TRuE-AD2). Частота серьезных нежелательных явлений была сопоставима во всех группах лечения (0,75% два раза в день, 0,8%; 1,5% два раза в день, 0,6%; носитель, 0,8%). Клинически значимых реакций в месте нанесения, включая участки чувствительной кожи, не наблюдалось. Например, ожоги в месте нанесения возникали с сопоставимой или меньшей частотой, чем при применении носителя (0,75% два раза в день, 0,0%; 1,5% два раза в день, 0,8%; носитель, 1,6% в исследовании TRuE-AD1; и 0,75% два раза в день, 0,8%; 1,5% два раза в день, 0,8%, носитель 6,5% в исследовании TRuE-AD2). Зуд в месте нанесения возникал с сопоставимой или меньшей частотой, чем при применении носителя (0,75% два раза в день, 1,2%; 1,5% два раза в день, 0,0%; носитель, 1,6%). Изменения уровня гемоглобина (г/л) и тромбоцитов ($10^9/л$) в течение 8 недель были сопоставимы между группами лечения (0,75% два раза в день и 1,5% два раза в день) по сравнению с носителем (**Фиг. 18-21**).

Пациенты с более тяжелым атопическим дерматитом с более выраженным поражением поверхности тела

Поразительно, но в исследованиях TRuE-AD1 и TRuE-AD2 было обнаружено, что пациенты с более тяжелым атопическим дерматитом с более выраженным поражением поверхности тела, по-видимому, хорошо отвечали на крем руксолитиниба для местного применения. Эти пациенты обычно имеют площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне и показатель индекса площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне.

Анализ проводили для пациентов в исследованиях TRuE-AD1 и TRuE-AD2, у которых площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляла $\geq 10\%$ на исходном уровне, а показатель индекса площади и тяжести экземы составлял ≥ 16 на исходном уровне. Из 81 пациента в подгруппе, 13 пациентов получали носитель, 36 пациентов получали 0,75% крем руксолитиниба два раза в день и 32 пациента получали 1,5% крем руксолитиниба два раза в день. 100% пациентов, получавших носитель и 1,5% крем руксолитиниба два раза в день, на исходном уровне имели балл 3 по шкале IGA, в то время как среди пациентов, получавших 0,75% крем руксолитиниба два раза в день,

исходный балл 3 по шкале IGA имели 33 из 36 пациентов, а остальные пациенты имели исходный балл 2 по шкале IGA.

Как в исследовании TRuE-AD1, так и в TRuE-AD2, у пациентов, у которых площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляла $\geq 10\%$ на исходном уровне и индекс площади и тяжести экземы составлял ≥ 16 на исходном уровне, большее количество пациентов, получавших крем руксолитиниба, достигли успеха в лечении по шкале IGA в период получения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 (0,75% два раза в день, 30,6%, 38,9% и 50,0%; 1,5% два раза в день, 25,0%, 46,9% и 59,4%) по сравнению с носителем (0,0%) (**Фиг. 22**).

Как в исследовании TRuE-AD1, так и в TRuE-AD2 больше пациентов, получавших крем руксолитиниба, достигли успеха в лечении по шкале IGA в период получения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 (0,75% два раза в день, 19,9%, 39,1% и 44,7%; 1,5% два раза в день, 26,2%, 45,1% и 52,6%) по сравнению с носителем (3,7%, 6,1% и 11,5%) (**Фиг. 27**).

В исследовании TRuE-AD1 у пациентов с баллом 3 по шкале IGA на исходном уровне и площадью поверхности тела с поражением атопическим дерматитом $\geq 10\%$ на исходном уровне больше пациентов, получавших крем руксолитиниба, достигли успеха в лечении по шкале IGA в период получения носителя в качестве контроля на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 (0,75% два раза в день, 21,0%, 42,0% и 53,0%; 1,5% два раза в день, 25,3%, 50,6% и 60,9%) по сравнению с носителем (0,0%, 4,8% и 14,3%).

Как в исследовании TRuE-AD1, так и в TRuE-AD2, для пациентов, у которых площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляла $\geq 10\%$ на исходном уровне и индекс площади и тяжести экземы составлял ≥ 16 на исходном уровне, показатель EASI-75 был достигнут у большего количества пациентов, получавших 0,75% крем руксолитиниба два раза в день (36,1%, 63,9% и 75,0% на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 соответственно) и 1,5% крем руксолитиниба два раза в день (37,5%, 56,3% и 71,9% на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 соответственно) по сравнению с носителем (0%, 7,7% и 7,7% на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 соответственно) (**Фиг. 23**).

Как в исследовании TRuE-AD1, так и в TRuE-AD2, показатель EASI-75 был достигнут у большего количества пациентов, применявших 0,75% крем руксолитиниба два раза в день (28,0%, 47,0% и 53,8% на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 соответственно) и 1,5% крем руксолитиниба два раза в день (33,9%, 54,7% и 62,0% на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 соответственно) по сравнению с носителем (4,9%, 12,3% и 19,7% на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 соответственно) (**Фиг. 28**).

Как в исследовании TRuE-AD1, так и в TRuE-AD2, для пациентов, у которых площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляла $\geq 10\%$ на исходном уровне, индекс площади и тяжести экземы составлял ≥ 16 на исходном уровне и балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда составлял ≥ 4 на исходном уровне, у большего количества пациентов удалось достичь уменьшения зуда (улучшение зуда по шкале NRS на ≥ 4 баллов), которые применяли 0,75% крем руксолитиниба два раза в день

(23,1%, 42,3% и 50% на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 соответственно) и 1,5% крем руксолитиниба два раза в день (33,3%, 66,7% и 61,1% на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 соответственно) по сравнению с носителем (0%, 27,3% и 27,3% на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 соответственно) (Фиг. 24).

Удивительно, но эти результаты демонстрируют, что пациенты с более тяжелым атопическим дерматитом с более выраженным поражением поверхности тела отвечают на 0,75% или 1,5% крем руксолитиниба два раза в сутки для местного применения сравнимо или даже лучше, чем пациенты, получавшие системный биологический агент, такой как дупилумаб (см сравнение в Таблице 29; и на Фиг. 22-24). Эти результаты особенно удивительны, учитывая, что ответ на крем руксолитиниба наблюдался уже через 4-8 недель, а при применении дупилумаба - через 16 недель.

Таблица 29

	Крем руксолитиниба				Дупилумаб ^{b, c}	
	На Неделе 4		На Неделе 8		На Неделе 16	На Неделе 16
Доза	0,75% два раза в день	1,5% два раза в день	0,75% два раза в день	1,5% два раза в день	300 мг через неделю	300 мг каждую неделю
Доля пациентов, достигших IGA- TS	38,9%	46,9%	50,0%	59,4%	36%, 38%	36%, 37%
Доля пациентов, достигших EASI-75	63,9%	75,0%	56,3%	71,9%	44%, 51%	48%, 52%
Доля пациентов, у которых зуд уменьшился на 4 балла по шкале NRS ^a	42,3%	50%	66,7%	61,1%	36%, 41%	39%, 40%

^aПациенты имели оценку зуда по шкале NRS ≥ 4 на исходном уровне.

^bПодкожно (исследования Solo1 и Solo2).

^cSimpson EL, et al. "Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis," N Engl J Med 2016;375:2335-48, Table 1.

Разнообразные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая из ссылок, цитируемых в настоящей заявке, включена в данный

документ посредством ссылки в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения атопического дерматита средней степени тяжести у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что пациент:
является подростком в возрасте от ≥ 12 до 17 лет включительно или мужчиной или женщиной в возрасте ≥ 18 лет; и

имеет диагностированный атопический дерматит по меньшей мере 2 года.

3. Способ по любому из пп. 1-2, отличающийся тем, что у пациента площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом составляет от 10% до 20% на исходном уровне.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что пациент имеет индекс площади и тяжести экземы ≥ 16 на исходном уровне.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что пациент:
достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем;

достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и

достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что пациент:
достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4;

достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и

достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что пациент:
достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8;
достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и
достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8.
11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что пациент достигает улучшения по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем на день 2 указанного нанесения.
12. Способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава для местного применения два раза в день, при этом указанный состав для местного применения содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба фосфата, при этом пациент:
в возрасте 12 лет и старше;
имеет площадь поверхности тела с поражением атопическим дерматитом от 10% до 20% на исходном уровне; и
имеет балл 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне.
13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что пациент:
является подростком в возрасте от ≥ 12 до 17 лет включительно или мужчиной или женщиной в возрасте ≥ 18 лет; и
имеет диагностированный атопический дерматит по меньшей мере 2 года.
14. Способ по любому из пп. 12-13, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем.
15. Способ по любому из пп. 12-14, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.
16. Способ по любому из пп. 12-15, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.
17. Способ по любому из пп. 12-13, отличающийся тем, что пациент:
достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем;
достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и
достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с

исходным уровнем.

18. Способ по любому из пп. 12-13, отличающийся тем, что пациент: достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4;

достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и

достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4.

19. Способ по любому из пп. 12-13, отличающийся тем, что пациент: достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8;

достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4; и

достигает 75% улучшения индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на Неделе 8.

20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что состав для местного применения представляет собой состав крема.

21. Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли;

при этом у указанного пациента достигается статистически значимое уменьшение зуда по меньшей мере по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда по сравнению с исходным уровнем в пределах 36 часов от указанного нанесения.

22. Способ лечения атопического дерматита у пациента-человека, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 0,75% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Способ по п. 21 или 22, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем.

24. Способ по любому из пп. 21-23, отличающийся тем, что пациент достигает 0 или 1 балла по Общей оценке исследователя с улучшением по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 указанного нанесения.

25. Способ по любому из пп. 21-24, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем.

26. Способ по любому из пп. 21-25, отличающийся тем, что у пациента достигается 75% улучшение индекса площади и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем на

неделе 8 указанного нанесения.

27. Способ по любому из пп. 21-26, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем.

28. Способ по любому из пп. 21-27, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

29. Способ по любому из пп. 21-28, отличающийся тем, что у пациента достигается уменьшение зуда по меньшей мере на 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале на неделе 8 указанного нанесения по сравнению с исходным уровнем, и при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

30. Способ по любому из пп. 21-29, отличающийся тем, что нанесение продолжают по меньшей мере 8 недель.

31. Способ по любому из пп. 21-30, отличающийся тем, что пациент имеет возраст 12 лет и больше.

32. Способ по любому из пп. 21-31, отличающийся тем, что у пациента площадь поверхности тела (BSA) с поражением атопическим дерматитом (за исключением волосистой части головы) составляет от 3% до 20% на исходном уровне.

33. Способ по любому из пп. 21-32, отличающийся тем, что пациент имеет балл от 2 до 3 по Общей оценке исследователя на исходном уровне.

34. Способ уменьшения зуда у пациента с атопическим дерматитом, включающий нанесение на кожу указанного пациента-человека, нуждающегося в этом, состава крема два раза в день, при этом указанный состав крема содержит 1,5% (мас./мас.) в пересчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что пациент достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 1 балл по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда ко дню 2 указанного нанесения.

36. Способ по пп. 34-35, отличающийся тем, что пациент достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 2 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 1 указанного нанесения.

37. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что пациент достигает уменьшение зуда по меньшей мере на 3 балла по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда на неделе 3 указанного нанесения.

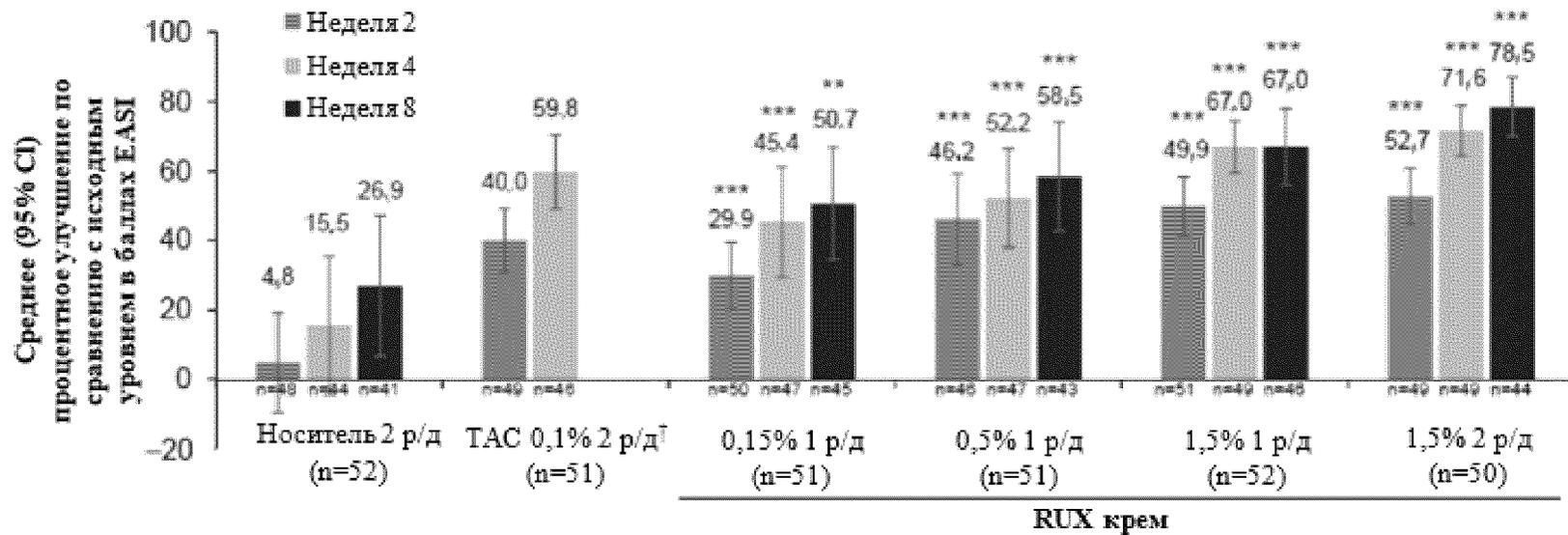
38. Способ по любому из пп. 34-37, отличающийся тем, что пациент достигает минимального клинически значимого различия в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в течение 36 часов после указанного введения, при этом указанное минимальное клинически значимое различие в баллах по Цифровой рейтинговой шкале представляет собой снижение зуда на 2-3 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой

рейтинговой шкале, равный или превышающий 2.

39. Способ по любому из пп. 34-38, отличающийся тем, что пациент достигает клинически релевантного улучшения в баллах по Цифровой рейтинговой шкале оценки зуда в пределах 36 часов от указанного введения, при этом указанное клинически релевантное улучшение в баллах по Цифровой рейтинговой шкале представляет собой снижение зуда на ≥ 4 балла по Цифровой рейтинговой шкале по сравнению с исходным уровнем, при этом пациент имеет исходный балл по Цифровой рейтинговой шкале, равный или превышающий 4.

По доверенности

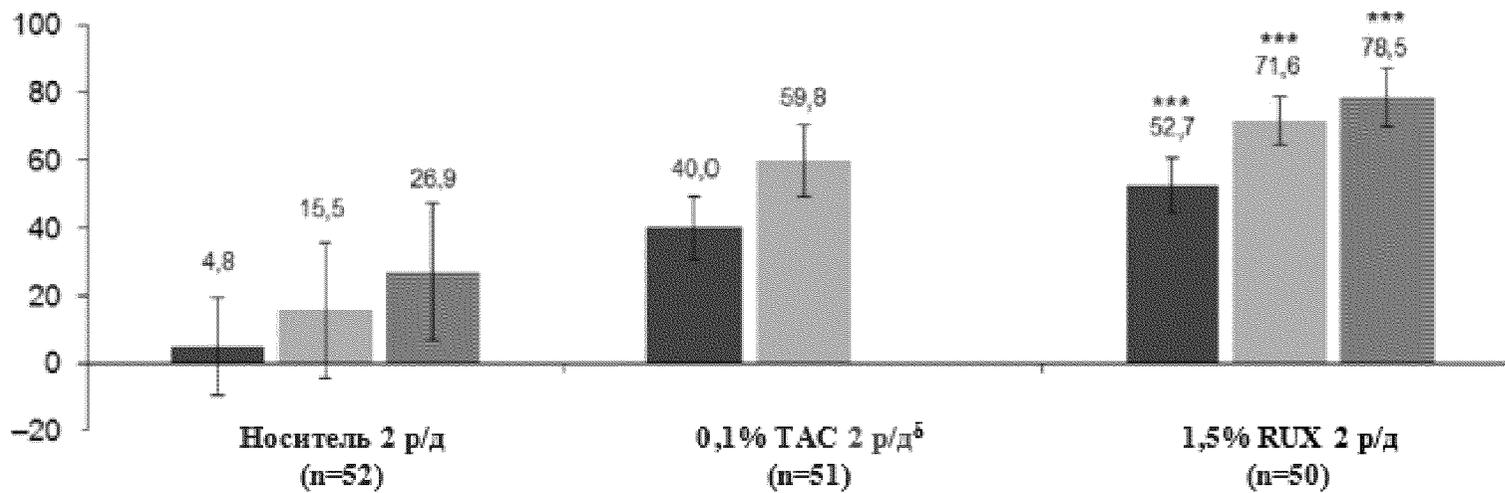
Фиг. 1



2 р/д, два раза в день; EASI, индекс площади и тяжести экземы; 1 р/д, один раз в день; RUX, руксолитиниб; TAC, активный контроль триамцинолона.

