

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 858 311**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 47/06** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 31/69** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2016 PCT/IB2016/057073**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093857**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2016 E 16805522 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2021 EP 3383363**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas tópicas para el tratamiento de afecciones relacionadas con inflamación**

30 Prioridad:

**30.11.2015 US 201562260716 P**  
**11.11.2016 US 201662420987 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.09.2021**

73 Titular/es:

**ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**CORONADO, DINA JEAN;**  
**IMBERT, DELPHINE CAROLINE;**  
**LEE, CHARLES EDWARD;**  
**MERCHANT, TEJAL y**  
**YEP, SYLVIA ZARELA**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 858 311 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

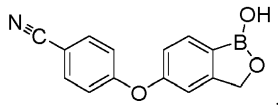
**DESCRIPCIÓN**

Formulaciones farmacéuticas tópicas para el tratamiento de afecciones relacionadas con inflamación.

**Antecedentes de la invención**

- 5 Las formulaciones farmacéuticas tópicas que son útiles en el tratamiento de afecciones relacionadas con inflamación, tales como dermatitis atópica y/o psoriasis, son conocidas en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas tópicas que reducen más rápidamente los síntomas de la afección y/o resuelven las causas subyacentes de la afección serían un avance significativo en la técnica.

5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol,



- 10 es un inhibidor de PDE4 no esteroideo útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, incluidas la dermatitis atópica leve a moderada y la psoriasis. El crisaborol (nombre comercial) es 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol al 2 % y es el primer inhibidor de la PDE4 en ungüento tópica para la dermatitis atópica (AD) leve a moderada para pacientes años de dos edad y mayores y se recomienda su aplicación dos veces al día en las áreas afectadas durante aproximadamente 28 días y hasta 48 semanas adicionales.

- 15 Las patentes U.S. 8.039.451, 8.168.614, 8.501.712 cubren el compuesto y diversos procedimientos de tratamiento del mismo.

El desarrollo de la formulación de crisaborol comenzó con formulaciones de ungüentos y cremas para los estudios clínicos de Fase I y Fase 2. Se determinó que una formulación de ungüento era preferible para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, en parte debido a las propiedades emolientes beneficiosas de un ungüento.

- 20 Las primeras formulaciones estaban compuestas por una suspensión parcial de crisaborol, pero los problemas de estabilidad química y física se volvieron problemáticos y requerían un enfoque diferente.

La presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen crisaborol, combinaciones de crisaborol y otros agentes activos, y procedimientos de uso de los mismos.

**Sumario de la invención**

- 25 En un primer aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica que comprende:
- a) 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o solvato del mismo;
  - b) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;
  - c) hidroxitolueno butilado;
  - 30 d) edetato cálcico disódico;
  - e) mono y diglicéridos;
  - f) cera de parafina; y
  - g) petrolato blanco.

- 35 La invención proporciona formulaciones farmacéuticas tópicas adicionales, así como procedimientos para su producción, su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con inflamación y combinaciones de las mismas.

También se divulgan formas cristalinas o una forma no cristalina de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol. También se divulgan combinaciones de ingredientes activos para el tratamiento de la dermatitis atópica.

**Descripción de figuras**

- 40 Figura 1: La ecuación para calcular el volumen de material que se separó físicamente.

Figura 2: Espectro de rayos X en polvo de la Forma 1 de crisaborol

Figura 3: Espectro de rayos X en polvo de las Formas 1 (negro), 2 (rojo) y 3 (azul) de crisaborol.

Figura 4: Espectro de rayos X en polvo del lote placebo del producto farmacéutico crisaborol superpuesto con la Forma 1.

## Descripción detallada de la invención

### I. Definiciones y abreviaturas

- 5 Como se usa en este documento, las formas singulares "un", "una" y "el, la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por ejemplo, la referencia a "un agente activo" incluye un único agente activo así como dos o más agentes activos diferentes en combinación. Debe entenderse que la presente enseñanza no se limita a las formas de dosificación específicas, vehículos o similares, divulgados en este documento y, como tales, pueden variar.
- 10 Las abreviaturas utilizadas en este documento generalmente tienen su significado convencional dentro de las técnicas química y biológica.

### II. Introducción

- La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas tópicas. Estas formulaciones pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones relacionadas con inflamación. En un aspecto, la formulación contiene un agente activo.
- 15 También se divulga una formulación que no contiene un agente activo. Estas formulaciones son útiles en el tratamiento y/o prevención de dermatitis atópica y/o psoriasis.

### Ila. Formulaciones farmacéuticas tópicas

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

- 20 a) 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o solvato del mismo;
- b) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;
- c) hidroxitolueno butilado;
- d) edetato cálcico disódico;
- e) mono y diglicéridos;
- 25 f) cera de parafina; y
- g) petrolato blanco.

En una realización ejemplar, todos los componentes de las formulaciones farmacéuticas son farmacéuticamente aceptables.

### II. a. i. Agente activo

- 30 El agente activo es crisaborol, también conocido como 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En una realización ejemplar, el agente activo está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente activo está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente activo está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente activo está presente en una concentración de aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 2,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente activo está presente en una concentración de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 2,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente activo está presente en una concentración de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 2,5 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente activo está presente en una concentración de aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 3,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente activo está presente en una concentración de aproximadamente 2,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente activo está presente en una concentración de 2,0 % (p/p).
- 35
- 40

- También se divulga un agente activo descrito en este documento, o una sal, hidrato o solvato del mismo, o una combinación de los mismos. También se divulga una combinación de crisaborol como un agente activo y un
- 45 segundo agente activo útil para el tratamiento de la dermatitis atópica o psoriasis. La combinación puede estar compuesta por una mezcla o co-formulación de los dos ingredientes activos. Alternativamente, la combinación puede empaquetarse en un dispensador en el que un agente activo está en una cámara y otro ingrediente activo está en una segunda cámara, pero al dispensar los dos agentes activos se administran simultáneamente juntos de manera que la administración de la combinación puede ocurrir en una aplicación. Alternativamente, los agentes

activos pueden administrarse individualmente con el otro agente activo, en el que el segundo agente activo puede administrarse bien sea por vía oral o tópica.

Ejemplos de segundos agentes activos que se contemplan en combinación con crisaborol incluyen, pero no se limitan a:

- 5 Corticosteroides tópicos tales como fluocinonida, desoximetasona, mometasona, triamcinolona, betametasona, alclometasona, desonida, hidrocortisona y mapracorat;  
Inhibidores tópicos de calcineurina tales como tacrolimus, pimecrolimus y ciclosporina;  
Formulaciones tópicas de inhibidores de PDE4 tales como apremilast, E-6005, OPA-15406, LEO 29102, DRM02 y Roflumilast;
- 10 Formulaciones tópicas de inhibidores de quinasa JAK tales como Tofacitinib, JTE-052, Baricitinib y Upadacitinib;  
Antiinflamatorios tópicos no esteroideos tales como WBI-1001 y MRX-6;  
Agentes tópicos ROR tales como GSK2981278;
- 15 Tratamientos inyectables anti-IL4, IL-31, IL-22, IL-33, IL-12, IL-23, IL-17, IgE, IL-4 tales como Dupilumab, Lebrikizumab, Nemolizumab, Tralokinumab, Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab, Secukinumab, Omazumilab, CIM-331;  
Análogos de la vitamina D tales como calcipotrieno;  
Derivados del ácido retinoico oral tales como alitretinoína;  
Agonistas selectivos del Receptor X de Hígado Oral (LXR) tales como VTP-38543;  
Antagonistas del receptor H4 oral tal como ZPL-389;
- 20 Antagonistas del receptor NK1 orales tales como Aprepitant y Tradipitant;  
Antagonistas del receptor CRTH2 orales tales como Fevipiprant y OC-459;  
Inhibidores de quimasa orales tales como SUN 13834;  
Inhibidores orales de GATA-3 tales como SB-011;  
Agonistas inversos de ROR orales tales como VTP-43742, ARN6039, TAK-828 y JTE-451;
- 25 Inhibidores de JAK orales; incluyendo inhibidores de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 tales como PF-04965842, PF-06651600 y PF-06700841;  
Agentes PDE orales tales como apremilast, roflumilast e ibudilast;  
Inhibidores orales de IRAK4 tales como PF-06650833;  
Inhibidores inyectables de aTNF tales como infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol;
- 30 Inhibidor inyectable de galectina-3 tal como GR-MD-02

En una realización ejemplar, la invención proporciona un agente activo descrito en este documento, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un agente activo descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un agente activo descrito en el presente documento, o un hidrato del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un agente activo descrito en este documento, o un solvato del mismo. En una realización ejemplar, la invención proporciona un agente activo descrito en este documento. En una realización ejemplar, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un agente activo descrito en este documento. En una realización ejemplar, la invención proporciona un hidrato de un agente activo descrito en este documento. En una realización ejemplar, la invención proporciona un solvato de un agente activo descrito en este documento.

## II. a. ii. Disolvente

La formulación farmacéutica tópica comprende el didisolvente propilenglicol. En una realización ejemplar, el didisolvente es propilenglicol USP. El didisolvente es butilenglicol, también se divulga.

El disolvente está presente en una concentración de aproximadamente 5,0 % (p/p) a aproximadamente 15,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el disolvente está presente en una concentración de aproximadamente 6,0 % (p/p) a

aproximadamente 10,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el disolvente está presente en una concentración de aproximadamente 6,5 % (p/p) a aproximadamente 11,5 % (p/p). En una realización ejemplar, el disolvente está presente en una concentración de aproximadamente 7,0 % (p/p) a aproximadamente 11,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el disolvente está presente en una concentración de aproximadamente 7,5 % (p/p) a aproximadamente 10,5 % (p/p). En una realización ejemplar, el disolvente está presente en una concentración de aproximadamente 7,5 % (p/p) a aproximadamente 9,5 % (p/p). En una realización ejemplar, el disolvente está presente en una concentración de aproximadamente 8,5 % (p/p) a aproximadamente 9,5 % (p/p). En una realización ejemplar, el disolvente está presente en una concentración de aproximadamente 8,0 % (p/p) a aproximadamente 10,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el disolvente está presente en una concentración de aproximadamente 9,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el disolvente está presente en una concentración de 9,0 % (p/p).