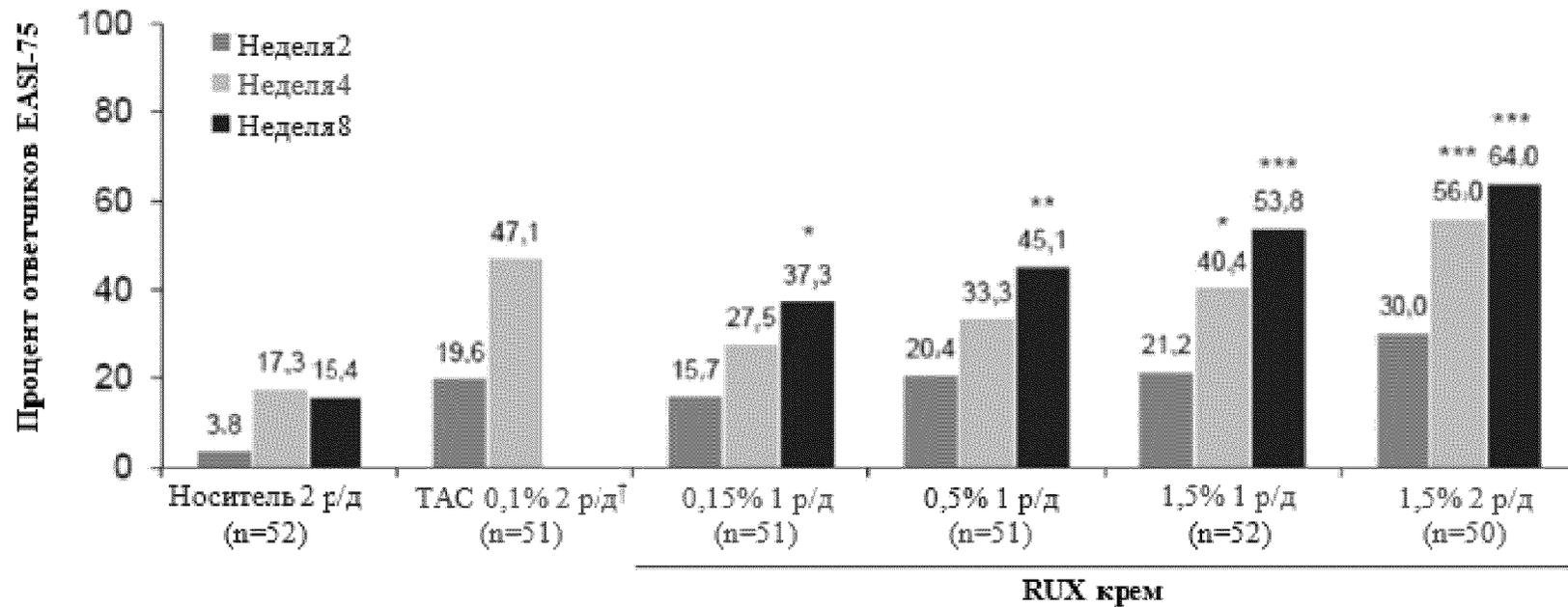
*** $P < 0,001$ по сравнению с носителем; ** $P < 0,01$ по сравнению с носителем; [†] TAC группа получала 0,1% крем TAC до Недели 4, а затем носитель.

Среднее (95% CI) процентное
улучшение по сравнению с
исходным уровнем в баллах EASI



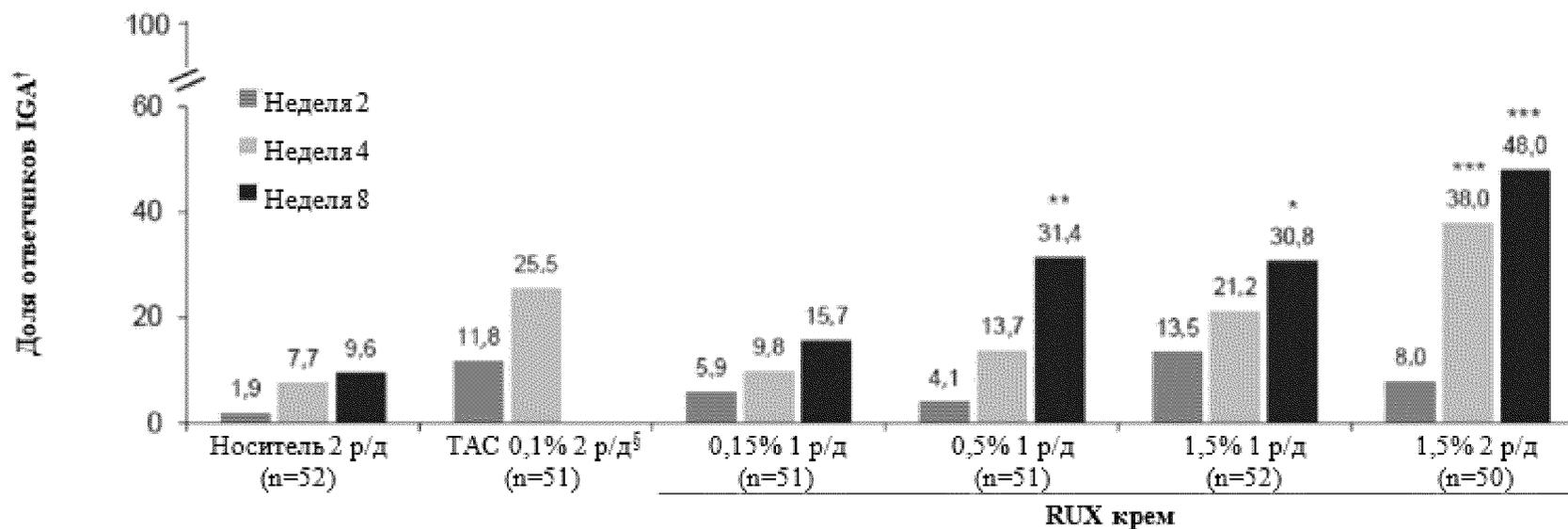
Фиг. 2

Фиг. 3



2 p/d, два раза в день; EASI, индекс площади и тяжести экземы; 1 p/d, один раз в день; RUX, руксолитиниб; TAC, активный контроль триамцинолона.
 *** $P < 0,001$ по сравнению с носителем; ** $P < 0,01$ по сравнению с носителем; * $P < 0,05$ по сравнению с носителем; †TAC группа получала 0,1% крем TAC до Недели 4, а затем носитель.

Фиг. 4

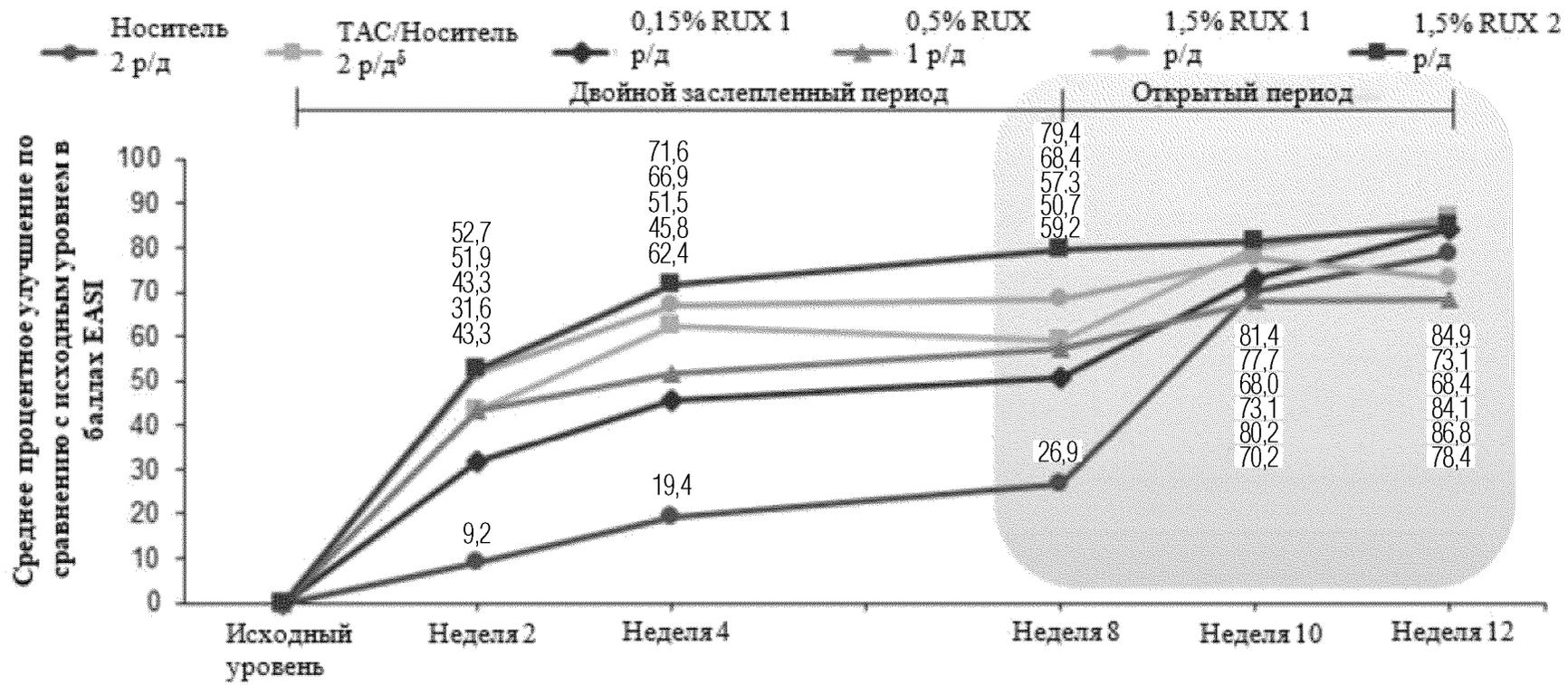


2 p/д, два раза в день; IGA, Общая оценка следователя; 1 p/д, один раз в день; RUX, руксолитиниб; TAC, активный контроль триамцинолона.

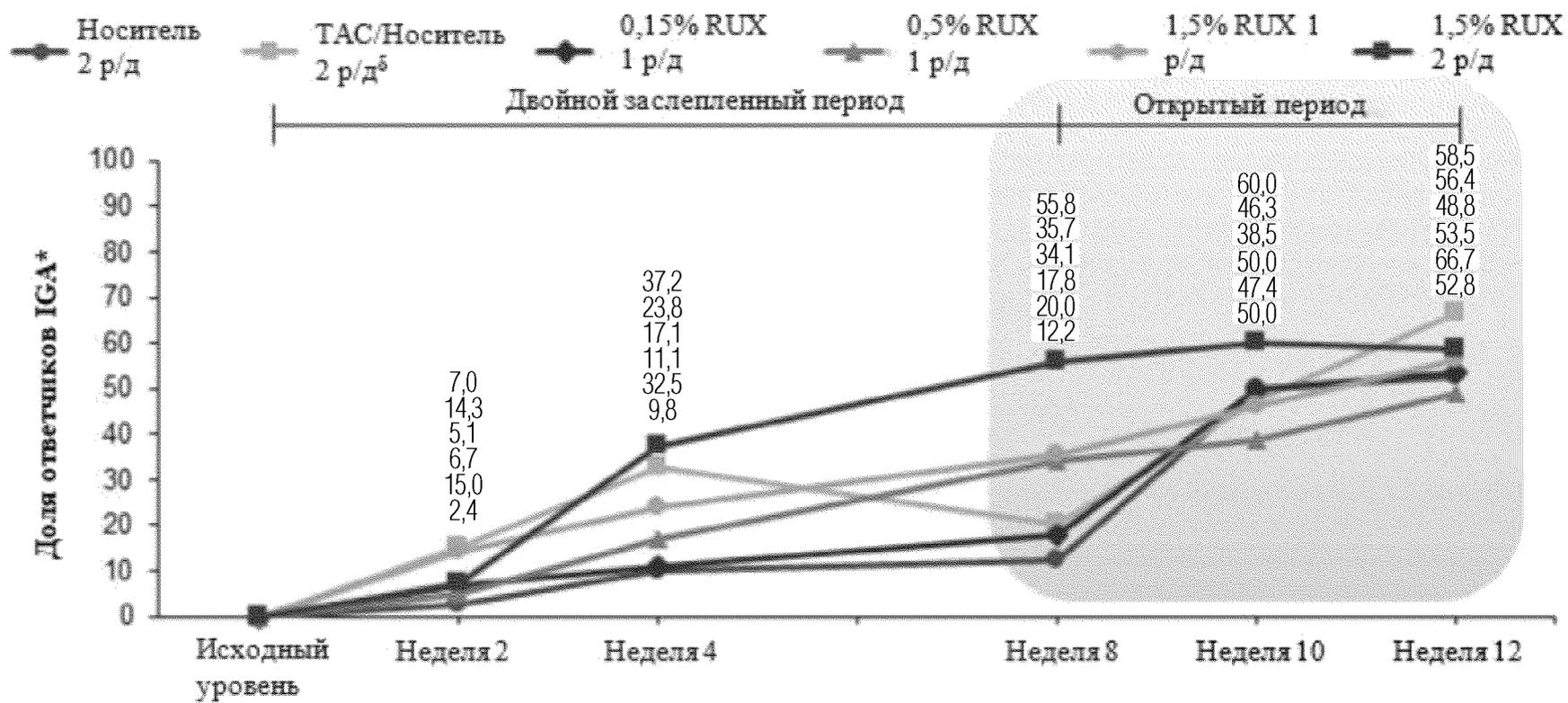
*** $P < 0,001$ по сравнению с носителем; ** $P < 0,01$ по сравнению с носителем; * $P < 0,05$ по сравнению с носителем.

† Определяется как пациент, достигший балла 0-1 по шкале IGA с улучшением на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем; § Группа TAC получала 0,1% крем TAC до Недели 4, а затем носитель.

Фиг. 5

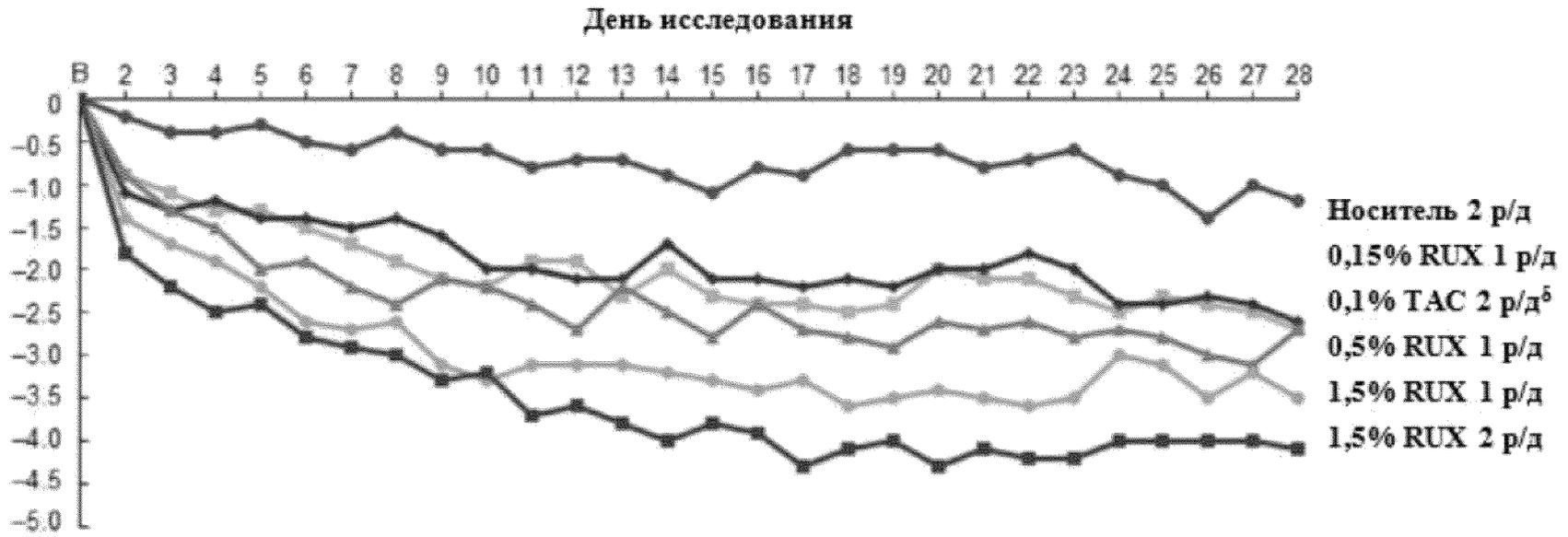


Фиг. 6



Фиг. 7

Среднее изменение ежедневного балла
зуда по шкале оценки зуда NRS по
сравнению с исходным уровнем

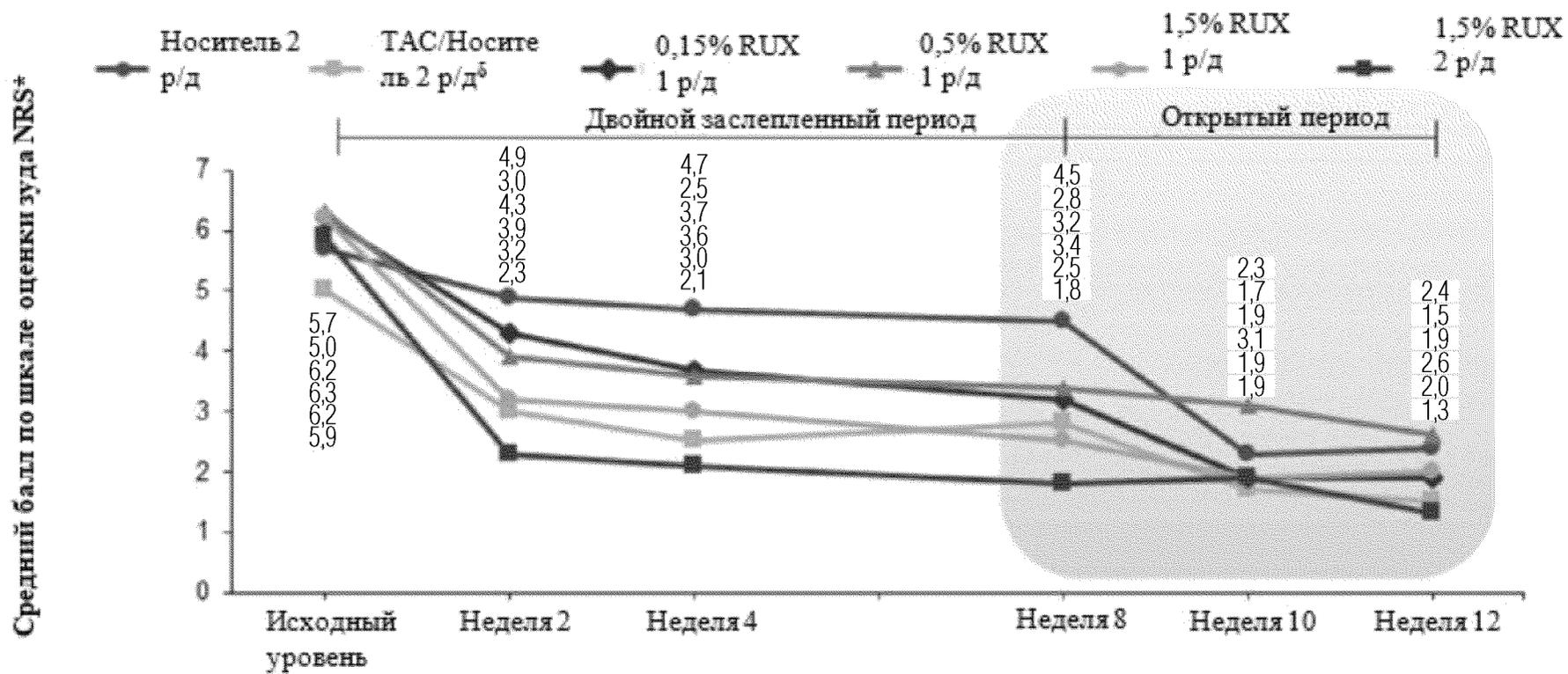


Фиг. 8

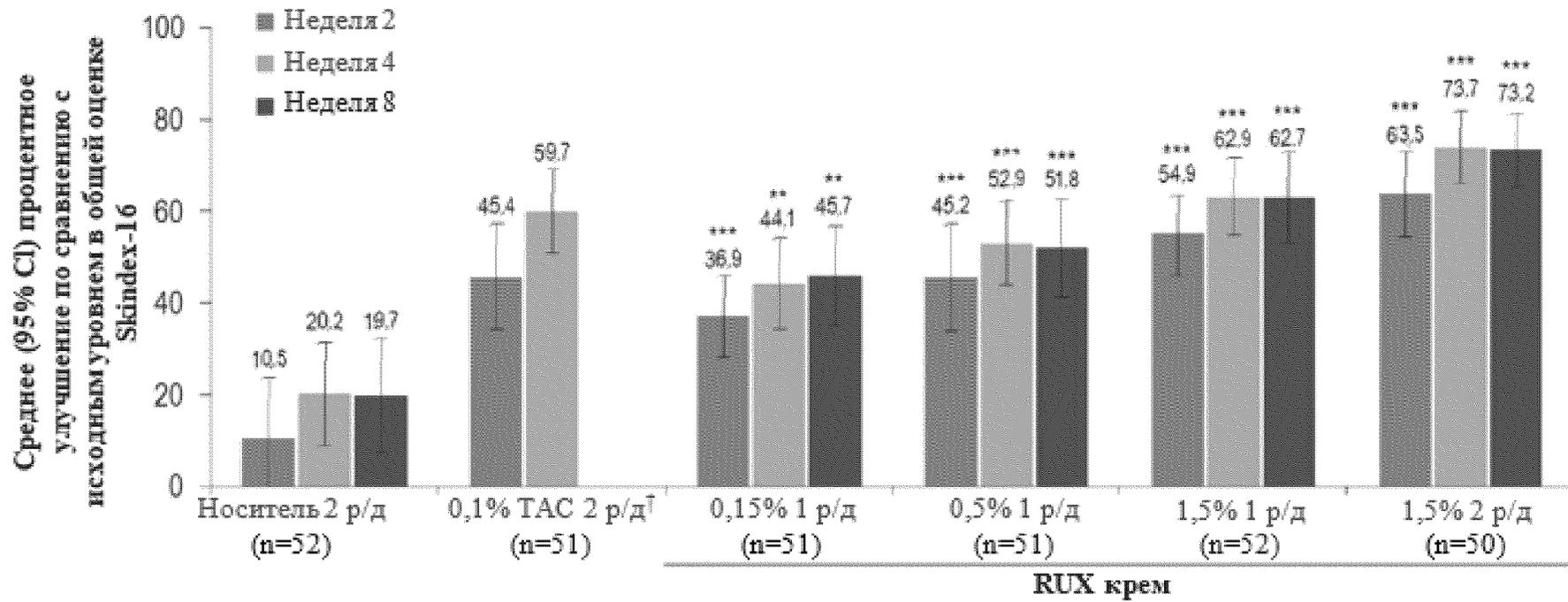
Среднее изменение ежедневного балла
зуда по шкале оценки зуда NRS по
сравнению с исходным уровнем



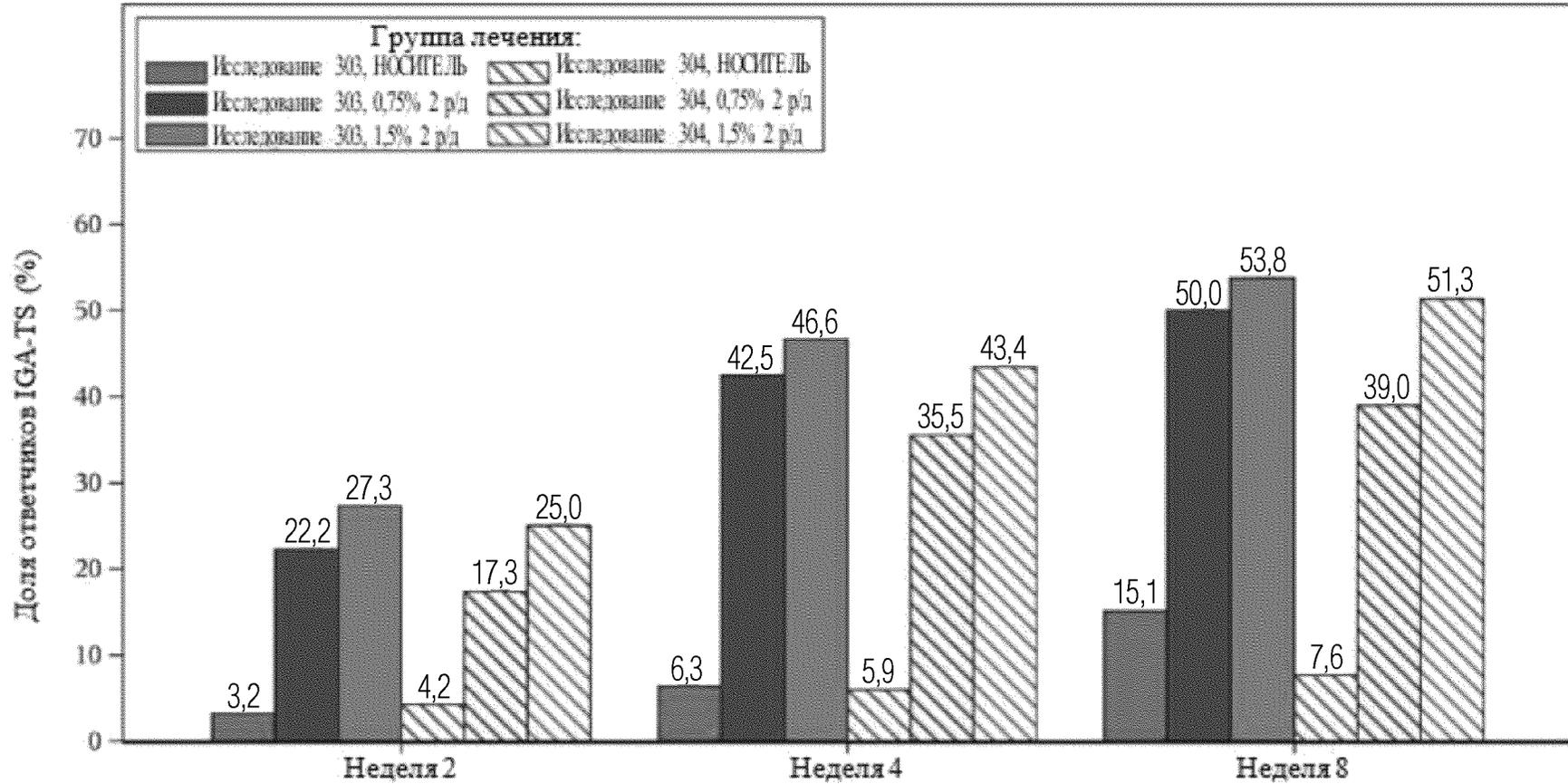
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



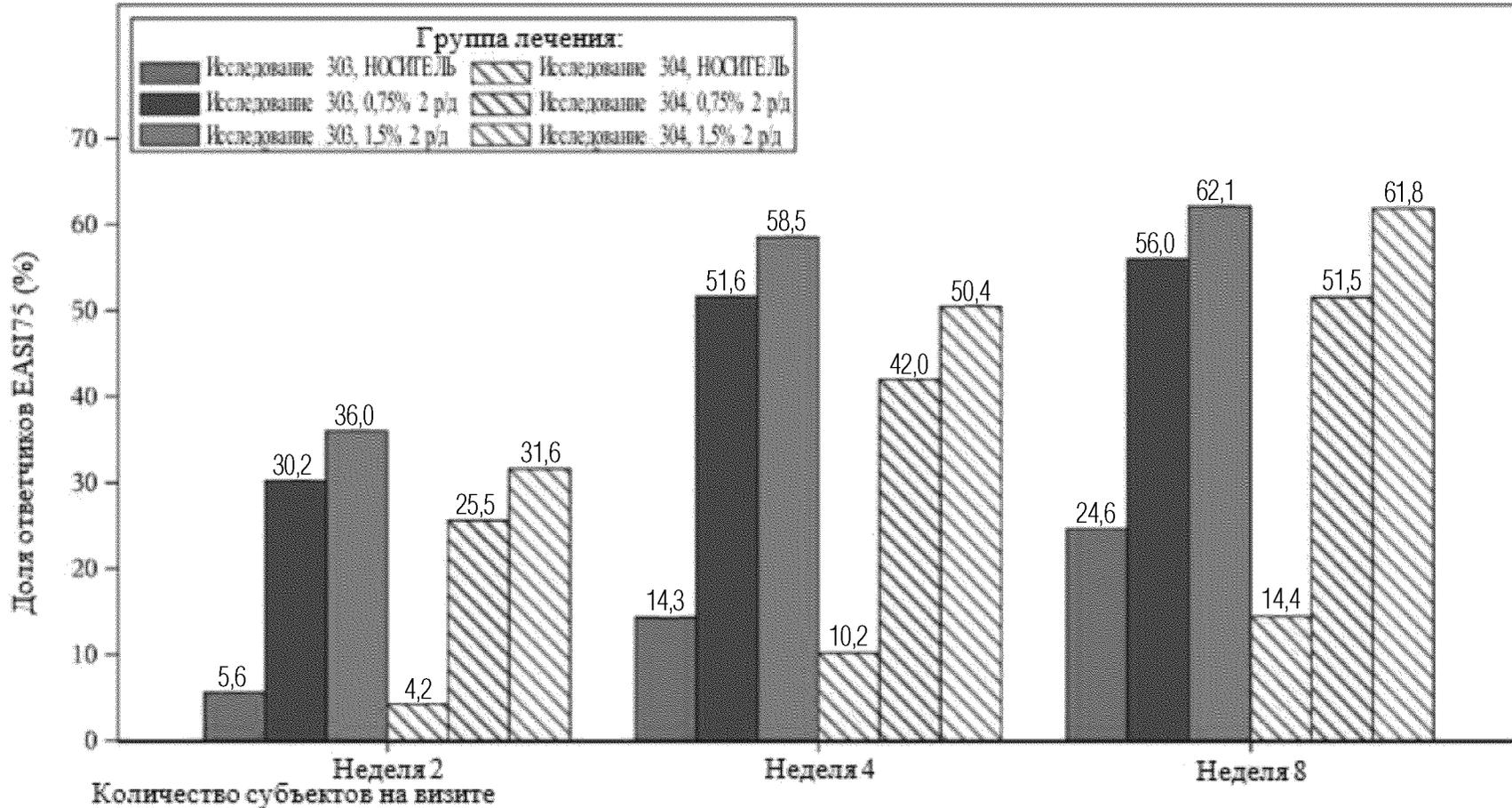
Количество субъектов на визите

Исследование 303, НОСИТЕЛЬ	4/126
Исследование 303, 0,75% 2 р/д	56/252
Исследование 303, 1,5% 2 р/д	69/253
Исследование 304, НОСИТЕЛЬ	5/118
Исследование 304, 0,75% 2 р/д	40/231
Исследование 304, 1,5% 2 р/д	57/228