#### II. a. iii. Base

La formulación farmacéutica tópica comprende la base de ungüento petrolato blanco. En una realización ejemplar, la base del ungüento es petrolato blanco USP. En una realización ejemplar, la base del ungüento es gelatina de petrolato blanco o parafina blanda blanca.

La cantidad de base en las formulaciones farmacéuticas tópicas dependerá de las cantidades de los otros componentes. Puede añadirse más base para compensar cantidades más pequeñas de otros componentes en la formulación farmacéutica tópica deseada. En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración *quantum satis*, q.s. En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 65 % (p/p) a aproximadamente 90 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 65 % (p/p) a aproximadamente 85 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 67,955 % (p/p) a aproximadamente 89,8999 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 50 % (p/p) a aproximadamente 60 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 60 % (p/p) a aproximadamente 70 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 70 % (p/p) a aproximadamente 80 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 72 % (p/p) a aproximadamente 82 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 74 % (p/p) a aproximadamente 81 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 78 % (p/p) a aproximadamente 82 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 75 % (p/p) a aproximadamente 80 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 75 % (p/p) a aproximadamente 79 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 76 % (p/p) a aproximadamente 79 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 76 % (p/p) a aproximadamente 77 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 76,8 % (p/p) a aproximadamente 77 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 78 % (p/p) a aproximadamente 79 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 76,8 % (p/p) a aproximadamente 76,9 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 76,89 % (p/p) a aproximadamente 76,9 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 76,80 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 76,855 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 76,8965 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 76,8976 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 76,981 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 76,90 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 78,89 % (p/p) a aproximadamente 78,9 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 78,80 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 78,855 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 78,8965 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 78,8976 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 78,981 % (p/p). En una realización ejemplar, la base está presente en una concentración de aproximadamente 78,90 % (p/p).

#### II. a. iv. Antioxidante

La formulación farmacéutica tópica comprende además el antioxidante hidroxitolueno butilado. En una realización ejemplar, el antioxidante es hidroxitolueno butilado NF.

En una realización ejemplar, el antioxidante está presente en una concentración de aproximadamente 0,01 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p). En una realización ejemplar, el antioxidante está presente en una concentración de aproximadamente 0,01 % (p/p) a aproximadamente 0,5 % (p/p). En una realización ejemplar, el antioxidante está presente en una concentración de aproximadamente 0,05 % (p/p) a aproximadamente 0,5 % (p/p). En una realización ejemplar, el antioxidante está presente en una concentración de aproximadamente 0,05 % (p/p) a aproximadamente 0,4 % (p/p). En una realización ejemplar, el antioxidante está presente en una concentración de

aproximadamente 0,05 % (p/p) a aproximadamente 0,3 % (p/p). En una realización ejemplar, el antioxidante está presente en una concentración de aproximadamente 0,07 % (p/p) a aproximadamente 0,2 % (p/p). En una realización ejemplar, el antioxidante está presente en una concentración de aproximadamente 0,05 % (p/p) a aproximadamente 0,15 % (p/p). En una realización ejemplar, el antioxidante está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 % (p/p). En una realización ejemplar, el antioxidante está presente en una concentración de 0,1 % (p/p).

#### II. a. v. Estabilizador

La formulación farmacéutica tópica comprende además el estabilizador edetato cálcico disódico. En una realización ejemplar, el estabilizador es edetato cálcico disódico USP.

En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,000010 % (p/p) a aproximadamente 0,0450 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0450 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0400 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0350 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0300 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0250 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0200 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0150 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,00010 % (p/p) a aproximadamente 0,0100 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0090 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,000010 % (p/p) a aproximadamente 0,0100 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0100 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0020 % (p/p) a aproximadamente 0,0100 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0024 % (p/p) a aproximadamente 0,0100 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0024 % (p/p) a aproximadamente 0,0090 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0035 % (p/p) a aproximadamente 0,0100 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0035 % (p/p) a aproximadamente 0,0090 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0080 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0060 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0010 % (p/p) a aproximadamente 0,0050 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0020 % (p/p) a aproximadamente 0,0060 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0015 % (p/p) a aproximadamente 0,0045 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0025 % (p/p) a aproximadamente 0,0045 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0030 % (p/p) a aproximadamente 0,0040 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 0,0035 % (p/p). En una realización ejemplar, el estabilizador está presente en una concentración de 0,0035 % (p/p).

#### II. a. vi. Agente emulsionante

La formulación farmacéutica tópica comprende además un agente emulsionante en forma de una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende un monoglicérido y un diglicérido. En una realización ejemplar, el agente emulsionante es una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende un monoglicérido, un diglicérido y un triglicérido. En una realización ejemplar, el agente emulsionante es una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende un monoglicérido y un diglicérido, y en la que desde aproximadamente el 40 % (p/p) hasta aproximadamente el 55 % (p/p) de la mezcla de glicéridos es un monoglicérido. En una realización ejemplar, el agente emulsionante es una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende un monoglicérido, un diglicérido y un triglicérido, y en el que desde aproximadamente el 40 % (p/p) hasta aproximadamente el 55 % (p/p) de la mezcla de glicéridos es un monoglicérido. En una realización ejemplar, el agente emulsionante es una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos es mono y diglicérido NF.

En una realización ejemplar, el monoglicérido se selecciona del grupo que consiste en monoestearato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo, monooleato de glicerilo o combinaciones de los mismos. En una realización ejemplar, el monoglicérido es un éster de monoglicerilo de un ácido graso saturado o insaturado de cadena larga. En una realización ejemplar, el monoglicérido es un alfa-monoglicérido. En una realización ejemplar, el diglicérido es un éster de diglicerilo de un ácido graso saturado o insaturado de cadena larga.

En una realización ejemplar, la mezcla de glicéridos está presente en una concentración de aproximadamente 3,0 % (p/p) a aproximadamente 10,0 % (p/p). En una realización ejemplar, la mezcla de glicéridos está presente en una concentración de aproximadamente 5,0 % (p/p) a aproximadamente 10,0 % (p/p). En una realización ejemplar, la mezcla de glicéridos está presente en una concentración de aproximadamente 6,0 % (p/p) a aproximadamente 9,0 % (p/p). En una realización ejemplar, la mezcla de glicéridos está presente en una concentración de aproximadamente 5,0 % (p/p) a aproximadamente 8,0 % (p/p). En una realización ejemplar, la mezcla de glicéridos está presente en una concentración de aproximadamente 6,0 % (p/p) a aproximadamente 8,0 % (p/p). En una realización ejemplar, la mezcla de glicéridos está presente en una concentración de aproximadamente 6,5 % (p/p) a aproximadamente 7,5 % (p/p). En una realización ejemplar, la mezcla de glicéridos está presente en una concentración de aproximadamente 7,0 % (p/p). En una realización ejemplar, la mezcla de glicéridos está presente en una concentración de 7,0 % (p/p).

#### II. a. vii. Agente endurecedor

La formulación farmacéutica tópica comprende además el agente endurecedor cera de parafina. En una realización ejemplar, el agente endurecedor es cera de parafina NF.

En una realización ejemplar, el agente endurecedor está presente en una concentración de aproximadamente 2,0 % (p/p) a aproximadamente 6,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente endurecedor está presente en una concentración de aproximadamente 2,0 % (p/p) a aproximadamente 8,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente endurecedor está presente en una concentración de aproximadamente 3,0 % (p/p) a aproximadamente 5,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente endurecedor está presente en una concentración de aproximadamente 4,0 % (p/p) a aproximadamente 6,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente endurecedor está presente en una concentración de aproximadamente 4,0 % (p/p) a aproximadamente 5,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente endurecedor está presente en una concentración de aproximadamente 4,5 % (p/p) a aproximadamente 5,5 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente endurecedor está presente en una concentración de aproximadamente 5,0 % (p/p). En una realización ejemplar, el agente endurecedor está presente en una concentración de 5,0 % (p/p).

#### **Formulaciones farmacéuticas tópicas específicas divulgadas en este documento**

#### II. a. viii.

La formulación farmacéutica tópica comprende:

a) un agente activo que trata la dermatitis atópica y/o la psoriasis, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol; y

c) petrolato

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica comprende:

a) un agente activo que trata la dermatitis atópica y/o la psoriasis, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato;

d) un antioxidante;

e) un estabilizador;

f) un agente emulsionante; y

g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica comprende:

a) un agente activo que trata la dermatitis atópica y/o la psoriasis, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato;

- d) un antioxidante;
- e) un estabilizador;
- f) un agente emulsionante; y
- g) un agente endurecedor

5 en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

la formulación farmacéutica tópica consiste en:

a) un agente activo que trata la dermatitis atópica y/o la psoriasis, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

10 c) petrolato;

d) un antioxidante;

e) edetato cálcico disódico;

f) un agente emulsionante; y

g) un agente endurecedor.