8/126
107/252
118/253
7/118
82/231
99/228

19/126
126/252
136/253
9/118
90/231
117/228

Фиг. 12

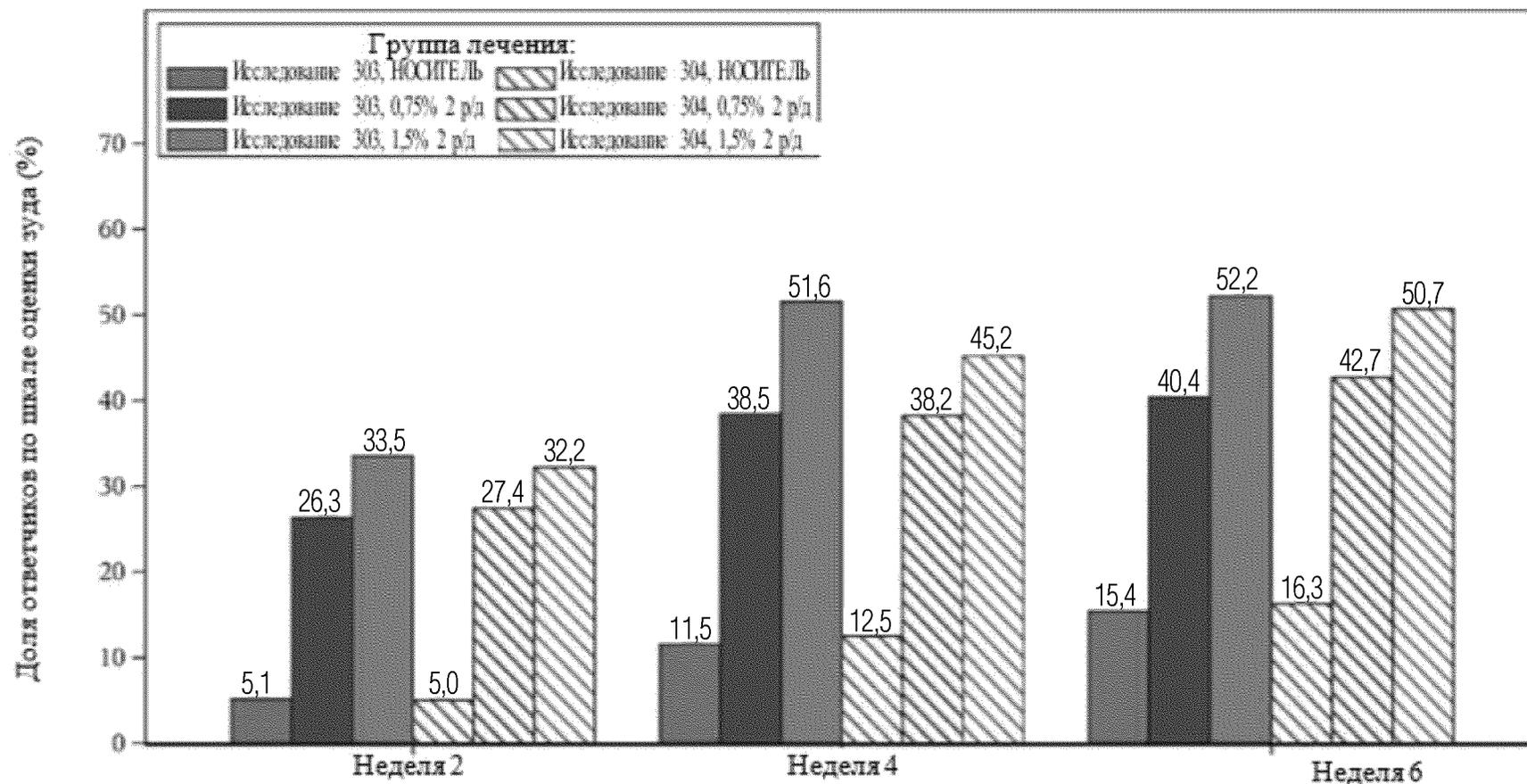


Исследование 303, НОСИТЕЛЬ 7/126
 Исследование 303, 0,75% 2 р/д 76/252
 Исследование 303, 1,5% 2 р/д 91/253
 Исследование 304, НОСИТЕЛЬ 5/118
 Исследование 304, 0,75% 2 р/д 59/231
 Исследование 304, 1,5% 2 р/д 72/228

18/126
 130/252
 148/253
 12/118
 97/231
 115/228

31/126
 141/252
 157/253
 17/118
 119/231
 141/228

Фиг. 13



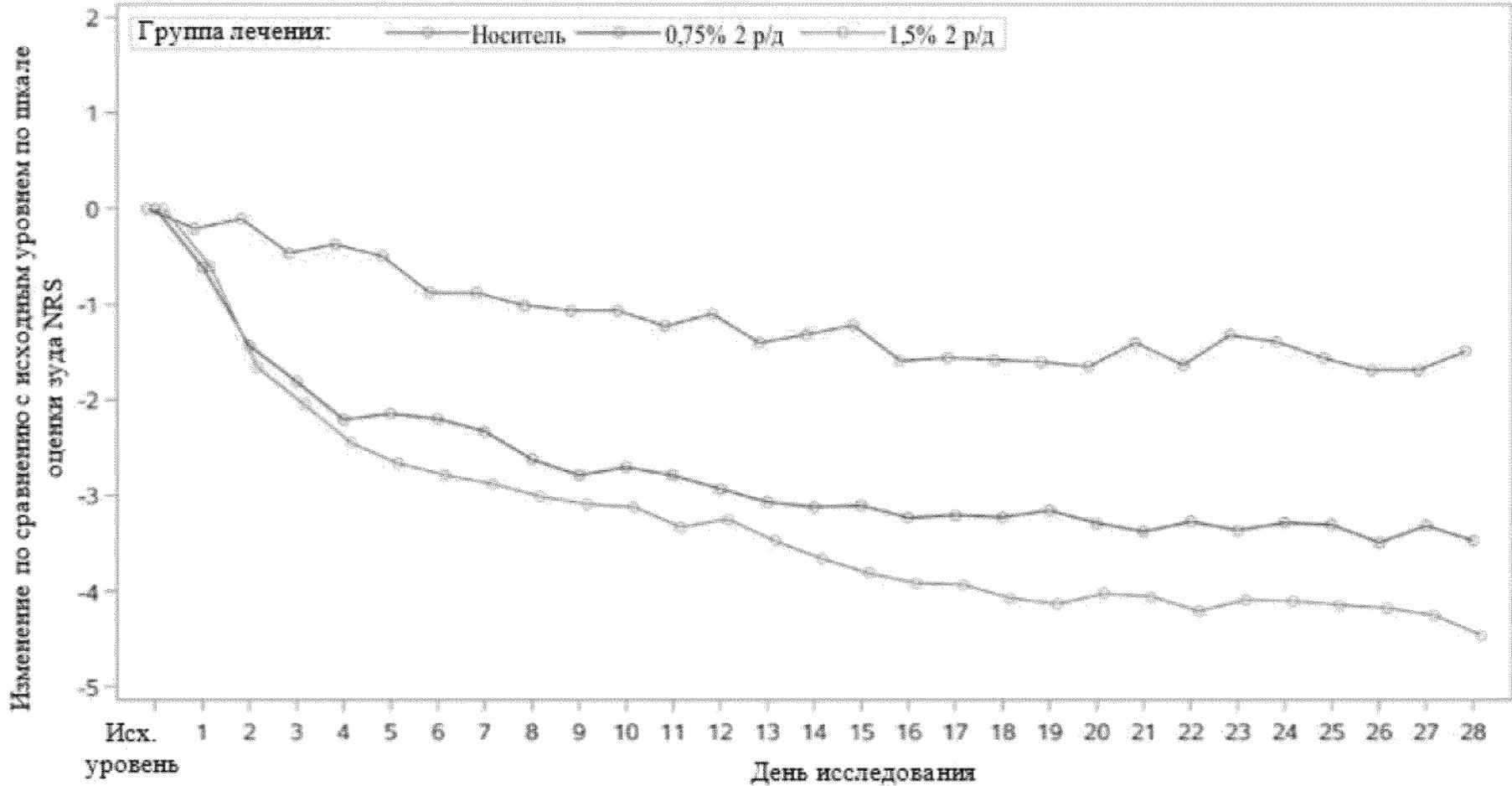
Количество субъектов на визите

Исследование 303, НОСИТЕЛЬ 4/78
 Исследование 303, 0,75% 2 р/д 41/156
 Исследование 303, 1,5% 2 р/д 54/161
 Исследование 304, НОСИТЕЛЬ 4/80
 Исследование 304, 0,75% 2 р/д 43/157
 Исследование 304, 1,5% 2 р/д 47/146

9/78
 60/156
 83/161
 10/80
 60/157
 66/146

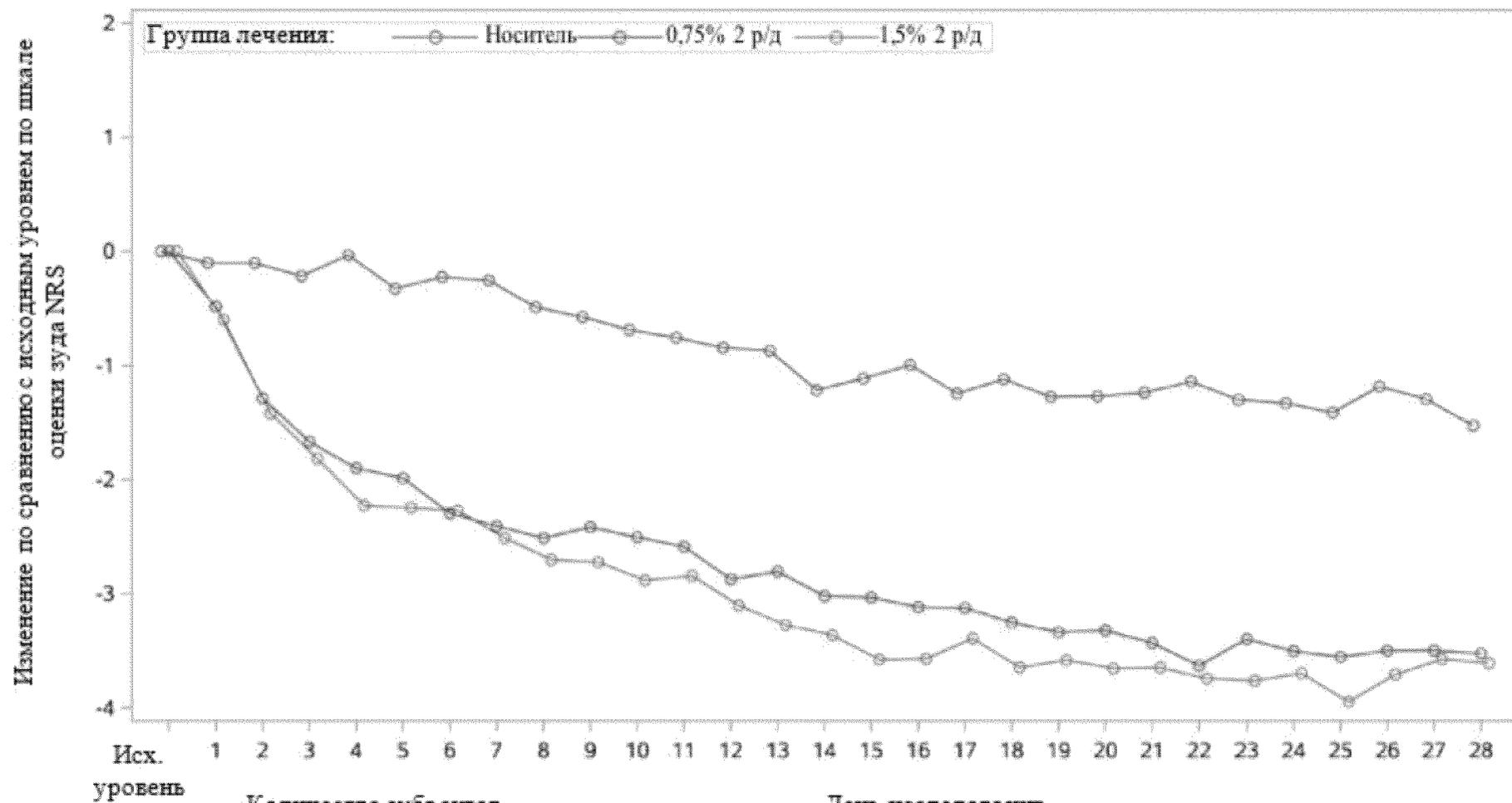
12/78
 63/156
 84/161
 13/80
 67/157
 74/146

Фиг. 14



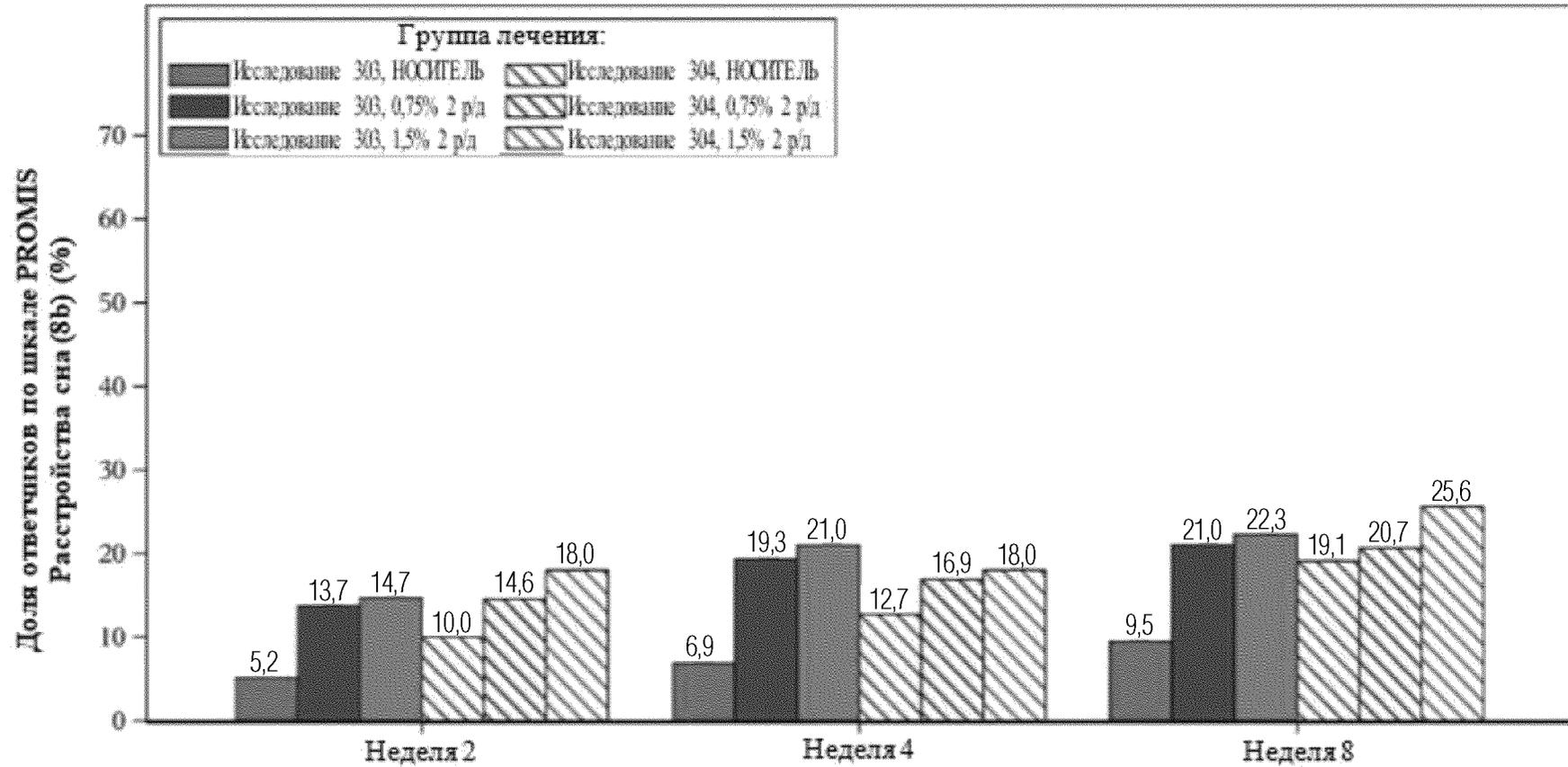
	Количество субъектов																												
Носитель	78	71	70	72	70	70	71	68	69	70	69	67	66	66	68	65	64	63	61	60	62	61	63	62	63	62	61	63	63
0,75% 2 р/д	156	147	143	143	145	144	141	141	142	139	139	132	136	142	139	142	132	137	140	139	138	139	129	138	127	133	137	132	130
1,5% 2 р/д	161	153	147	147	145	146	148	150	149	145	140	141	138	142	145	143	144	139	138	135	141	143	139	140	135	134	139	143	147

Фиг. 15



	Количество субъектов																												
	Носитель														0,75% 2 р/д														
День исследования	Исх.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Носитель	80	73	75	70	72	71	69	74	72	68	72	69	72	69	71	68	66	68	69	71	70	65	68	64	64	69	68	71	68
0,75% 2 р/д	157	144	150	143	140	141	138	140	143	143	139	144	142	139	142	139	133	137	133	131	137	143	137	135	133	138	135	136	138
1,5% 2 р/д	146	135	130	129	132	129	129	133	132	130	125	126	125	125	129	129	122	126	128	127	127	132	133	120	128	123	127	122	124

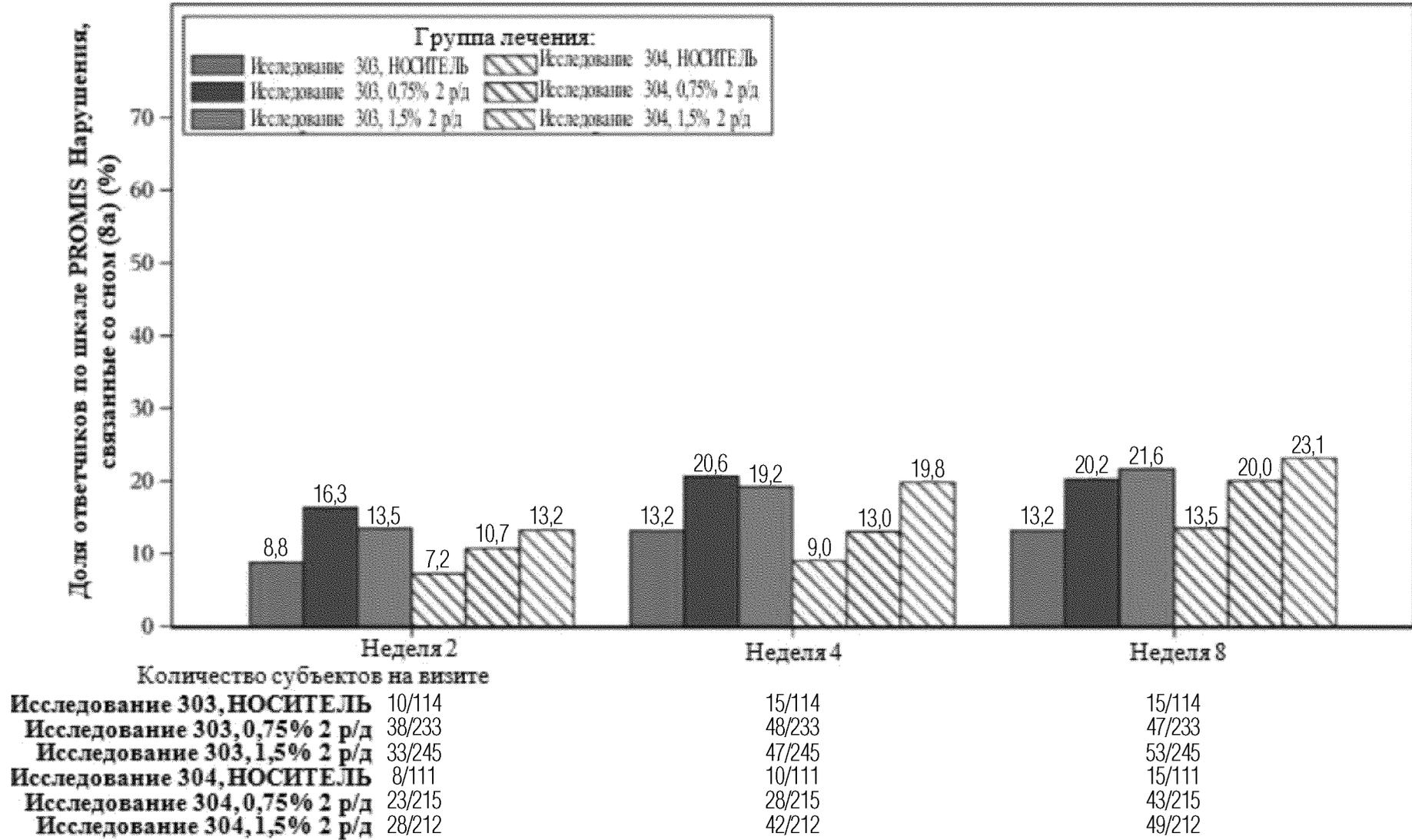
Фиг. 16



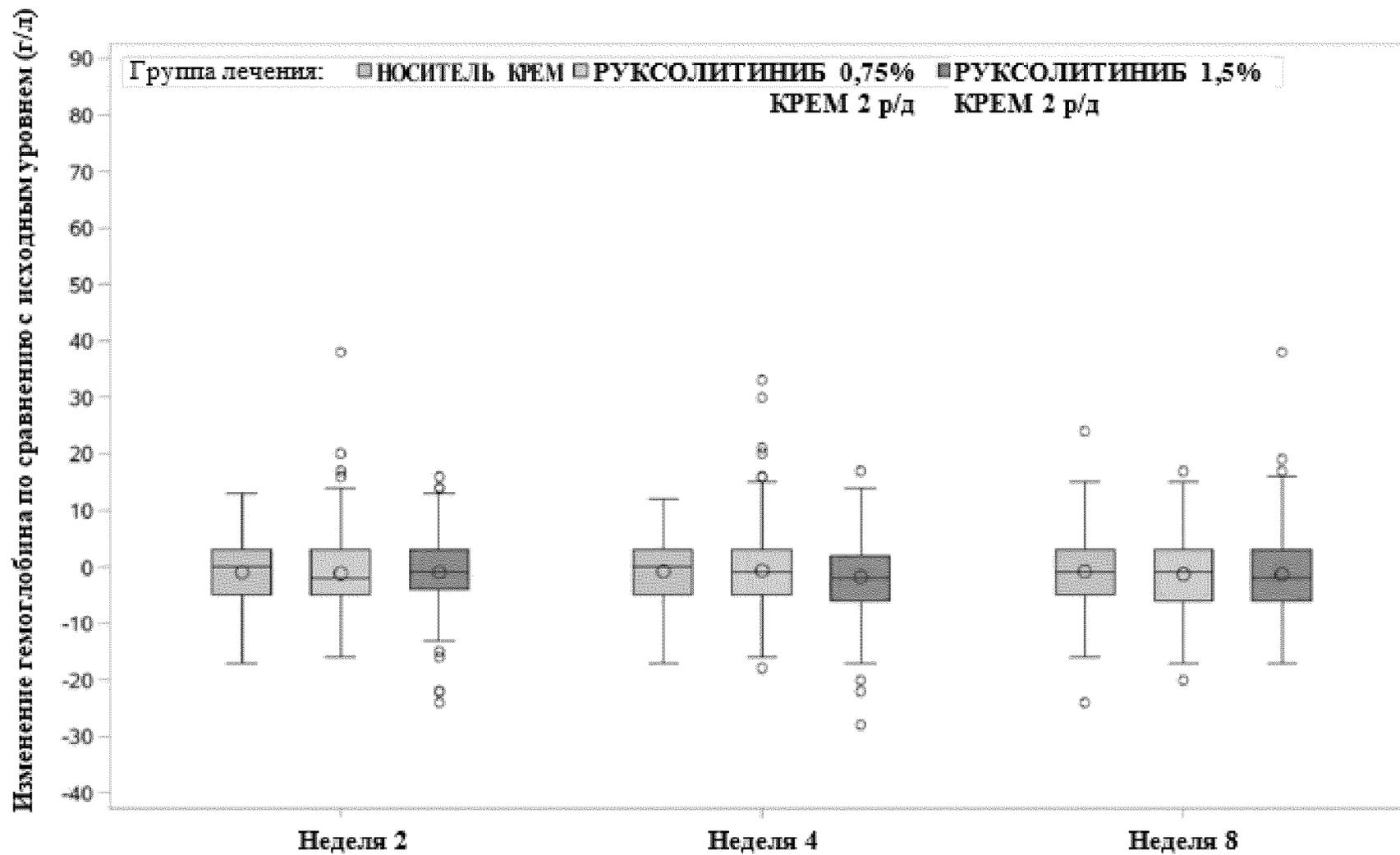
Количество субъектов на визите

Исследование 303, НОСИТЕЛЬ	6/116	8/116	11/116
Исследование 303, 0,75% 2 р/д	32/233	45/233	49/233
Исследование 303, 1,5% 2 р/д	35/238	50/238	53/238
Исследование 304, НОСИТЕЛЬ	11/110	14/110	21/110
Исследование 304, 0,75% 2 р/д	31/213	36/213	44/213
Исследование 304, 1,5% 2 р/д	38/211	38/211	54/211

Фиг. 17

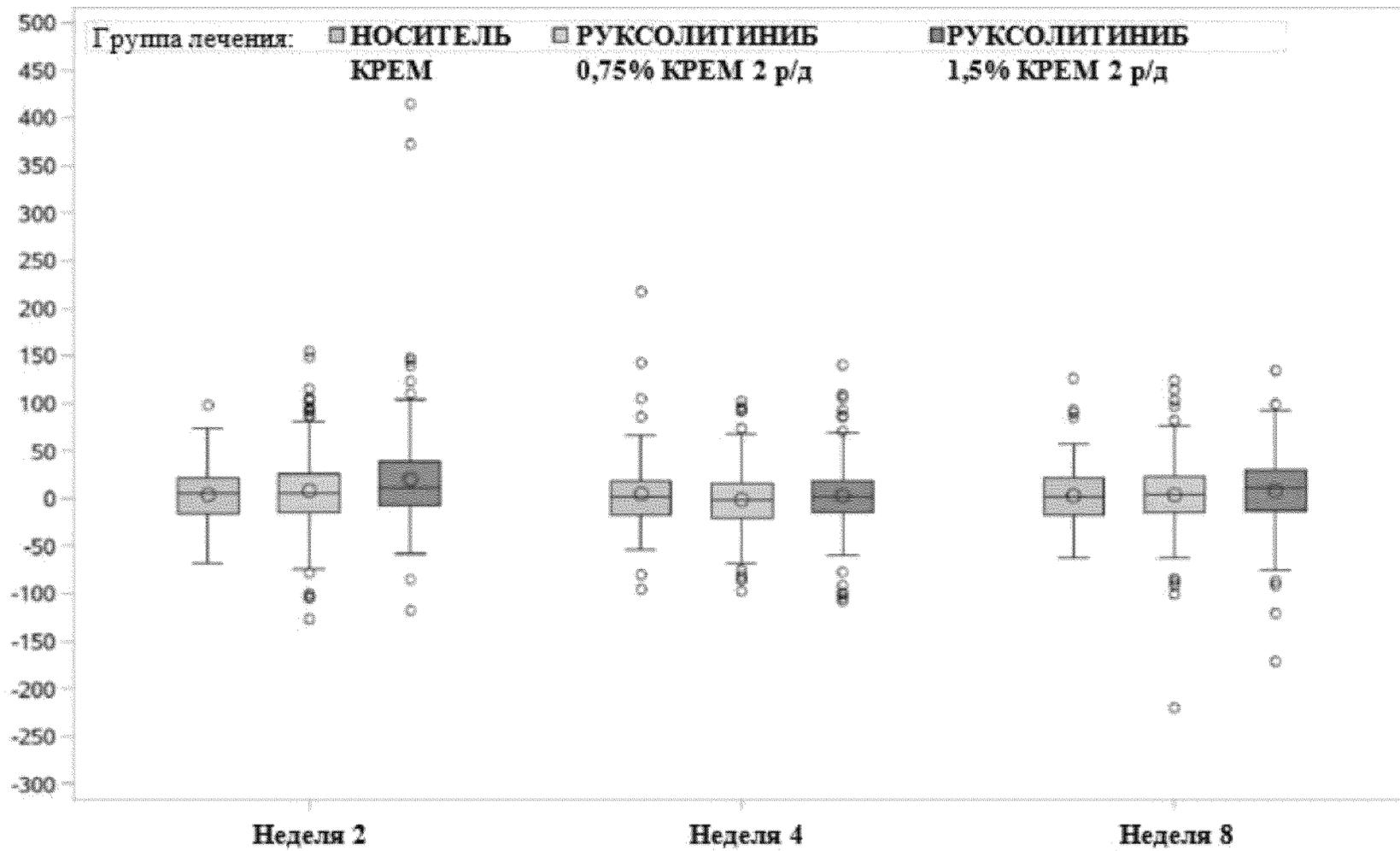


Фиг. 18



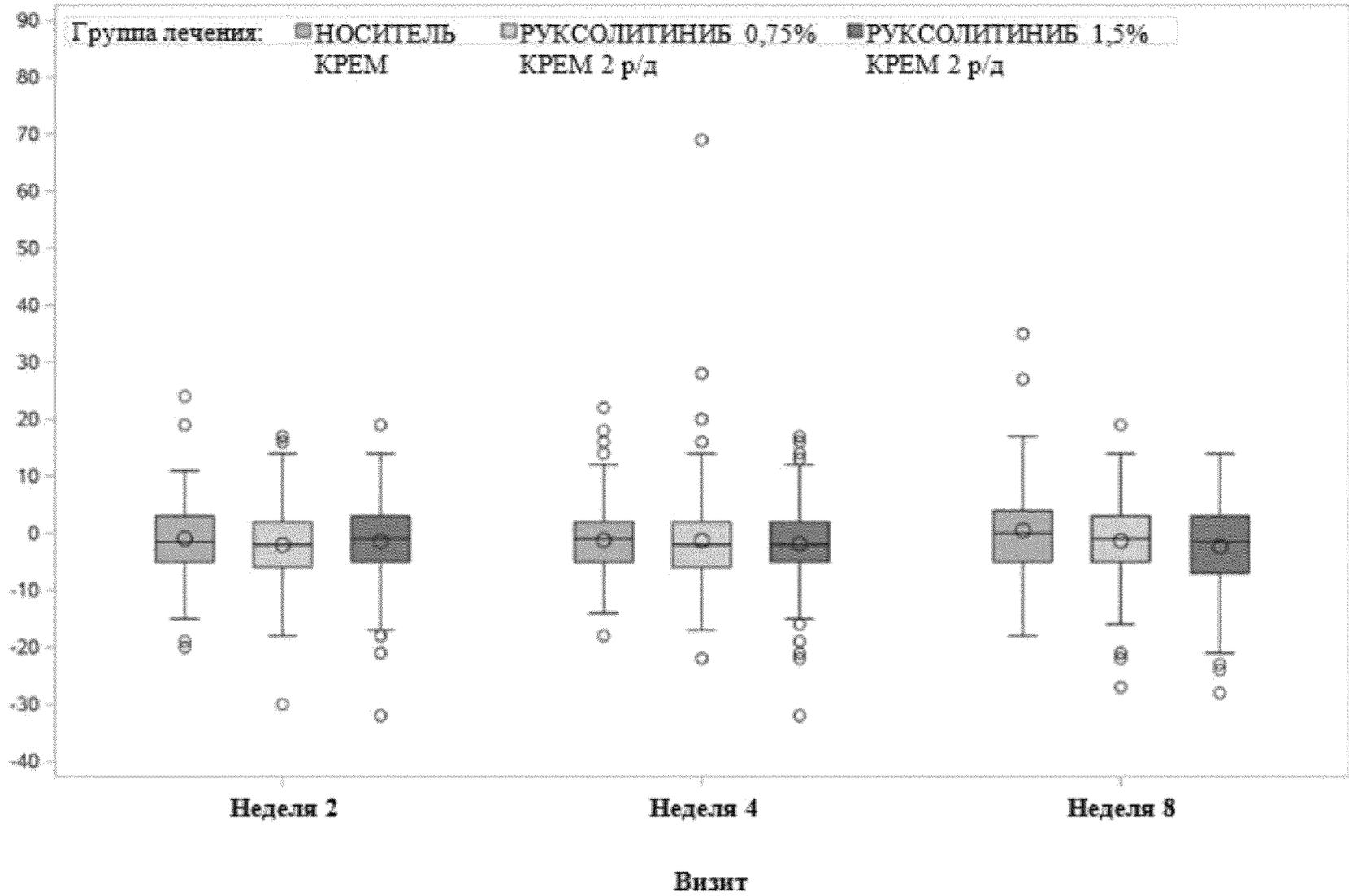
Изменение тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем ($10^9/л$)