15 La formulación farmacéutica tópica consiste en:

a) un agente activo que trata la dermatitis atópica y/o la psoriasis, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato;

20 d) un antioxidante;

e) de aproximadamente 0,0020 % (p/p) a aproximadamente 0,0040 % (p/p) de edetato cálcico disódico;

f) un agente emulsionante; y

g) un agente endurecedor.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

25 a) un agente activo que trata la dermatitis atópica y/o la psoriasis, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato;

d) un antioxidante;

30 e) un estabilizador;

f) una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos; y

g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

35 La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) un agente activo que trata la dermatitis atópica y/o la psoriasis, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato;



d) un antioxidante;

e) un estabilizador;

5 f) una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

10 a) un agente activo que trata la dermatitis atópica y/o la psoriasis, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato;

d) un antioxidante;

e) un estabilizador;

15 f) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

20 La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) un agente activo que trata la dermatitis atópica y/o la psoriasis, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato;

25 d) un antioxidante;

e) un estabilizador;

f) de aproximadamente 6 % (p/p) a aproximadamente 8 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

30 g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) un agente activo que trata la dermatitis atópica y/o la psoriasis, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

35 b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato;

d) un antioxidante;

e) edetato cálcico disódico;

40 f) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

- 5 a) un agente activo que trata la dermatitis atópica y/o la psoriasis, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;
- b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;
- c) petrolato;
- d) un antioxidante;
- e) de aproximadamente 0,0020 % (p/p) a aproximadamente 0,0040 % (p/p) de edetato cálcico disódico;
- 10 f) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y
- g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

15 La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

- a) 5-(4-cianofenoxi) 1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;
- b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;
- c) petrolato;
- 20 d) un antioxidante;
- e) un estabilizador;
- f) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y
- 25 g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

- a) 5-(4-cianofenoxi) 1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;
- 30 b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;
- c) petrolato;
- d) un antioxidante;
- e) edetato cálcico disódico;
- 35 f) de aproximadamente 6 % (p/p) a aproximadamente 8 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y
- g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

- 40 a) 5-(4-cianofenoxi) 1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato;

d) un antioxidante;

e) de aproximadamente 0,0020 % (p/p) a aproximadamente 0,0040 % (p/p) de edetato cálcico disódico;

5 f) de aproximadamente 6 % (p/p) a aproximadamente 8 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

10 La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) 5-(4-cianofenoxi) 1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato;

15 d) hidroxitolueno butilado;

e) edetato cálcico disódico;

f) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

20 g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) 5-(4-cianofenoxi) 1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

25 b) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato;

d) hidroxitolueno butilado;

e) edetato cálcico disódico;

30 f) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

g) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

35 a) aproximadamente 2 % (p/p) 5-(4-cianofenoxi) 1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

b) aproximadamente 9 % (p/p) de propilenglicol;

c) petrolato blanco;

d) aproximadamente 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado;

40 e) aproximadamente 0,0035 % (p/p) de edetato cálcico disódico;

f) aproximadamente 7 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

g) un agente endurecedor

5 en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

**Formulaciones farmacéuticas tópicas específicas de la invención**

En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica tópica consiste en:

a) 2 % (p/p) 5-(4-cianofenoxi) 1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;

10 b) 9 % (p/p) de propilenglicol;

c) 76,8965 % (p/p) de petrolato blanco;

d) 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado;

e) 0,0035 % (p/p) de edetato cálcico disódico;

15 f) 7 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

g) 5 % (p/p) de cera de parafina.

**Formulación farmacéutica tópica sin un agente activo divulgado en este documento.**

**II. a.ix.**

20 También se divulga una formulación farmacéutica tópica que no comprende un agente activo que sea útil en el tratamiento de afecciones relacionadas con inflamación. Estas formulaciones farmacéuticas tópicas que no contienen un agente activo también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias tales como dermatitis atópica y/o psoriasis. Esta formulación farmacéutica tópica no contiene uno o más de los agentes activos enumerados en este documento. La formulación farmacéutica tópica sin un agente activo comprende además hasta

25 aproximadamente un 0,5% (p/p) de agua. La formulación farmacéutica tópica sin un agente activo comprende además hasta aproximadamente un 0,1% (p/p) de agua. La formulación farmacéutica tópica sin un agente activo comprende además hasta aproximadamente un 0,01% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica sin un agente activo puede contener opcionalmente un didisolvente, una base, un antioxidante, un estabilizador, un agente emulsionante y un agente endurecedor. La identidad y las

30 concentraciones de cada uno de estos componentes en la formulación farmacéutica tópica sin un agente activo se pueden encontrar en las secciones II. a. yo.; II. a. ii.; II. a. iii.; II. a. iv.; II. a. v.; II. a. vi.; II. a. vii.; y II. a. viii. de este documento.

**Formulaciones farmacéuticas tópicas específicas sin un agente activo divulgadas en el presente documento**

**II. a.x.**

35 La formulación farmacéutica tópica comprende:

a) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato;

c) un antioxidante;

d) un estabilizador;

40 e) un agente emulsionante; y

f) un agente endurecedor,

en la que la formulación farmacéutica tópica no comprende un agente activo y en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica comprende:

- a) aproximadamente 5 % (p/p) de un didisolvente;
- b) aproximadamente 89,8999 % (p/p) de petrolato;
- c) aproximadamente 0,1 % (p/p) de un antioxidante;
- d) aproximadamente 0,0001 % (p/p) de un estabilizador;
- 5 e) aproximadamente 3 % (p/p) de un agente emulsionante; y
- f) aproximadamente 2 % (p/p) de un agente endurecedor,

en la que la formulación farmacéutica tópica no comprende un agente activo y en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica comprende:

- 10 a) aproximadamente 15 % (p/p) de un didisolvente;
- b) aproximadamente 67,955 % (p/p) de petrolato;
- c) aproximadamente 1 % (p/p) de un antioxidante;
- d) aproximadamente 0,0450 % (p/p) de un estabilizador;
- e) aproximadamente 10 % (p/p) de un agente emulsionante; y
- 15 f) aproximadamente 6 % (p/p) de un agente endurecedor,

en la que la formulación farmacéutica tópica no comprende un agente activo y en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica comprende:

- a) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de un didisolvente;
- 20 b) de aproximadamente 67,955 % (p/p) a aproximadamente 89,8999 % (p/p) de petrolato;
- c) de aproximadamente 0,1 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de un antioxidante;
- d) de aproximadamente 0,0001 % (p/p) a aproximadamente 0,0450 % (p/p) de un estabilizador;
- e) de aproximadamente 3 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de un agente emulsionante; y
- f) de aproximadamente 2 % (p/p) a aproximadamente 6 % (p/p) de un agente endurecedor,

- 25 en la que la formulación farmacéutica tópica no comprende un agente activo y en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica comprende:

- a) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;
- b) de aproximadamente 67,955 % (p/p) a aproximadamente 89,8999 % (p/p) de petrolato;
- 30 c) de aproximadamente 0,1 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado;
- d) de aproximadamente 0,0001 % (p/p) a aproximadamente 0,0450 % (p/p) of edetato cálcico disódico;
- e) de aproximadamente 3 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de una mezcla de glicéridos; y
- f) de aproximadamente 2 % (p/p) a aproximadamente 6 % (p/p) de cera de parafina,

- 35 en la que la formulación farmacéutica tópica no comprende un agente activo y en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica comprende:

- a) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;
- b) de aproximadamente 67,955 % (p/p) a aproximadamente 89,8999 % (p/p) de petrolato;

c) de aproximadamente 0,1 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado;

d) de aproximadamente 0,0001 % (p/p) a aproximadamente 0,0450 % (p/p) of edetato cálcico disódico;

5 e) de aproximadamente 3 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

f) de aproximadamente 2 % (p/p) a aproximadamente 6 % (p/p) de cera de parafina,

en la que la formulación farmacéutica tópica no comprende un agente activo y en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica comprende:

10 a) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato;

c) un antioxidante;

d) un estabilizador;

e) un agente emulsionante; y

15 f) un agente endurecedor,

en la que la formulación farmacéutica tópica no comprende un agente activo y en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica comprende:

a) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

20 b) petrolato;

c) un antioxidante;

d) edetato cálcico disódico;

e) un agente emulsionante; y

f) un agente endurecedor,

25 en la que la formulación farmacéutica tópica no comprende un agente activo y en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste en:

a) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato;

30 c) un antioxidante;

d) de aproximadamente 0,0020 % (p/p) a aproximadamente 0,0040 % (p/p) de edetato cálcico disódico;

e) un agente emulsionante; y

f) un agente endurecedor.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

35 a) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato;

c) un antioxidante;

d) un estabilizador;

e) una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos; y

f) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

5 La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato;

c) un antioxidante;

d) un estabilizador;

10 e) una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

f) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

15 La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato;

c) un antioxidante;

d) un estabilizador;

20 e) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

f) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

25 La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato;

c) un antioxidante;

d) un estabilizador;

30 e) de aproximadamente 6 % (p/p) a aproximadamente 8 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

f) un agente endurecedor

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

35 La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato;

c) un antioxidante;

d) edetato cálcico disódico;

e) de aproximadamente 6 % (p/p) a aproximadamente 8 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

f) un agente endurecedor

5 en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato;

c) un antioxidante;

10 d) de aproximadamente 0,0020 % (p/p) a aproximadamente 0,0040 % (p/p) de edetato cálcico disódico;

e) de aproximadamente 6 % (p/p) a aproximadamente 8 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

f) un agente endurecedor

15 en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato;

c) hidroxitolueno butilado;

20 d) edetato cálcico disódico;

e) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

f) un agente endurecedor

25 en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato;

c) hidroxitolueno butilado;

30 d) edetato cálcico disódico;

e) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

f) cera de parafina

35 en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

La formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en:

a) aproximadamente 9 % (p/p) de propilenglicol;

b) petrolato blanco;

c) aproximadamente 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado;

40 d) aproximadamente 0,0035 % (p/p) de edetato cálcico disódico;



e) aproximadamente 7 % (p/p) de una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

f) aproximadamente 5 % (p/p) de cera de parafina.

5 La formulación farmacéutica tópica consiste en:

a) 9 % (p/p) de propilenglicol;

b) 78,8965 % (p/p) de petrolato blanco;

c) 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado;

d) 0,0035 % (p/p) de edetato cálcico disódico;

10 e) 7 % (p/p) of una mezcla de glicéridos, en la que la mezcla de glicéridos comprende uno o más monoglicéridos y uno o más diglicéridos, en la que el uno o más monoglicéridos está en una concentración total de entre 40% y 55% de la mezcla de glicéridos; y

f) 5 % (p/p) de cera de parafina

en la que la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5% (p/p) de agua.

15 La información relativa a los excipientes de uso en las formulaciones farmacéuticas tópicas descritas en este documento, así como la elaboración de estas formulaciones farmacéuticas tópicas, se puede encontrar en este documento, así como en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Pharmaceutical Press (2011).

### III. Los procedimientos

20 En otro aspecto de la invención, se proporciona la formulación farmacéutica tópica con un agente activo, descrito en este documento, para su uso en el tratamiento de las afecciones descritas en este documento. En una realización ejemplar, el animal al que se le administra una formulación farmacéutica tópica descrita en este documento no necesita de otro modo tratamiento con la formulación farmacéutica tópica descrita en este documento. En una realización ejemplar, el animal al que se le administra una formulación farmacéutica tópica descrita en este documento está en necesidad de tratamiento con la formulación farmacéutica tópica descrita en este documento.