Фиг. 19



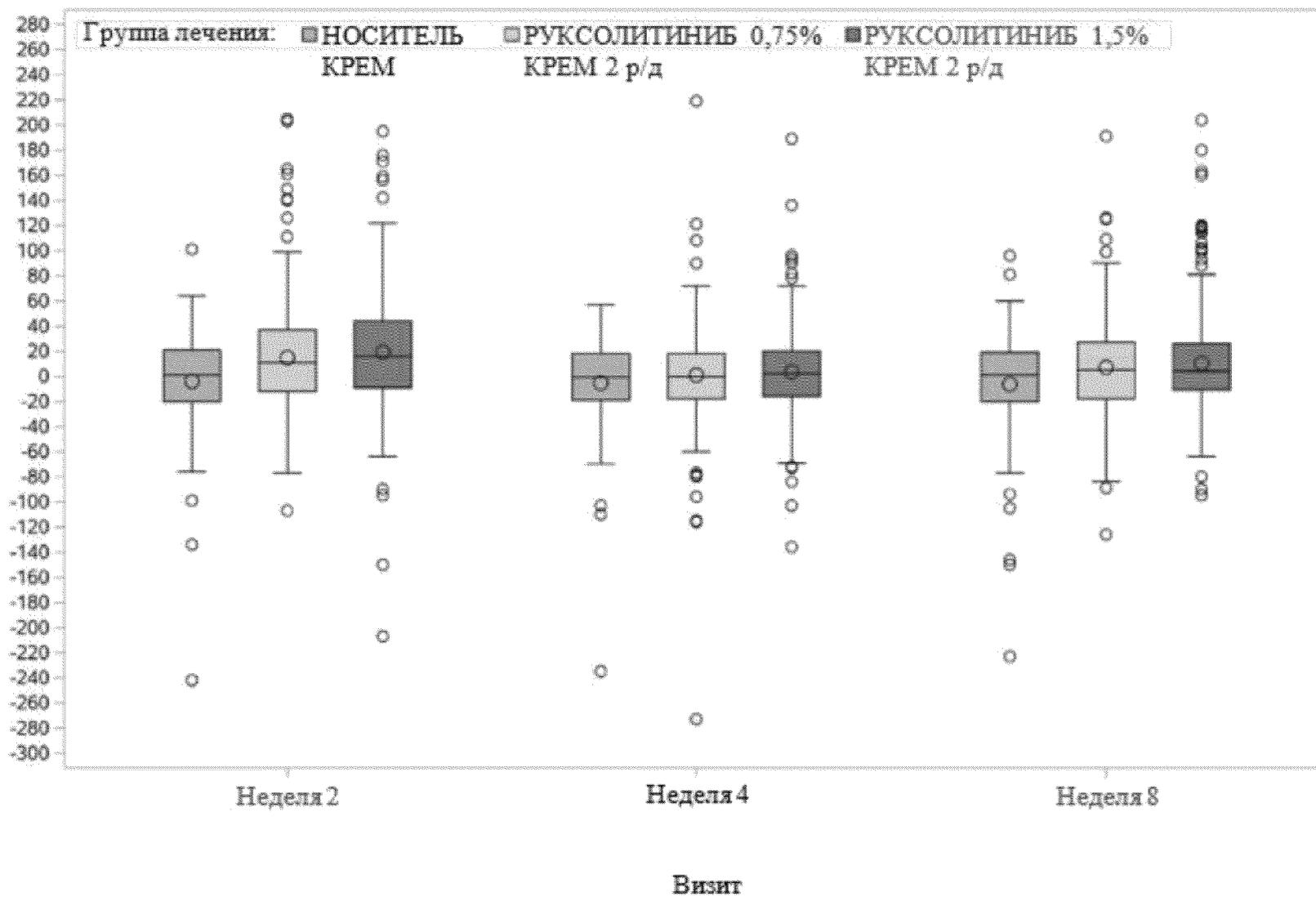
Фиг. 20

Изменение гемоглобина по сравнению с исходным уровнем (г/л)

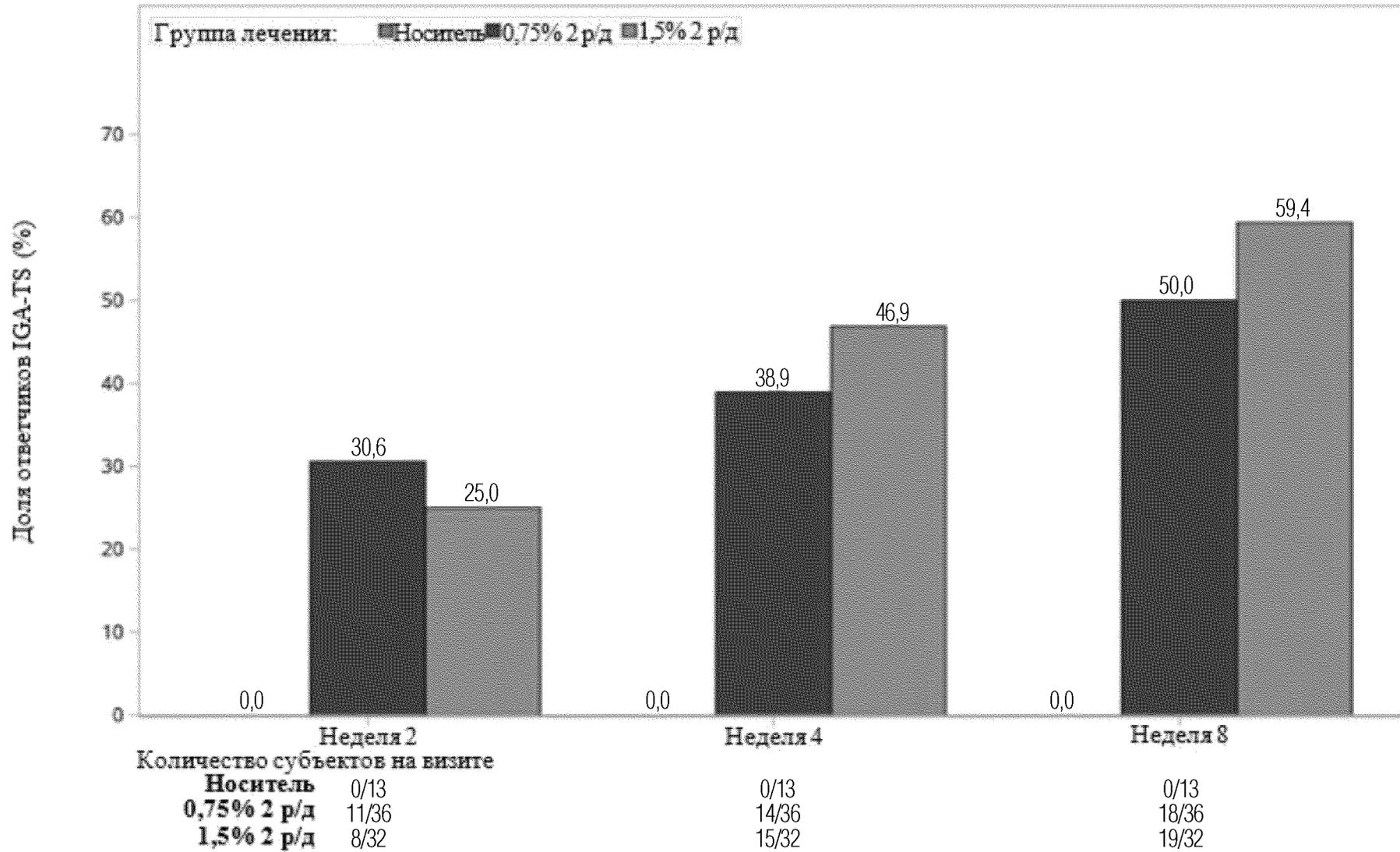


Изменение тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем ($10^9/л$)

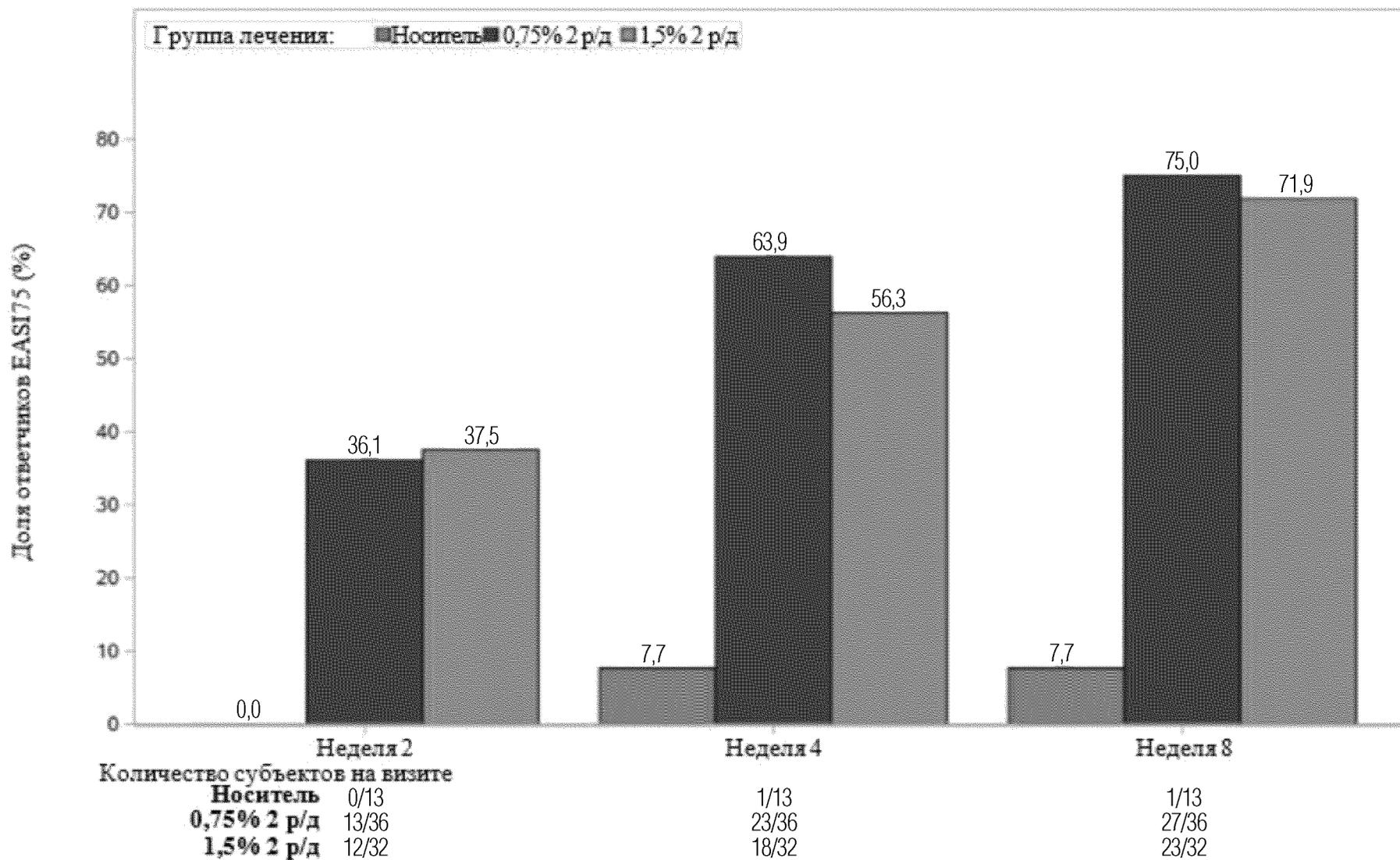
Фиг. 21



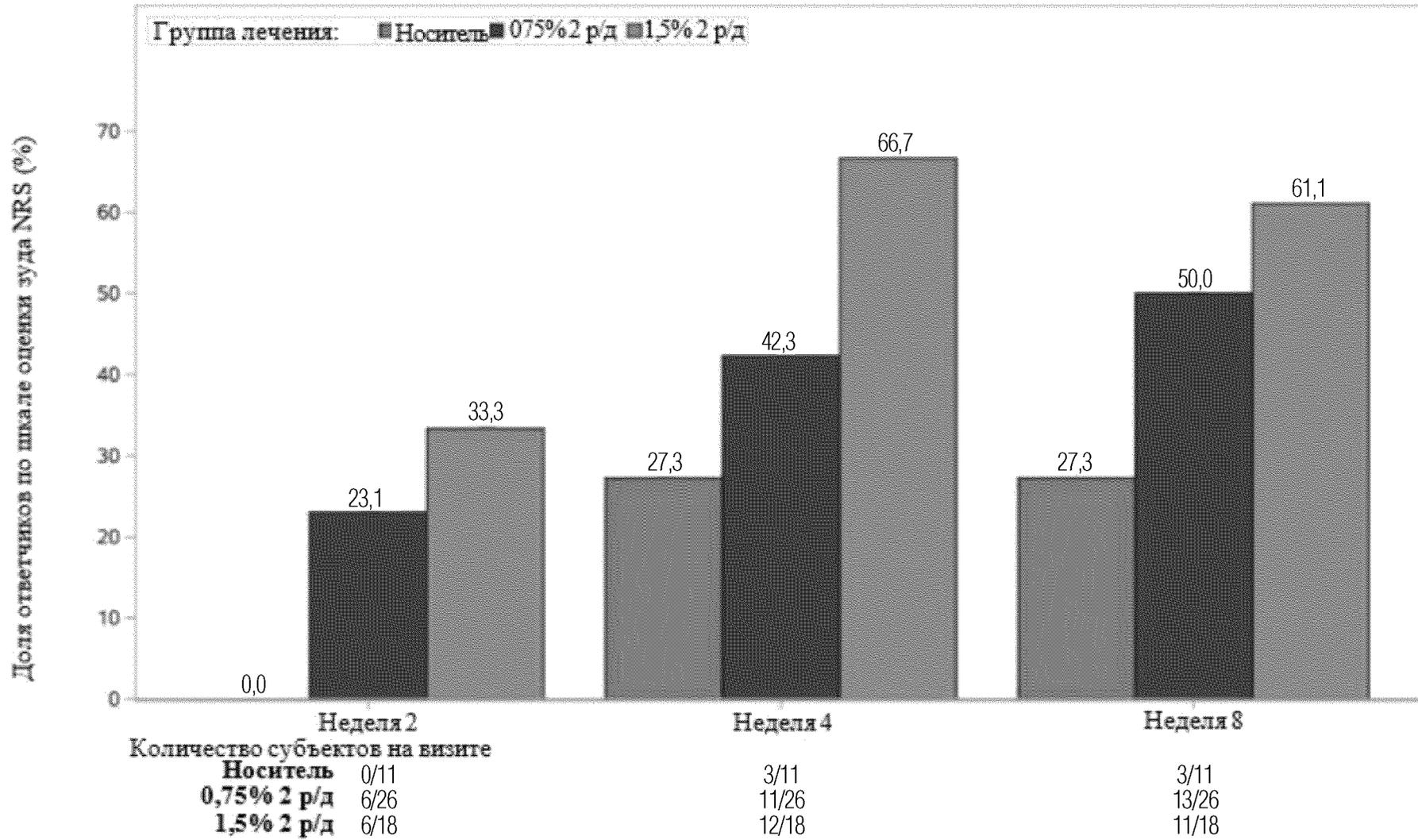
Фиг. 22



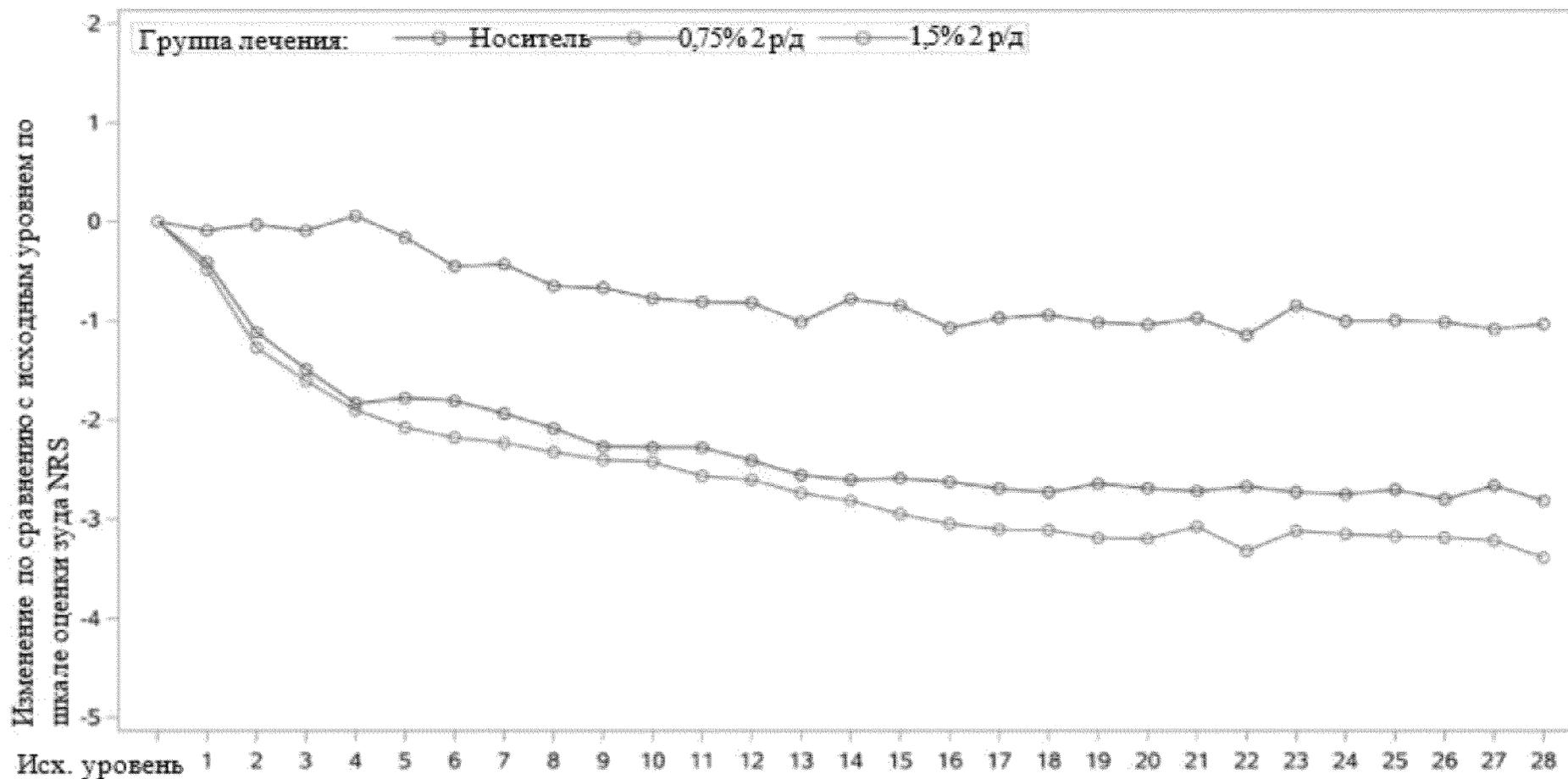
Фиг. 23



Фиг. 24

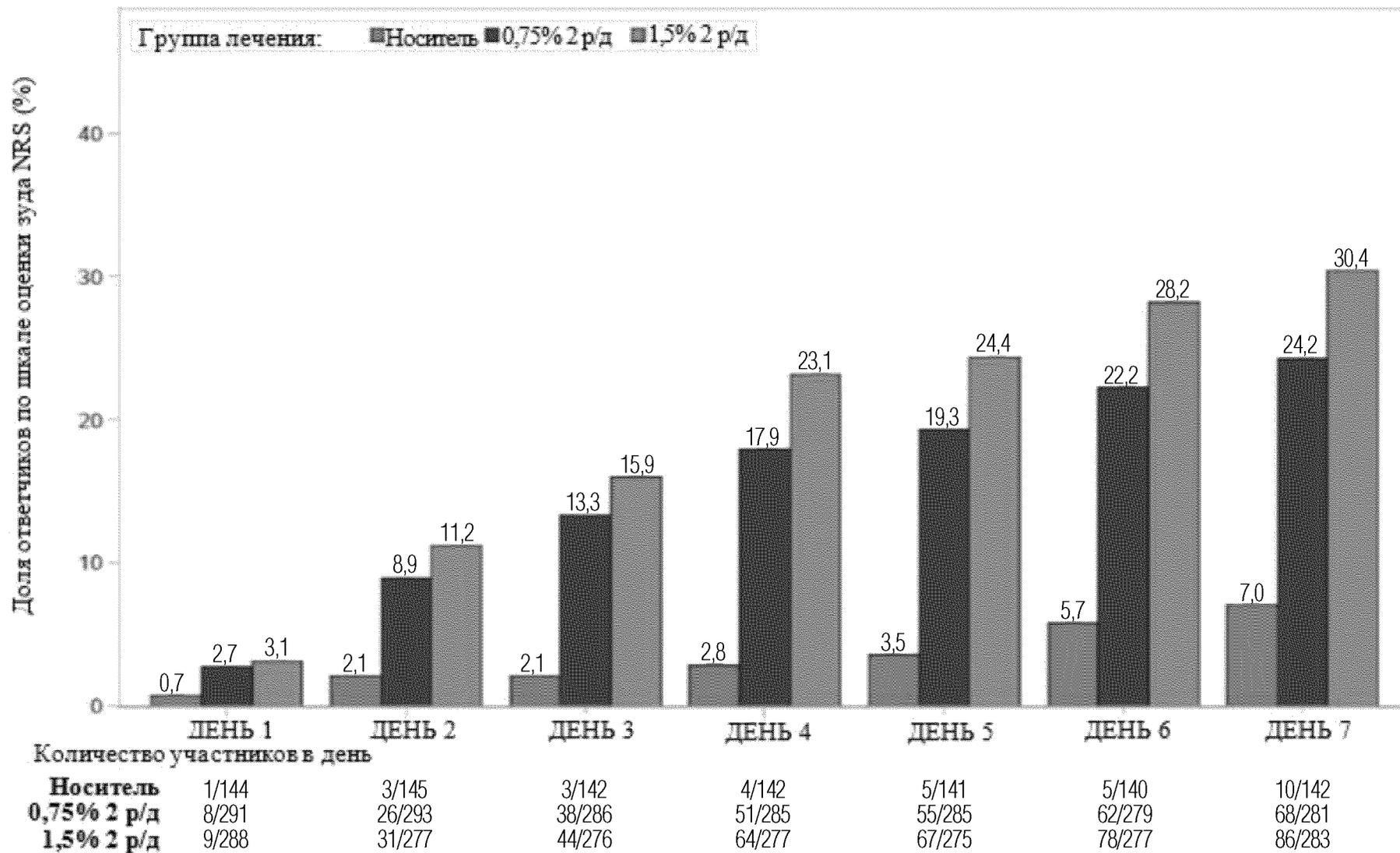


Фиг. 25

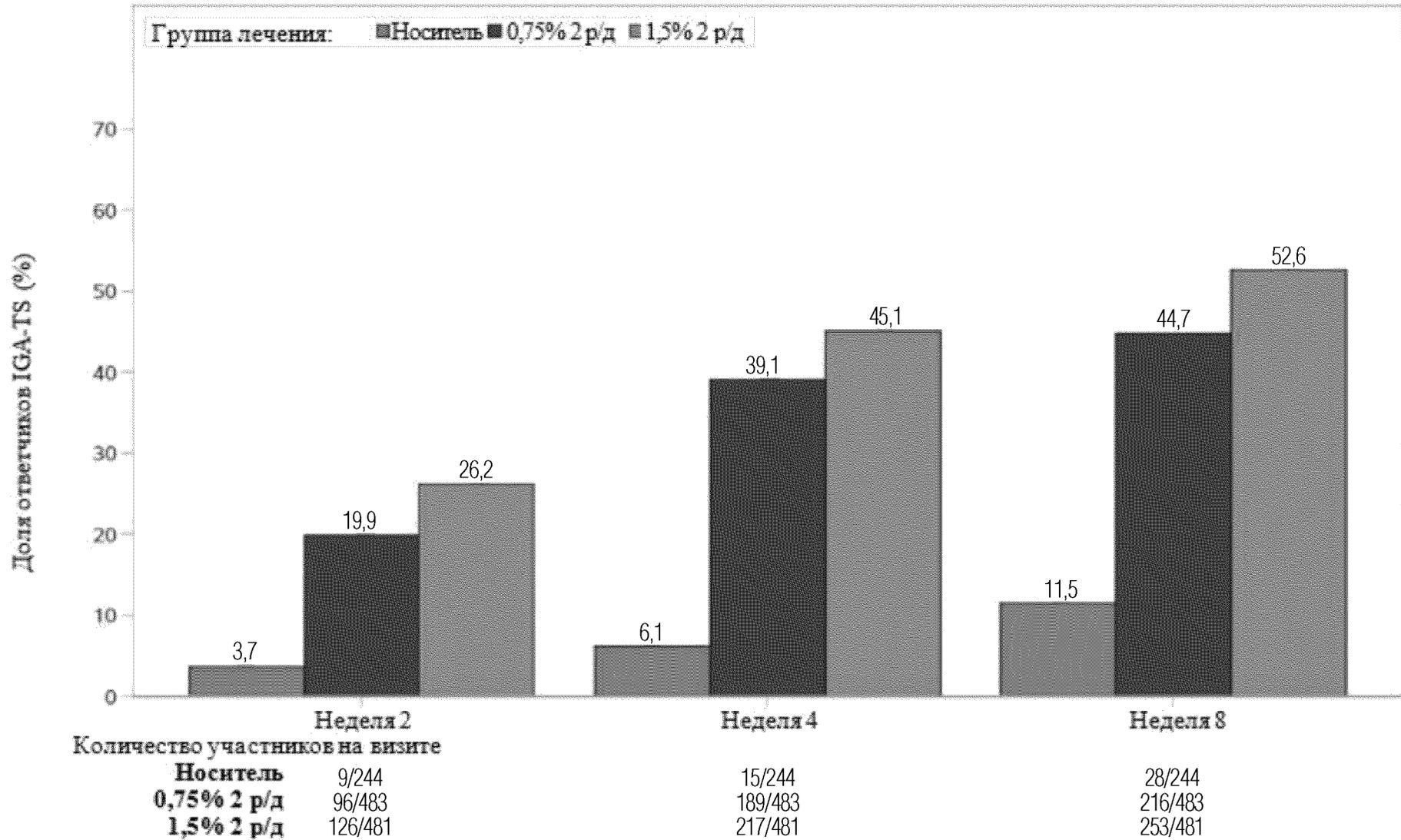


	Количество участников																												
	День исследования																												
Носитель	118	109	107	110	108	106	105	106	104	102	100	99	101	104	105	99	99	96	97	96	95	93	95	96	96	93	97	98	94
0,75% 2 р/д	233	222	217	215	220	210	211	215	213	208	208	198	207	212	208	210	202	203	206	208	210	209	200	210	191	199	205	200	199
1,5% 2 р/д	245	230	222	222	222	220	226	224	222	218	212	208	204	215	218	217	215	209	209	202	210	216	205	211	201	201	208	217	220