#### III.a. Citocina y/o quimiocina

También se divulga un procedimiento para disminuir la liberación de una citoquina y/o una quimioquina, comprendiendo el procedimiento poner en contacto una célula con un agente activo descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo. También se divulga un procedimiento para disminuir la liberación de una citoquina y/o una quimioquina, comprendiendo el procedimiento poner en  
30 contacto una célula con una formulación farmacéutica tópica con un agente activo descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo. También se divulga un procedimiento para disminuir la liberación de una citoquina y/o una quimioquina, comprendiendo el procedimiento poner en contacto una célula con una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo. Para cualquiera de los procedimientos proporcionados en el presente documento, se reduce la liberación de la citocina y/o quimiocina. Para cualquiera de los procedimientos descritos en este documento, se reduce la citoquina y/o quimioquina.

También se divulga un procedimiento para disminuir la liberación de una citoquina y/o una quimioquina de una célula, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la célula con un agente activo descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo. También se divulga que el agente activo entra en  
40 contacto con la célula mediante la administración de una formulación farmacéutica tópica descrita en el presente documento. También se divulga un procedimiento para disminuir la liberación de una citocina y/o una quimiocina de una célula, comprendiendo el procedimiento: poner en contacto la célula con una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo. También se divulga que la liberación de la citocina y/o quimiocina por la célula disminuye. También se  
45 divulga que la célula es una célula de la piel.

También se divulga un procedimiento para disminuir la liberación de una citoquina y/o una quimioquina de una célula, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la célula con una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en el presente documento. También se divulga que se reduce la liberación de la citocina y/o quimiocina por la célula de la piel. También se divulga que la célula es una célula de la piel.

50 También se divulga un procedimiento para disminuir la liberación de una citoquina y/o una quimioquina por una célula de la piel, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la célula de la piel con un agente activo

mediante la administración de una formulación farmacéutica tópica descrita en este documento. También se divulga que se reduce la liberación de la citocina y/o quimiocina por la célula de la piel.

5 También se divulga un procedimiento para disminuir la liberación de una citoquina y/o una quimioquina por una célula de la piel, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la célula de la piel con una formulación farmacéutica tópica descrita en el presente documento. También se divulga que se reduce la liberación de la citocina y/o quimiocina por la célula de la piel.

10 También se divulga un procedimiento para disminuir la liberación de una citoquina y/o una quimioquina por una célula de la piel, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la célula de la piel con una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en el presente documento. También se divulga que se reduce la liberación de la citocina y/o quimiocina por la célula de la piel.

La citocina y/o quimiocina se selecciona del grupo que consiste en TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-23 e IL-31. También se divulga que la citocina y/o quimiocina es TNF- $\alpha$ . También se divulga que la citocina y/o quimiocina es IL-23. También se divulga que la citocina y/o quimiocina es IL-2. También se divulga que la citoquina y/o quimioquina es IL-17.

15 Para cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, el agente activo o la formulación  
farmacéutica tópica está presente en una cantidad que disminuye la liberación de una citocina y/o quimiocina  
descrita en este documento en al menos aproximadamente un 5 a aproximadamente un 100 %, o al menos  
aproximadamente un 30 a un 100 %. aproximadamente 100 %, 40 a aproximadamente 100 %, o al menos  
aproximadamente 50 a aproximadamente 100 %, o al menos aproximadamente 60 a aproximadamente 100 %, o al  
20 menos aproximadamente 70 a aproximadamente 100 %, o al menos aproximadamente 80 a aproximadamente 100  
%, o al menos aproximadamente 90 a aproximadamente 100 %, o al menos aproximadamente 30 a  
aproximadamente 70 %, o al menos aproximadamente 40 a aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente  
45 a aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 55 a aproximadamente 75 %, o al menos de  
aproximadamente 75 a aproximadamente 98 %, o al menos de aproximadamente 55 a aproximadamente 99 %, o al  
25 menos de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % o al menos de aproximadamente 10 % a  
aproximadamente 25 %.

### III.b. Fosfodiesterasa

30 También se divulga un procedimiento para inhibir una fosfodiesterasa (PDE), comprendiendo el procedimiento poner en contacto la fosfodiesterasa con un agente activo descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo.

También se divulga un procedimiento para inhibir una fosfodiesterasa (PDE) en una célula, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la célula con una formulación farmacéutica tópica con un agente activo descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo. También se divulga un procedimiento para inhibir una fosfodiesterasa (PDE) en una célula, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la célula con una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo. También se divulga que la cantidad del agente activo es una cantidad terapéuticamente eficaz. También se divulga que la cantidad de formulación farmacéutica tópica con un agente activo es una cantidad terapéuticamente eficaz. También se divulga que la cantidad de formulación farmacéutica tópica sin un agente activo es una cantidad terapéuticamente eficaz. También se divulga que, para cualquiera de los procedimientos descritos en este documento, la célula es una célula de la piel. También se divulga que, para cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, se inhibe la fosfodiesterasa.

45 También se divulga que la fosfodiesterasa se selecciona del grupo que consiste en PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 y PDE11. También se divulga que la fosfodiesterasa es PDE4. También se divulga, la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D. También se divulga, la PDE4 es PDE4B. También se divulga que la fosfodiesterasa es PDE7.

También se divulga un procedimiento para inhibir una fosfodiesterasa4 (PDE4), pero sin inhibir significativamente al menos una PDE que se selecciona del grupo que consiste en PDE1, PDE2, PDE3, PDE5 y PDE6, que implica poner en contacto una célula con una formulación farmacéutica tópica descrita en este documento, proporcionando así dicha inhibición.

También se divulga, para cualquiera de los procedimientos descritos en este documento, el agente activo o la formulación farmacéutica tópica está presente en una cantidad que inhibe una fosfodiesterasa descrita en este documento en al menos aproximadamente un 5 a aproximadamente un 100 %, o al menos aproximadamente un 30 a aproximadamente un 100 %, 40 a aproximadamente 100 %, o al menos aproximadamente 50 a aproximadamente 100 %, o al menos aproximadamente 60 a aproximadamente 100 %, o al menos aproximadamente 70 a aproximadamente 100 %, o al menos aproximadamente 80 a aproximadamente 100 %, o al menos aproximadamente 90 a aproximadamente 100 %, o al menos aproximadamente 30 a aproximadamente 70 %, o al menos aproximadamente 40 a aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 45 a aproximadamente 80 %.

o al menos aproximadamente 55 a aproximadamente 75 %, o al menos aproximadamente 75 a aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 55 a aproximadamente 99 %, o al menos aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % o al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 %.

### III.c. Condiciones

- 5 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad en un animal, comprendiendo el procedimiento administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz y/o profilácticamente eficaz de una formulación farmacéutica tópica con un agente activo, descrito en el presente documento. También se divulga que la afección se trata y/o se previene. También se divulga que el animal necesita tratamiento y/o profilaxis del mismo. También se divulga que el animal no necesita de otro modo tratamiento y/o profilaxis del mismo. También se divulga que la afección es una afección de la piel. También se divulga que la condición es prurito.

- 10 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una afección en un animal, comprendiendo el procedimiento administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz y/o profilácticamente eficaz de una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrita en el presente documento. También se divulga que la afección se trata y/o se previene. También se divulga que el animal necesita tratamiento y/o profilaxis del mismo. También se divulga que la afección es una afección de la piel. También se divulga que la condición es prurito.

- 15 En otro aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención para su uso en el tratamiento de una afección relacionada con la inflamación en un animal. En una realización ejemplar, se trata y/o se previene la afección relacionada con la inflamación. En una realización ejemplar, el animal necesita tratamiento y/o profilaxis del mismo. En una realización ejemplar, el animal no necesita de otro modo tratamiento y/o profilaxis del mismo. En una realización ejemplar, la afección relacionada con la inflamación es una afección de la piel.

- 20 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una afección relacionada con la inflamación en un animal, comprendiendo el procedimiento administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz y/o profilácticamente eficaz de una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrita en el presente documento. También se divulga que se trata y/o se previene la afección relacionada con la inflamación. También se divulga que el animal está en necesidad de tratamiento y/o profilaxis del mismo.

- 25 En una realización ejemplar, la afección relacionada con la inflamación es la psoriasis. En una realización ejemplar, la afección relacionada con la inflamación es psoriasis en placas o psoriasis flexural (psoriasis inversa) o psoriasis guttata o psoriasis pustulosa o psoriasis ungueal o artritis psoriásica o psoriasis eritrodérmica. En una realización ejemplar, la afección relacionada con la inflamación es la psoriasis en placas. En una realización ejemplar, la afección relacionada con la inflamación es la psoriasis ungueal.

- 30 En una realización ejemplar, la afección relacionada con la inflamación es la dermatitis. En una realización ejemplar, la afección relacionada con la inflamación es dermatitis de contacto o dermatitis atópica o dermatitis numular o dermatitis seborreica o dermatitis por estasis. En una realización ejemplar, la afección relacionada con la inflamación es la dermatitis atópica. En una realización ejemplar, la afección relacionada con la inflamación es el eccema.

- 35 En una realización ejemplar, para cualquiera de los procedimientos descritos en este documento, el animal se selecciona del grupo que consiste en ser humano, ganado, ciervo, reno, cabra, abeja, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, cobaya, jerbo, conejo, gato, camello, yak, elefante, avestruz, nutria, pollo, pato, ganso, gallina de Guinea, paloma, cisne y pavo. En otra realización ejemplar, para cualquiera de los procedimientos descritos en este documento, el animal se selecciona del grupo que consiste en un ser humano, ganado, cabra, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, cobaya, jerbo, conejo, gato, pollo y pavo. En otra realización ejemplar, para cualquiera de los procedimientos descritos en este documento, el animal es un ser humano.

- 40 En otra realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención para su uso en la prevención de la psoriasis en un animal. En una realización ejemplar, se previene la psoriasis. También se divulga un procedimiento para prevenir la psoriasis mediante la administración de una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en el presente documento, a un animal. En otra realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención para su uso en el tratamiento de la psoriasis en un animal. En una realización ejemplar, se trata la psoriasis.