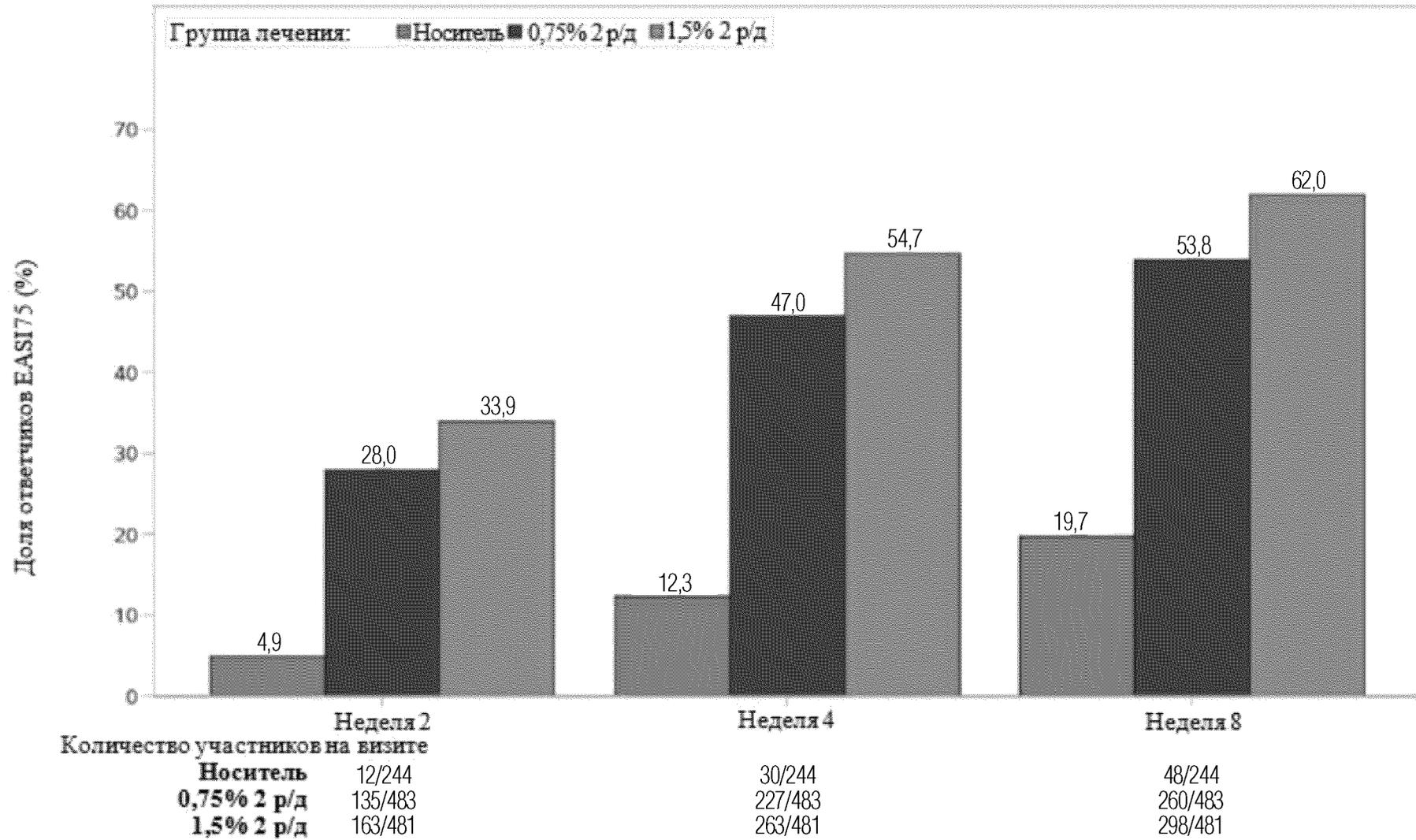
Фиг. 26



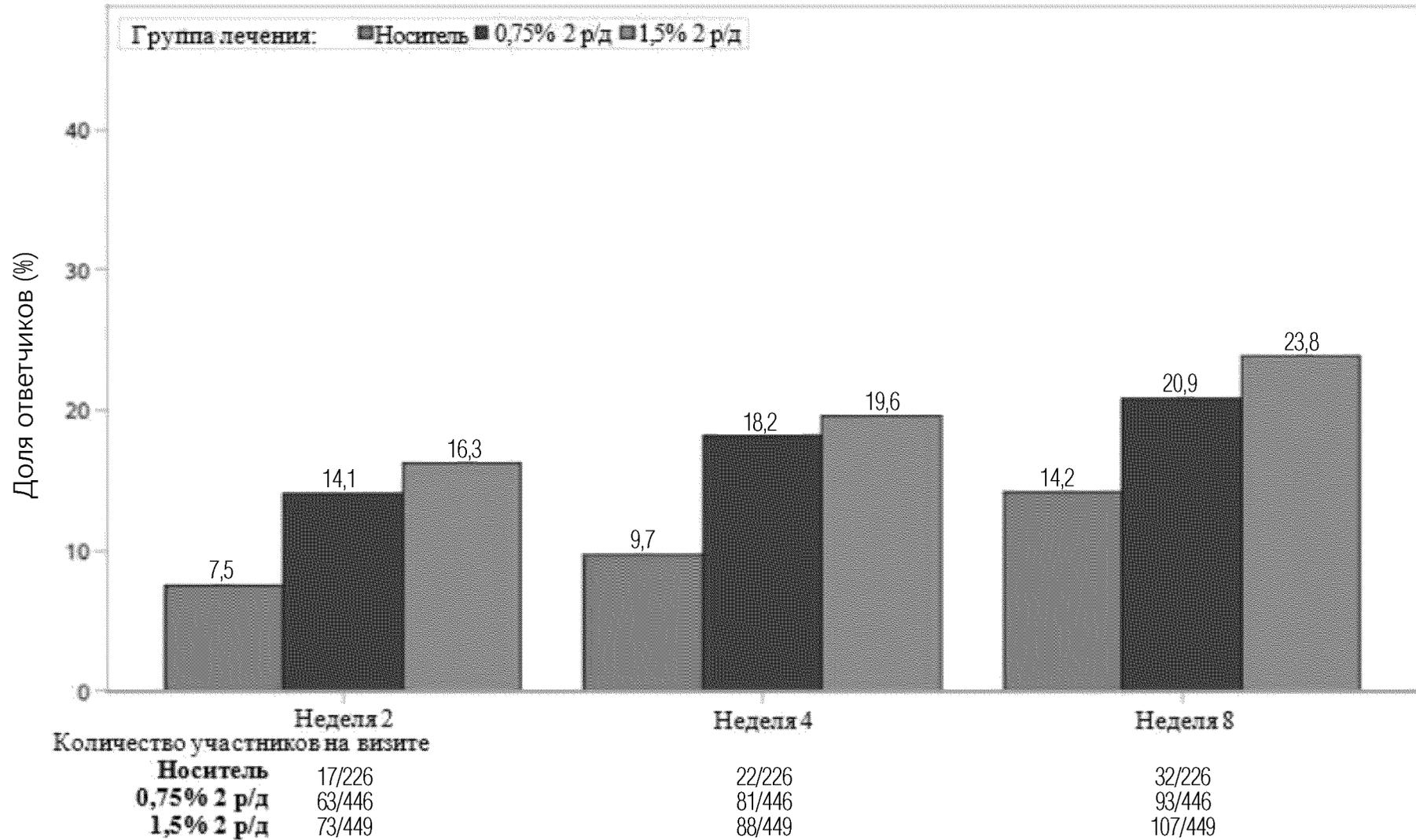
Фиг. 27



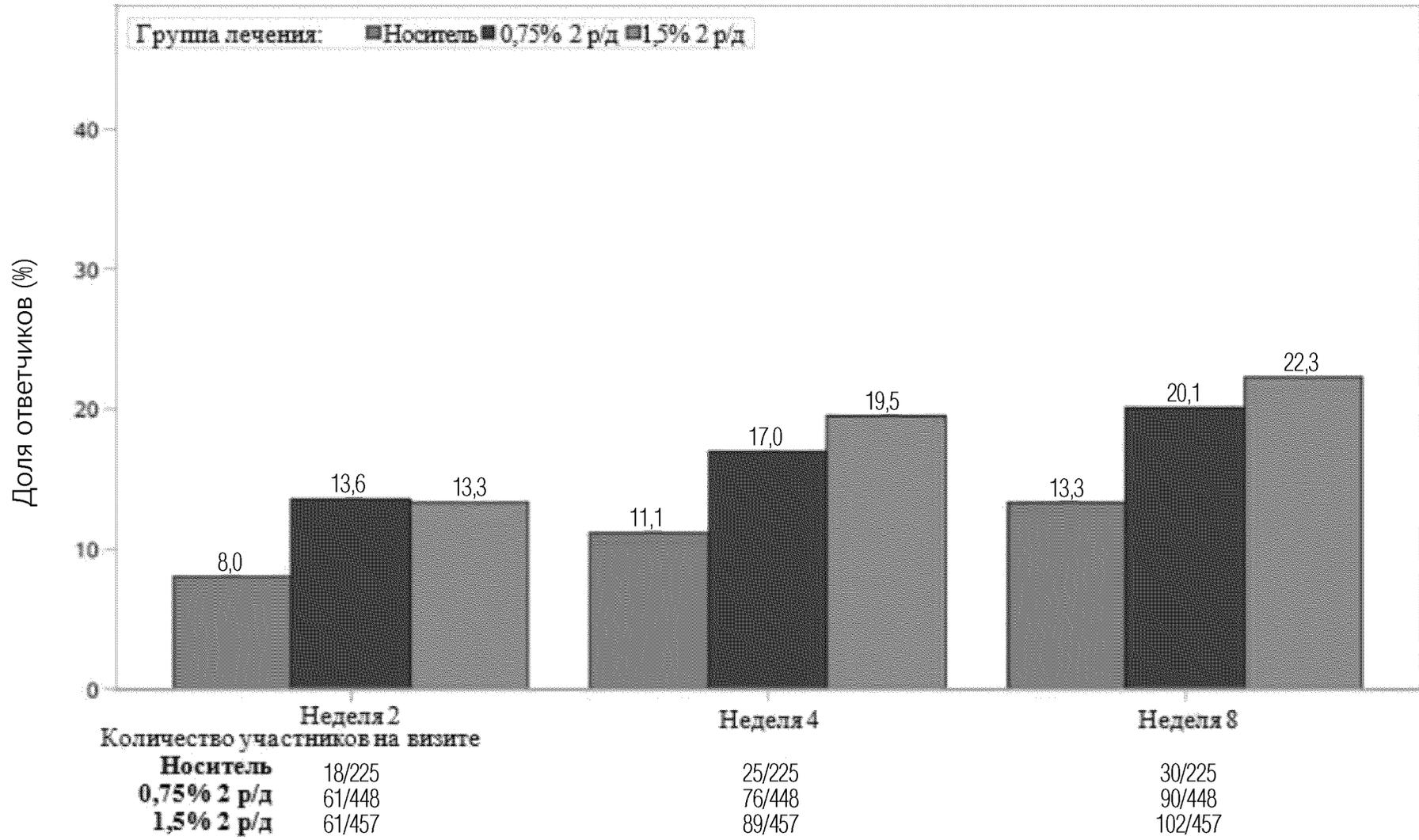
Фиг. 28



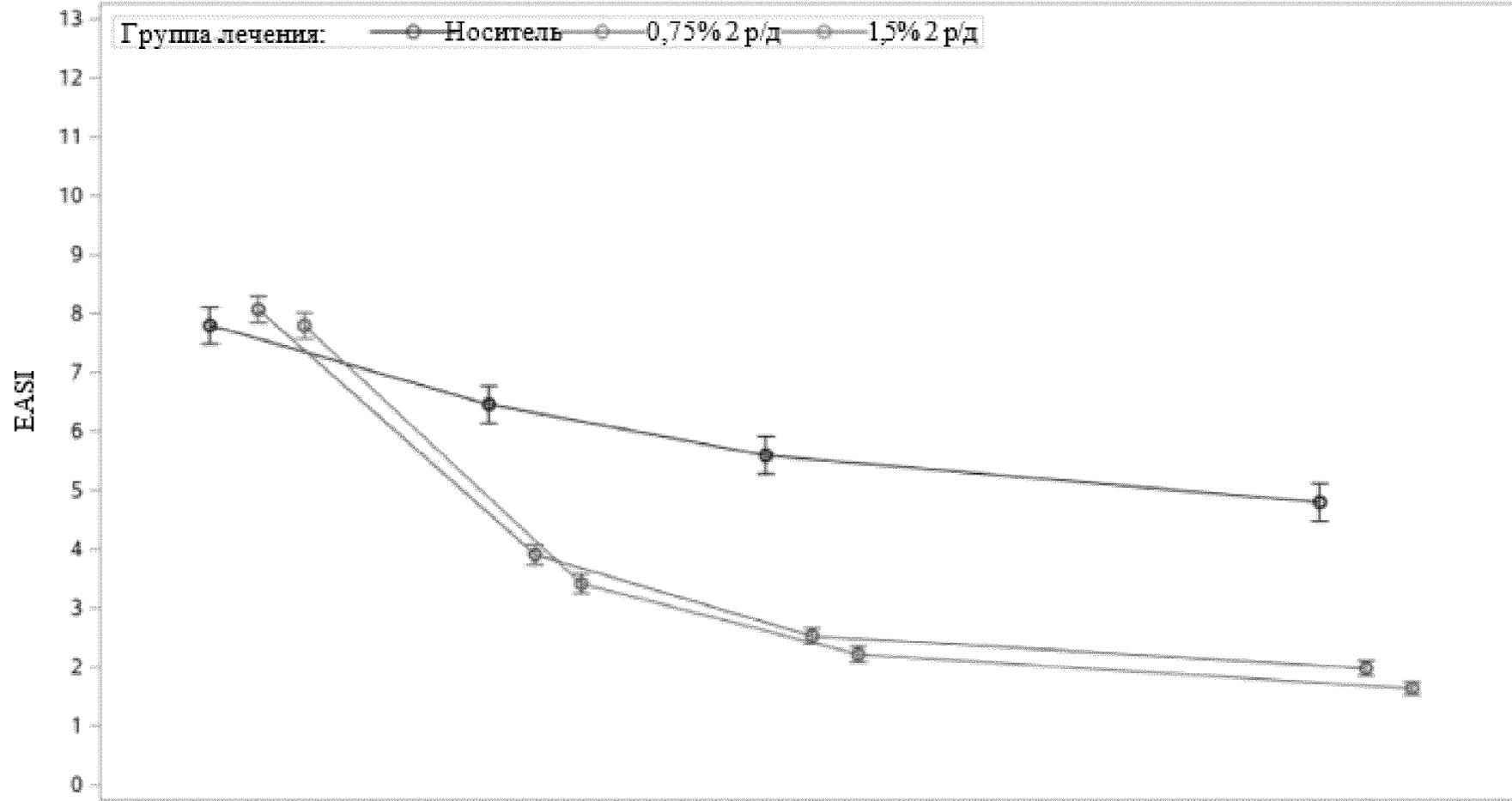
Фиг. 29



Фиг. 30

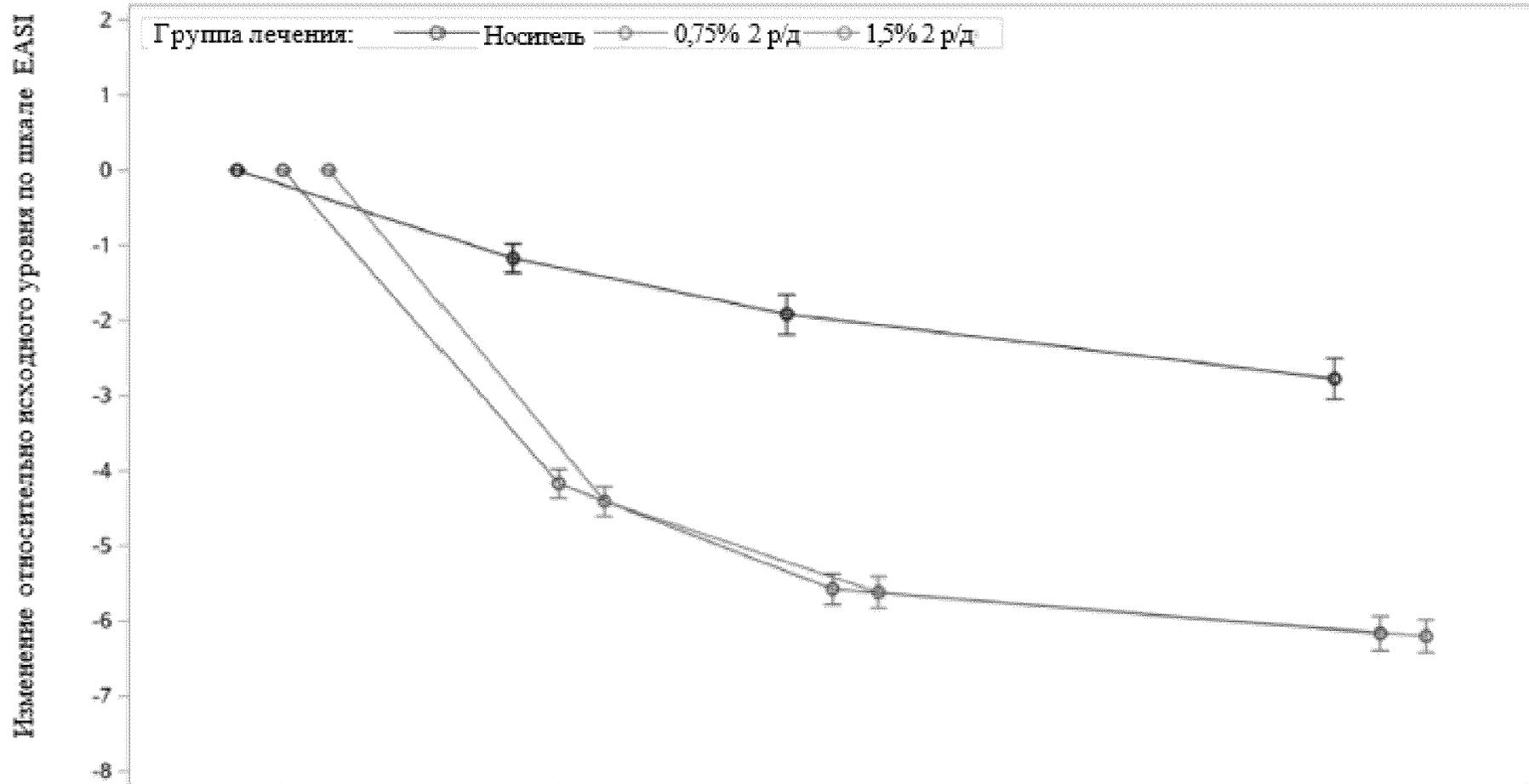


Фиг. 31



	Исходный уровень	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 8
Количество участников на визите				
Носитель	244	226	211	202
0,75% 2 р/д	483	461	457	430
1,5% 2 р/д	481	461	461	450

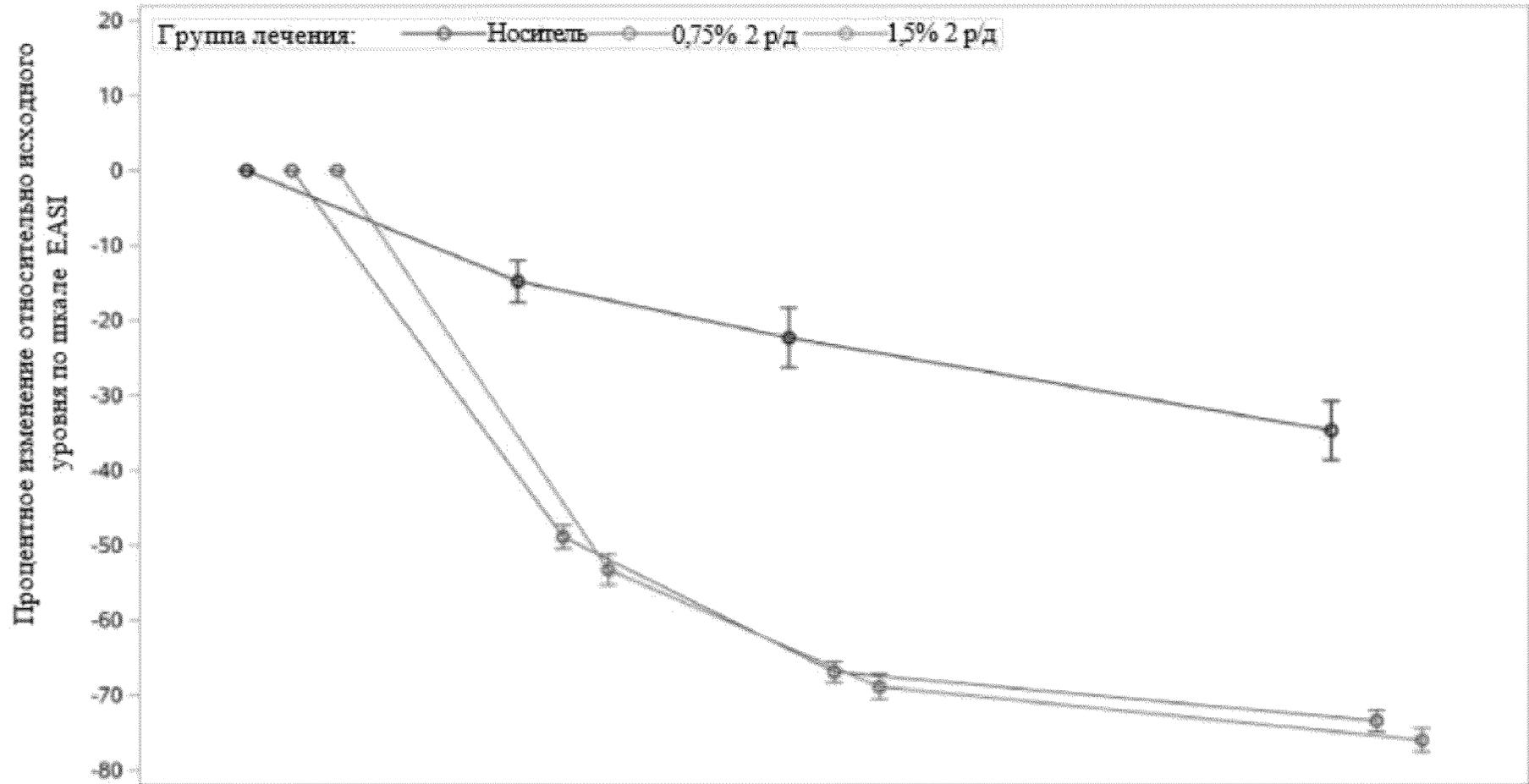
Фиг. 32



Количество участников на визите

	Исходный уровень	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 8
Носитель	244	226	211	202
0,75% 2 р/д	483	461	457	430
1,5% 2 р/д	481	461	461	450

Фиг. 33



Количество участников на визите	Исходный уровень	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 8
Носитель	244	226	211	202
0,75% 2 р/д	483	461	457	430
1,5% 2 р/д	481	461	461	450