También se divulga, que el procedimiento implica el tratamiento de la psoriasis mediante la administración de una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en el presente documento, a un animal.

- 50 En otra realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención para su uso en la prevención de la psoriasis en placas en un animal. En una realización ejemplar, se previene la psoriasis en placas.

También se divulga que el procedimiento implica prevenir la psoriasis en placas mediante la administración de una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en el presente documento, a un animal.

En otra realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención para su uso en el tratamiento de la psoriasis en placas en un animal. En una realización ejemplar, se trata la psoriasis en placas. También se divulga que el procedimiento implica el tratamiento de la psoriasis en placas mediante la administración de una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en este documento, a un animal.

En otra realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención para su uso en la prevención de la psoriasis ungueal en un animal. En una realización ejemplar, se previene la psoriasis ungueal.

También se divulga que el procedimiento implica prevenir la psoriasis ungueal mediante la administración de una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en el presente documento, a un animal. En otra realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención para su uso en el tratamiento de la psoriasis ungueal mediante la administración de una formulación farmacéutica tópica con un agente activo, descrito en el presente documento, a un animal. En una realización ejemplar, se trata la psoriasis ungueal. También se divulga que, el procedimiento implica el tratamiento de la psoriasis ungueal mediante la administración de una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en el presente documento, a un animal.

En otra realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención para su uso en la prevención de la dermatitis atópica en un animal. En una realización ejemplar, se previene la dermatitis atópica.

También se divulga que el procedimiento implica prevenir la dermatitis atópica mediante la administración de una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en el presente documento, a un animal.

En otra realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención para su uso en el tratamiento de la dermatitis atópica en un animal. En una realización ejemplar, se trata la dermatitis atópica.

También se divulga, que el procedimiento implica el tratamiento de la dermatitis atópica mediante la administración de una formulación farmacéutica tópica sin un agente activo, descrito en el presente documento, a un animal. En una realización ejemplar, se trata la dermatitis atópica.

Las realizaciones ejemplares se resumen a continuación en el presente documento (en relación con las mismas, se apreciará que para cada formulación farmacéutica tópica que sigue, solo aquellas que comprenden:

- a) 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo;
- b) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;
- c) hidroxitolueno butilado;
- d) edetato cálcico disódico;
- e) mono y diglicéridos;
- f) cera de parafina; y
- g) petrolato blanco;

son Realizaciones Ejemplares de la invención).

En una realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica que comprende: a) un agente activo que trata una afección relacionada con la inflamación, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo; b) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol; y c) petrolato.

En una realización ejemplar, de acuerdo con el párrafo anterior, la formulación comprende no más de aproximadamente 0,5 % (p/p) de agua.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad del propilenglicol es de aproximadamente 7 % (p/p) a aproximadamente 11 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad del propilenglicol es de aproximadamente 6 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p). En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad del propilenglicol es de aproximadamente 8 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad del propilenglicol es aproximadamente 9 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad del propilenglicol es 9 % (p/p).

- 5 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el propilenglicol es propilenglicol USP.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la formulación farmacéutica tópica comprende además un agente emulsionante.

- 10 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en la que el agente emulsionante es una mezcla de glicéridos.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en la que el agente emulsionante es una mezcla de glicéridos, y la mezcla de glicéridos comprende un monoglicérido y un diglicérido.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de la mezcla de glicéridos es de aproximadamente 3 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p).

- 15 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de la mezcla de glicéridos es de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 8 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de la mezcla de glicéridos es de aproximadamente 6 % (p/p) a aproximadamente 8 % (p/p).

- 20 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de la mezcla de glicéridos es aproximadamente 7 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de mezcla de glicéridos es del 7 % (p/p). En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la mezcla de glicéridos es Mono y Di-glicérido NF.

- 25 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, de aproximadamente el 40 % (p/p) a aproximadamente el 55 % (p/p) de la mezcla de glicéridos es un monoglicérido.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la formulación farmacéutica tópica comprende además un estabilizador. En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el estabilizador es ácido etilendiaminotetraacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, que comprende además una sal de sodio o una sal de potasio o una sal de calcio, o una mezcla de las mismas, de ácido etilendiaminotetraacético. En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, comprendiendo además una sal de sodio o una sal de calcio, o una mezcla de las mismas, de ácido etilendiaminotetraacético.

- 30 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, comprendiendo además edetato cálcico disódico.

- 35 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, comprendiendo además edetato cálcico disódico USP.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de ácido etilendiaminotetraacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 0,0001 % (p/p) a aproximadamente 0,01 % (p/p). En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de ácido etilendiaminotetraacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 0,001 % (p/p) a aproximadamente 0,01 % (p/p).

- 40 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de ácido etilendiaminotetraacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 0,001 % (p/p) a aproximadamente 0,005 % (p/p).

- 45 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de ácido etilendiaminotetraacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 0,0025 % (p/p) a aproximadamente 0,0045 % (p/p).

- 50 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de ácido etilendiaminotetraacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 0,0035 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de ácido etilendiaminotetraacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es 0,0035 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de edetato cálcico disódico USP es 0,0035 % (p/p).

- 5 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, comprendiendo además un antioxidante.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxi-2,1-benzoxaborol, 4-hidroximetil-2,6-di-tert-butilfenol, ácido eritórlico, goma de guayaco, galato de propilo, ácido tiodipropiónico, tiodipropionato de dilaurilo, tert-butilhidroquinona y tocoferoles tales como vitamina E y similares, incluyendo sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el antioxidante es hidroxitolueno butilado.

- 15 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de antioxidante es de aproximadamente 0,01 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de antioxidante es de aproximadamente 0,05 % (p/p) a aproximadamente 0,5 % (p/p).

- 20 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de antioxidante es aproximadamente 0,1 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de antioxidante es 0,1 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el antioxidante es hidroxitolueno butilado.

- 25 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el antioxidante es hidroxitolueno butilado NF.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, comprendiendo además un agente endurecedor.

- 30 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad del agente endurecedor es de aproximadamente 2 % (p/p) a aproximadamente 8 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de agente endurecedor es de aproximadamente 4 % (p/p) a aproximadamente 6 % (p/p). En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de agente endurecedor es aproximadamente 5 % (p/p).

- 35 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de agente endurecedor es del 5 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el agente endurecedor se selecciona del grupo que consiste en cera de abejas, cera de parafina, cera y cera de espermaceti.

- 40 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el agente endurecedor es cera de parafina.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el agente endurecedor es cera de parafina NF.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el agente endurecedor es cera de parafina NF al 5 % (p/p).

- 45 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el agente activo es 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol. En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de agente activo es de aproximadamente 0,1 % (p/p) a aproximadamente 2,0 % (p/p).

- 50 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol es de aproximadamente 0,1 % (p/p) hasta aproximadamente el 2,0 % (p/p).

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la cantidad de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol es 2,0 % (p/p).

5 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el resto de la formulación es petrolato. En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el resto de la formulación es Petrolato Blanco.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el resto de la formulación es Petrolato Blanco USP.

10 En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica tópica consiste en: a) 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol; b) propilenglicol; c) hidroxitolueno butilado; d) edetato cálcico disódico; e) mono y diglicéridos; f) cera de parafina; y g) petrolato blanco.

En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en: a) 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol; b) propilenglicol; c) hidroxitolueno butilado; d) edetato cálcico disódico; e) mono y diglicéridos; f) cera de parafina; y g) petrolato blanco.

15 En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica tópica comprende: a) 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol; b) propilenglicol; c) hidroxitolueno butilado; d) edetato cálcico disódico; e) mono y diglicéridos; f) cera de parafina; y g) petrolato blanco.

20 En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica tópica consiste en: a) 2 % (p/p) de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol; b) 9 % (p/p) de propilenglicol; c) 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado; d) 0,0035 % (p/p) de edetato cálcico disódico; e) 7 % (p/p) de mono y diglicéridos; f) cera de parafina al 5 % (p/p); y g) 76,8965 % (p/p) de petrolato blanco.

En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en: a) 2 % (p/p) de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol; b) 9 % (p/p) de propilenglicol; c) 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado; d) 0,0035 % (p/p) de edetato cálcico disódico; e) 7 % (p/p) de mono y diglicéridos, en la que entre el 40 % y el 55 % es el monoglicérido; f) cera de parafina al 5 % (p/p); y g) 76,8965 % (p/p) de petrolato blanco.

25 En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica tópica consiste esencialmente en: a) aproximadamente 2 % (p/p) de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol; b) aproximadamente 9 % (p/p) de propilenglicol; c) aproximadamente 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado; d) aproximadamente 0,0035 % (p/p) de edetato cálcico disódico; e) aproximadamente 7 % (p/p) de mono y diglicéridos, en la que entre el 40 % y el 55 % es el monoglicérido; f) aproximadamente 5 % (p/p) de cera de parafina; y g) aproximadamente 76,8965 % (p/p) de petrolato blanco.

30 En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica tópica consiste en: a) aproximadamente 2 % (p/p) de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol; b) aproximadamente 9 % (p/p) de propilenglicol; c) aproximadamente 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado; d) aproximadamente 0,0035 % (p/p) de edetato cálcico disódico; e) aproximadamente 7 % (p/p) de mono y diglicéridos, en la que entre el 40 % y el 55 % es el monoglicérido; f) aproximadamente 5 % (p/p) de cera de parafina; y g) aproximadamente 76,8965 % (p/p) de petrolato blanco.

En una realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores para su uso en el tratamiento de una afección relacionada con la inflamación en un animal.

40 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos del procedimiento anteriores, la afección relacionada con la inflamación es la psoriasis.

En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos del procedimiento anteriores, la afección relacionada con la inflamación es la dermatitis atópica.

45 En una realización ejemplar, de acuerdo con cualquiera de los párrafos del procedimiento anteriores, el animal es un ser humano.

En una realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores para su uso en el tratamiento de la dermatitis atópica en un ser humano.

50 En una realización ejemplar, la invención proporciona una formulación farmacéutica tópica de la invención de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores para uso en el tratamiento de la psoriasis en un ser humano.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los Ejemplos que siguen. Los Ejemplos no pretenden definir o limitar el alcance de la invención.

## Parte experimental

### Estudios polimórficos

Las diferentes formas sólidas cristalinas del mismo compuesto a menudo poseen diferentes propiedades de estado sólido, tales como punto de fusión, solubilidad, tasa de disolución, higroscopicidad, flujo del polvo, propiedades mecánicas, estabilidad química y estabilidad física. Estas propiedades de estado sólido pueden ofrecer ventajas en las operaciones unitarias de filtración, secado y fabricación de formas de dosificación. Por tanto, una vez que se han identificado diferentes formas sólidas cristalinas del mismo compuesto, se puede determinar la forma sólida cristalina óptima bajo cualquier conjunto dado de condiciones de procesamiento y fabricación, así como las diferentes propiedades en estado sólido de cada forma sólida cristalina.

Los polimorfos de una molécula se pueden obtener mediante un número de procedimientos conocidos en la técnica. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, recristalización de la masa fundida, enfriamiento de la masa fundida, recristalización del disolvente, desolvatación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor y sublimación. Los polimorfos se pueden detectar, identificar, clasificar y caracterizar utilizando técnicas bien conocidas tales como, pero no limitadas a, calorimetría de barrido diferencial (DSC), termogravimetría (TGA), difracción de rayos X en polvo (XRPD), difracción de rayos X monocristalino, resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN), espectroscopía infrarroja (IR), espectroscopía Raman y microscopía óptica en etapa caliente.

Durante el desarrollo del proceso de fabricación de la sustancia fármaco crisaborol, se realizaron intentos para identificar los polimorfos del crisaborol. Se exploraron varios sistemas de disolventes que involucraban disolventes prácticos polares como el agua, disolventes apróticos polares como el dimetoxietano y disolventes no polares tales como los heptanos. Estos estudios dieron como resultado la identificación de tres polimorfos de sustancia fármaco crisaborol que se diferenciaron por difracción de rayos X en polvo. La Forma 2 fue la forma utilizada en los estudios clínicos hasta la Fase 2. La Forma 1 se identificó como la forma comercial y se utilizó en los estudios de Fase 3.

Existe una serie de procedimientos analíticos que puede utilizar un experto en la técnica de la química del estado sólido para analizar formas sólidas. El término "analizar", como se usa en el presente documento, significa obtener información sobre la estructura en estado sólido de las formas sólidas. Por ejemplo, la difracción de rayos X en polvo es una técnica adecuada para diferenciar formas sólidas amorfas de formas sólidas cristalinas y para caracterizar e identificar formas sólidas cristalinas de un compuesto. La difracción de rayos X en polvo también es adecuada para cuantificar la cantidad de una forma (o formas) sólida cristalina en una mezcla. En la difracción de rayos X en polvo, los rayos X se dirigen sobre un cristal y la intensidad de los rayos X difractados se mide en función del doble del ángulo entre la fuente de rayos X y el haz difractado por la muestra. La intensidad de estos rayos X difractados se puede representar en un gráfico como picos con el eje x siendo el doble del ángulo (esto se conoce como el ángulo "2 $\theta$ ") entre la fuente de rayos X y los rayos X difractados y con el eje y siendo la intensidad de los rayos X difractados. Este gráfico se llama patrón de difracción en polvo de rayos X o patrón en polvo. Las diferentes formas sólidas cristalinas exhiben diferentes patrones en polvo porque la ubicación de los picos en el eje x es una propiedad de la estructura en estado sólido del cristal.

Tales patrones en polvo, o porciones de los mismos, se pueden usar como huella dactilar de identificación para una forma sólida cristalina. Por lo tanto, se podría tomar un patrón en polvo de una muestra desconocida y comparar ese patrón en polvo con un patrón en polvo de referencia. Una coincidencia positiva significaría que la muestra desconocida tiene la misma forma sólida cristalina que la de referencia. También se podría analizar una muestra desconocida que contiene una mezcla de formas sólidas agregando y restando patrones en polvo de compuestos conocidos.

Cuando se seleccionan picos en un patrón en polvo para caracterizar una forma sólida cristalina o cuando se usa un patrón en polvo de referencia para identificar una forma, se identifica un pico o colección de picos en una forma que no están presentes en las otras formas sólidas.

El término "caracterizar" como se usa en este documento significa seleccionar un conjunto apropiado de datos capaz de distinguir una forma sólida de otra. Ese conjunto de datos en la difracción de rayos X en polvo es la posición de uno o más picos. Se dice que seleccionar qué picos de difracción de rayos X en polvo definen una forma particular que caracteriza esa forma.

El término "identificar" como se usa en este documento significa tomar una selección de datos característicos para una forma sólida y usar esos datos para determinar si esa forma está presente en una muestra. En la difracción de rayos X en polvo, esos datos son las posiciones en el eje X de uno o más picos que caracterizan la forma en cuestión, como se discutió anteriormente. Por ejemplo, una vez que se determina que un número selecto de picos de difracción de rayos X caracterizan una forma sólida particular, se pueden usar esos picos para determinar si esa forma está presente en una muestra.

Al caracterizar y/o identificar formas sólidas cristalinas del mismo compuesto químico con difracción de rayos X en polvo, a menudo no es necesario utilizar todo el patrón en polvo. A menudo se puede utilizar un subconjunto más



pequeño del patrón en polvo completo para realizar la caracterización y/o identificación. Seleccionando una colección de picos que diferencian la forma sólida cristalina de otras formas sólidas cristalinas del compuesto, se puede confiar en esos picos tanto para caracterizar la forma como para identificar la forma en, por ejemplo, una mezcla desconocida. Se pueden agregar datos adicionales, tales como de otra técnica analítica o picos adicionales del patrón en polvo, para caracterizar y/o identificar la forma, por ejemplo, se deben identificar polimorfos adicionales más adelante.

Debido a las diferencias en los instrumentos, las muestras y la preparación de las muestras, los valores pico a veces se informan con el modificador "aproximadamente" delante de los valores pico. Esta es una práctica común en las técnicas de la química en estado sólido debido a la variación inherente a los valores máximos. Una precisión típica del valor del eje  $x$   $2\theta$  de un pico en un patrón en polvo es del orden de más o menos  $0,2^\circ 2\theta$ . Por tanto, un pico de difracción en polvo que aparece en "aproximadamente  $9,2^\circ 2\theta$ " significa que el pico podría estar entre  $9,0^\circ 2\theta$  y  $9,4^\circ 2\theta$  cuando se mide en la mayoría de los difractómetros de rayos X en la mayoría de las condiciones. La variabilidad en la intensidad pico es el resultado de cómo se orientan los cristales individuales en el recipiente de la muestra con respecto a la fuente de rayos X externa (conocida como "orientación preferida"). Este efecto de orientación no proporciona información estructural sobre el cristal. La difracción de rayos X en polvo es solo una de las varias técnicas analíticas que se pueden utilizar para caracterizar y/o identificar formas sólidas cristalinas. Se pueden usar técnicas espectroscópicas tales como Raman (incluido Raman microscópico), espectroscopias infrarrojas y de RMN en estado sólido para caracterizar y/o identificar formas sólidas cristalinas. Estas técnicas también se pueden usar para cuantificar la cantidad de una o más formas sólidas cristalinas en una mezcla y los valores de los picos también se pueden informar con el modificador "aproximadamente" delante de los valores pico. Una variabilidad típica para un valor pico asociado con una medición FT-Raman y FT-Infrarrojo es del orden de más o menos  $2 \text{ cm}^{-1}$ . Una variabilidad típica para un valor pico asociado con un desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  es del orden de más o menos  $0,2 \text{ ppm}$  para material cristalino. Una variabilidad típica para un valor asociado con una temperatura de inicio de calorimetría de barrido diferencial es del orden de más o menos  $5^\circ\text{C}$ .

El término "temperatura ambiente" como se usa en este documento se refiere al intervalo de temperatura de  $20^\circ\text{C}$  a  $23^\circ\text{C}$ .

#### 1. Procedimiento del instrumento (exploración de productos farmacéuticos y API)

El análisis de difracción de rayos X en polvo se realizó utilizando un difractómetro Bruker AXS D8 ADVANCE equipado con una fuente de radiación de Cu ( $K\alpha$  promedio). El sistema está equipado con unas ranuras de Soller axiales de 2,5 en el lado primario. El lado secundario utiliza ranuras de Soller axiales de 2,5 y ranuras motorizadas. La radiación difractada fue detectada mediante un detector Lynx Eye XE. El voltaje y el amperaje del tubo de rayos X se establecieron en 40 kV y 40 mA respectivamente. Los datos se recolectaron en el goniómetro Theta-Theta a la longitud de onda Cu de 3,0 a 40,0 grados 2-Theta utilizando un tamaño de paso de 0,037 grados y un tiempo de paso de 1920 segundos. Las muestras se prepararon colocándolas en un soporte de fondo bajo y se rotaron durante la recolección. Los datos se recopilaron utilizando el software Bruker DIFFRAC Plus (versión 9.0.0.2) y el análisis se realizó con el software EVA diffract plus.

El archivo de datos de PXRD no se procesó antes de la búsqueda de picos. Utilizando el algoritmo de búsqueda de picos en el software EVA, se utilizaron picos seleccionados con un valor de umbral de 1 y un valor de ancho de 0,3 para realizar asignaciones de picos preliminares. El resultado de las asignaciones automatizadas se verificó visualmente para asegurar su validez y los ajustes se realizaron manualmente si era necesario. Generalmente se seleccionaron picos con una intensidad relativa de  $\geq 2\%$ . No se seleccionaron los picos que no se resolvieron o que eran compatibles con el ruido. Un error típico asociado con la posición del pico de PXRD indicado en USP hasta  $\pm 0,2^\circ 2\text{-Theta}$  (USP-941). El ajuste de pico asociado con las Formas 1, 2 y 3 se enumeran en las Tablas 1-3; La Tabla 4 enumera los picos de la Forma 1 que se pueden distinguir del producto fármaco placebo. Por ejemplo, los picos 6,0, 12,1, 14,1 y 15,4 están asociados con crisaborol. En particular, los picos 6,0 y 15,4 son picos asociados preferidos.

Tabla 1: Lista de picos de PXRD para la Forma 1API. Las posiciones de los picos con asterisco representan picos característicos.

| Ángulo | Intensidad Rel. |
|--------|-----------------|
| 6,1*   | 100             |
| 12,2   | 14              |
| 14,2   | 9               |
| 15,4*  | 31              |
| 16,1   | 6               |
| 17,7   | 2               |
| 18,2   | 46              |

| Ángulo | Intensidad Rel. |
|--------|-----------------|
| 21,5   | 11              |
| 23,1   | 5               |
| 24,3   | 8               |
| 24,9   | 12              |
| 26,2   | 61              |
| 26,5   | 7               |
| 28,5   | 12              |
| 29,1   | 3               |
| 31,6   | 7               |
| 31,4   | 17              |
| 31,7   | 7               |
| 32,8   | 2               |
| 33,8   | 3               |
| 37,0   | 2               |

Tabla 2: Lista de picos de XRD para la Forma 2 API

| Ángulo 2Theta° | % de Intensidad Relativa |
|----------------|--------------------------|
| 7,1            | 6                        |
| 12,3           | 12                       |
| 14,3           | 18                       |
| 14,9           | 4                        |
| 15,5           | 2                        |
| 16,4           | 13                       |
| 16,7           | 75                       |
| 17,7           | 43                       |
| 17,9           | 7                        |
| 18,4           | 10                       |
| 20,0           | 8                        |
| 20,9           | 100                      |
| 21,4           | 29                       |
| 21,8           | 36                       |
| 22,2           | 5                        |
| 22,7           | 59                       |
| 23,2           | 30                       |
| 23,5           | 8                        |
| 24,2           | 4                        |
| 24,9           | 31                       |
| 24,9           | 26                       |
| 26,1           | 11                       |
| 26,4           | 7                        |
| 26,5           | 7                        |
| 27,1           | 8                        |

| <b>Ángulo 2Theta°</b> | <b>% de Intensidad Relativa</b> |
|-----------------------|---------------------------------|
| 27,5                  | 9                               |
| 27,8                  | 15                              |
| 28,0                  | 32                              |
| 28,8                  | 6                               |
| 29,1                  | 3                               |
| 30,1                  | 10                              |
| 31,0                  | 3                               |
| 31,5                  | 5                               |
| 32,1                  | 3                               |
| 33,7                  | 3                               |
| 34,4                  | 2                               |
| 34,9                  | 5                               |
| 37,4                  | 7                               |
| 38,9                  | 2                               |
| 39,9                  | 2                               |
| 43,1                  | 4                               |
| 45,6                  | 2                               |
| 46,5                  | 3                               |

Tabla 3: Lista de picos de XRD para la Forma 3 API de crisaborol.

| <b>Ángulo 2-Theta°</b> | <b>% de Intensidad Rel.</b> |
|------------------------|-----------------------------|
| 13,8                   | 2                           |
| 14,3                   | 2                           |
| 15,8                   | 5                           |
| 16,4                   | 6                           |
| 16,6                   | 13                          |
| 16,7                   | 13                          |
| 16,8                   | 7                           |
| 17,7                   | 8                           |
| 18,4                   | 9                           |
| 18,4                   | 8                           |
| 18,8                   | 15                          |
| 19,7                   | 12                          |
| 20,8                   | 100                         |
| 21,4                   | 13                          |
| 21,9                   | 9                           |
| 22,7                   | 16                          |
| 23,2                   | 4                           |
| 23,5                   | 4                           |
| 23,9                   | 17                          |
| 24,9                   | 4                           |
| 26,4                   | 3                           |
| 26,2                   | 8                           |
| 26,5                   | 3                           |

| Ángulo 2-Theta° | % de Intensidad Rel. |
|-----------------|----------------------|
| 27,1            | 3                    |
| 27,6            | 6                    |
| 27,9            | 33                   |
| 28,8            | 5                    |
| 29,1            | 3                    |
| 31,4            | 6                    |
| 32,3            | 2                    |
| 34,9            | 2                    |
| 37,3            | 6                    |

Tabla 4: Lista de picos de XRD para el producto fármaco Crisaborol Forma 1.

| Ángulo 2-Theta° | % de Intensidad Relativa |
|-----------------|--------------------------|
| 6,0             | 89                       |
| 12,1            | 11                       |
| 14,1            | 33                       |
| 15,4            | 100                      |
| 16,0            | 17                       |
| 17,7            | 6                        |
| 18,2            | 40                       |
| 18,6            | 2                        |
| 21,5            | 33                       |
| 23,1            | 6                        |
| 24,9            | 37                       |
| 26,2            | 87                       |
| 26,5            | 14                       |
| 27,6            | 2                        |
| 28,5            | 33                       |
| 28,5            | 27                       |
| 29,1            | 7                        |
| 31,0            | 6                        |
| 31,4            | 11                       |
| 31,7            | 9                        |
| 31,8            | 8                        |
| 32,8            | 3                        |
| 33,8            | 7                        |
| 37,1            | 3                        |
| 39,3            | 2                        |

## 2. Procedimiento para producir la Forma 1

- 5 El crisaborol se disolvió en ácido acético (~ 3,5 vol.) A 70 °C seguido de la adición de aproximadamente 0,75 vol. de agua. La mezcla se enfrió hasta ~ 61 °C (intervalo: entre 58 °C y 63 °C), se sembró con crisaborol (1 % de siembra ± 1 %) y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se

enfrió hasta 50 °C ( $\pm 3$  °C) durante un período de 45 a 60 minutos y se monitorizó mediante espectroscopía Raman hasta que se alcanzó el punto final apropiado. Después, la mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta 20 °C ( $\pm 5$  °C) durante 3 a 5 horas (objetivo: 4 horas) y se monitorizó mediante espectroscopía Raman hasta que se alcanzó el punto final apropiado. Los sólidos se filtraron y lavaron con 3 x 2 volúmenes de agua y se secaron a 45 °C ( $\pm 10$  °C). Véase la Tabla 1 y la Figura 2: Espectro de PXRD de la Forma 1 y Figura 4: PXRD del lote de placebo de producto fármaco crisaborol superpuesto con la Forma 1.

### 3. Procedimiento para producir la Forma 2

El crisaborol se disolvió en acetonitrilo a 70 °C y se añadieron aproximadamente 2 volúmenes de agua a la solución, proporcionando la precipitación inmediata de la Forma 2. Véase la Tabla 2 y la Figura 3: Espectro PXRD de las Formas 1, 2 y 3.

### 4. Procedimiento para producir la Forma 3

La Forma 3 polimórfica solo se encontró típicamente durante el cribado de polimorfos utilizando estudios de evaporación rápida de didisolventes tales como acetato de etilo, metiletilcetona y metil tert-butiléter. Se disolvió aproximadamente 1 g de Crisaborol en acetonitrilo a 75 °C, seguido de filtración. Se añadió agua al filtrado como antididisolvente a 75 °C. La mezcla resultante fue una solución transparente y se sembró con aproximadamente 2 mg de cristales de siembra de la Forma III. Después, las mezclas se enfriaron hasta temperatura ambiente a 20 °C/h y se agitaron durante la noche. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con aproximadamente 2 ml de agua. Los sólidos se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 20 horas, que luego se analizaron mediante XRPD para confirmar la formación de la Forma III. Véase la Figura 2: Espectro PXRD de las Formas 1, 2 y 3.

### Selección de didisolvente

Uno de los aspectos clave que se encontraron al reformular el crisaborol fue que el agente activo se disolviera completamente en su didisolvente. Se utilizó un criterio de selección de más del 10 % p/p de solubilidad de crisaborol para seleccionar didisolventes capaces de portar al menos 1 % de crisaborol en una formulación de producto fármaco final, asumiendo que el producto fármaco contenía 10 % de didisolvente. Se evaluó la solubilidad del crisaborol en diez didisolventes para identificar aquellos con una solubilidad del crisaborol superior al 10 % p/p mediante evaluación visual. Posteriormente, se verificó mediante HPLC la solubilidad en equilibrio de los mejores didisolventes. Véase la **Tabla 5**.

**Tabla 5: Estudios de solubilidad de la Forma II de Crisaborol**

| Disolvente                      | Solubilidad visual <sup>a</sup> (% p/p) | Solubilidad por HPLC <sup>b</sup> (mg/ml) |
|---------------------------------|---|---|
| Transcutol® P, NF               | 28,6 %                                  | 21,2                                      |
| Hexilenglicol, NF               | 25,9 %                                  | 356                                       |
| Propilenglicol, USP             | 24,0 %                                  | 274                                       |
| Polietilenglicol (PEG) 400, USP | 15,0 %                                  | 164                                       |
| Carbonato de propileno, NF      | 9,9 %                                   | 96  |
| Adipato de diisopropilo         | 7,7 %                                   | --  |
| Alcohol oleílico, NF            | 2,3 %                                   | 33  |
| Hidroxiestearato de etilhexilo  | 1,6 %                                   | 21  |
| Miristato de isopropilo, NF     | 0,6 %                                   | --  |
| Ácido oleico, NF                | <0,1 %                                  | --  |

--No probado

a. Polimorfo de crisaborol Forma 2

b. Transcutol P es equivalente al éter monoetilico de dietilenglicol

Los didisolventes que cumplieron con el requisito de solubilidad superior al 10 % p/p también se evaluaron para determinar la compatibilidad con crisaborol mediante la evaluación de la formación de degradantes en soluciones de crisaborol al 80 % de saturación después del almacenamiento a 50 °C y 40 °C/75 % HR durante siete días.

Las soluciones de crisaborol de tres de los siete didisolventes evaluados (propilenglicol, carbonato de propileno y PEG400) exhibieron dos degradantes principales, incluida la impureza 1. De estos tres, las soluciones de propilenglicol tuvieron la menor degradación general y la mayor solubilidad de crisaborol. Las soluciones de crisaborol de los cuatro didisolventes restantes exhibieron todas un degradante adicional y, por lo tanto, se excluyeron del desarrollo. (Véase **Tabla 6**)

**Tabla 6: Compatibilidad de Crisarborol con Diversos Solventes**

| Disolvente                    | Condición           | Degradante (% de Área Pico) |            |            |       |
|-------------------------------|---------------------|-----------------------------|------------|------------|-------|
|                               |                     | Impureza 2                  | Impureza 1 | Impureza 3 | Total |
| Propilenglicol, USP           | T <sub>0</sub>      | —                           | —          | —          | —     |
|                               | 7 días, 40°C/75% HR | 0,0                         | 0,0        | —          | 0,15  |
|                               | 7 días, 50°C        | 0,1                         | 0,1        | —          | 0,26  |
| Carbonato de propileno, NF    | T <sub>0</sub>      | —                           | —          | —          | —     |
|                               | 7 días, 40°C/75% HR | —                           | 1,3        | —          | 1,37  |
|                               | 7 días, 50°C        | 0,0                         | 2,0        | —          | 2,08  |
| PEG 400, USP                  | T <sub>0</sub>      | 0,2                         | —          | —          | 0,27  |
|                               | 7 días, 40°C/75% HR | 0,7                         | 0,0        | —          | 0,82  |
|                               | 7 días, 50°C        | 0,9                         | 0,1        | —          | 1,09  |
| Hexilenglicol, NF             | T <sub>0</sub>      | —                           | —          | —          | —     |
|                               | 7 días, 40°C/75% HR | 0,1                         | 0,0        | 0,1        | 0,30  |
|                               | 7 días, 50°C        | 0,2                         | 0,1        | 0,3        | 0,74  |
| Transcutol P, NF <sup>a</sup> | T <sub>0</sub>      | 0,1                         | —          | —          | 0,12  |
|                               | 7 días, 40°C/75% HR | 0,2                         | —          | —          | 0,22  |
|                               | 7 días, 50°C        | 0,2                         | 0,0        | 0,1        | 0,47  |
| Alcohol oleílico, NF          | T <sub>0</sub>      | 0,4                         | —          | 0,0        | 0,53  |
|                               | 7 días, 40°C/75% HR | 5,9                         | —          | 0,1        | 6,02  |
|                               | 7 días, 50°C        | 9,1                         | 0,10       | 0,2        | 9,48  |
| Etilhexilo                    | T <sub>0</sub>      | 0,1                         | —          | 7,8        | 7,97  |
|                               | 7 días, 40°C/75% HR | 0,2                         | —          | 11,        | 11,78 |
|                               | 7 días, 50°C        | 0,4                         | —          | 13,        | 13,81 |

RRT, tiempo de retención relativo; —, no detectado.

a Transcutol P es equivalente a equivalente al éter monoetílico de dietilenglicol.

### Selección de emulsionante

Para formar un ungüento que contenga propilenglicol en fase dispersa dentro de una base de petrolato, se realizaron estudios para identificar un emulsionante con un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) apropiado, compatibilidad aceptable con crisaborol y capacidad emulsionante demostrada. Se deseaba un emulsionante con un valor de HLB de 4-6 para una emulsión de tipo agua en aceite, y se evaluaron cuatro emulsionantes potenciales para la compatibilidad con crisaborol: mono y diglicéridos (MDG), sesquioleato de sorbitán, monooleato de sorbitán y monooleato de glicerilo con valores de HLB de 3,8, 3,7, 4,3 y 3,8 respectivamente.

El crisaborol se disolvió en propilenglicol al que se añadió cada emulsionante, formando bien sea una solución o una suspensión parcial. Los niveles de cada uno fueron aproximadamente equivalentes a los niveles en una formulación de ungüento que contenía 10 % de propilenglicol, 2 % de Crisaborol y 5 % de emulsionante. Las muestras se almacenaron a 50 °C durante 7 días antes de analizarlas para determinar la degradación del crisaborol. Los resultados de compatibilidad se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7: Compatibilidad de Crisaborol con diversos emulsionantes**

| Emulsionante                       | Condición     | Degradante (% de área pico) |            |
|------------------------------------|---------------|-----------------------------|------------|
|                                    |               | Impureza X                  | Impureza 1 |
| Mono- y Di-glicéridos <sup>a</sup> | 7 días, 50 °C | -                           | 1,2        |
| Sesquioleato de sorbitán, NF       | 7 días, 50 °C | -                           | 13,2       |
| Monooleato de sorbitán, NF         | 7 días, 50 °C | 0,45                        | 8,4        |
| Monooleato de glicerilo, NF        | 7 días, 50 °C | 0,15                        | 18,9       |

-, no detectado.

a Identificado como monoestearato de glicerol, purificado.

El grado MDG evaluado inicialmente para la compatibilidad con crisaborol no fue incluido en el compendioso y se identificó como monoestearato de glicerol, purificado. Sin embargo, las pruebas demostraron que el material se ajustaba más a las especificaciones del compendioso de mono y diglicéridos, NF que a las especificaciones del

compendioso de monoestearato de glicerilo, NF (GMS). Por lo tanto, se describe en el presente documento como MDG. En un esfuerzo por mejorar la formulación, el MDG no incluido en el compendio fue reemplazado por un grado de compendio de monoestearato de glicerilo, NF (Sasol Imwitor® 491). Sasol Imwitor® 491, sin embargo, exhibió pobres propiedades emulsionantes, probablemente debido a las diferentes proporciones de monoglicérido y di-glicérido que son inherentes entre MDG y GMS.

Posteriormente, se evaluó la compatibilidad con crisaborol de una variedad de grados MDG y GMS, compendiosos y no compendiosos. Para la evaluación del emulsionante:

(a) se preparó una solución de la fase activa del ungüento: 2 g de crisaborol, 8,91 g de propilenglicol, 0,09 g de agua y 0,1 g de ácido bórico;

(b) se mezcló 1 gramo de fase activa con 0,6 gramos de emulsionante, y

(c) las muestras se almacenaron a 50 °C durante 7 días.

Los resultados de compatibilidad con crisaborol se presentan en la Tabla 8.

**Tabla 8: Compatibilidad de Crisaborol con grados potenciales de emulsionante**

| Fuente (Material)      | Mono-glicérido compendioso |        |               | Degradante (% pico) |            |
|------------------------|----------------------------|--------|---------------|---------------------|------------|
|                        | Grado                      | Estado | Contenido (%) | Impureza            | Impureza 1 |
| Control A <sup>a</sup> | -                          | -      | -             | 0,                  | 0,         |
| Gattefosse (Geleol™)   | MDG                        | NF     | 5             | 0,                  | 0,         |
| Alfa Aesar (Glycerol)  | MDG                        | none   | 4             | 0,                  | 0,         |
| Sasol (Imwitor® 491)   | GMS                        | NF     | 9             | 0,                  | 0,         |
| Sasol (Imwitor® 900K)  | MDG                        | NF     | 4             | 0,                  | 1,         |
| Caravan (BFP® 74K)     | MDG                        | none   | 4             | 0,                  | 1,         |
| Caravan (BFP® 74E)     | MDG                        | none   | 4             | 0,                  | 3,         |
| Abitec (Capmul® MCM)   | MDG                        | NF     | 5             | 0,                  | 2,         |
| Control B <sup>a</sup> | -                          | -      | -             | 0,                  | 0,         |
| Cognis (Cutina® GMS V) | MDG                        | NF     | 5             | 0,                  | 0,         |

GMS, monoestearato de glicerol; MDG, mono y diglicéridos; RRT, tiempo de retención relativo;

-, no aplicable.

a El Control A se realizó al mismo tiempo que todos los emulsionantes excepto Cutina, que se realizó al mismo tiempo que el Control B.

Múltiples fuentes de mono y diglicéridos mostraron una compatibilidad aceptable con crisaborol bajo estas condiciones de estabilidad. Las fuentes ejemplares incluyeron Gattefosse (Geleol™), Alfa Aesar (monoestearato de glicerol), Sasol (Imwitor® 491), Sasol (Imwitor® 900K), Caravan (BFP® 74K), Caravan (BFP® 74E), Abitec (Capmul® MCM NF), Cognis (Cutina® GMS V PH). Mono y diglicéridos, NF fue seleccionado para ser el emulsionante para el ungüento tópico de Crisaborol al 2 % sobre la base del estado del compendio, el valor de HLB, la compatibilidad química y la capacidad emulsionante establecida.

#### **Selección de estabilizador**

Las primeras formulaciones de prototipos demostraron una estabilidad mejorada, particularmente con respecto a la protodesboronación, cuando aproximadamente el 1 % del didisolvente de propilenglicol se reemplazó con agua. Se encontró una mejora adicional en la estabilidad cuando se añadió un pequeño porcentaje de ácido bórico a la formulación. La formulación de Ungüento de Crisaborol Z6, por lo tanto, incluía tanto pequeñas cantidades de agua como de ácido bórico. Sin embargo, no se conocía bien el mecanismo por el cual el agua y el ácido bórico reducían la tasa de protodesboronación.

Sin embargo, durante los procedimientos de ampliación, la presencia de agua en propilenglicol redujo la solubilidad de la Forma I de crisaborol (la Forma polimórfica comercial), presentando posibles desafíos de formulación. Además, la combinación de agua y ácido bórico no estabilizó adecuadamente el crisaborol y, por lo tanto, se buscó un estabilizador alternativo.

Se evaluó el edetato cálcico disódico (EDTA) como estabilizador a diversos niveles dentro de las formulaciones de productos farmacéuticos utilizando los mismos excipientes usados en el Ungüento Tópico de Crisaborol al 2 %. Las formulaciones del producto fármaco se evaluaron en múltiples tubos candidatos, incluidos tubos laminados de 60 g

equivalentes al sistema comercial de cierre de envases primarios (con la excepción de que no tienen un sello de orificio), tanto a 25 °C/60 % de HR como a 40 °C/75 % de HR.

Las formulaciones evaluadas diferían de Ungüento Tópico de Crisaborol, 2 % solo en los estabilizadores utilizados: 0 ppm de EDTA, **Z10**, 24 ppm de EDTA (Ungüento **Z7**), 90 ppm de EDTA, 450 ppm de EDTA y 0,09 % de agua con 0,10 % ácido bórico (equivalente al Ungüento **Z6**, pero utilizando MDG en lugar de GMS). Los resultados de la evaluación en los tubos laminados de 60 g se presentan en las **Tablas 5 y 6**. Después de seis meses, la formulación sin estabilizador exhibió la mayor degradación total de crisaborol y el ensayo más bajo en la condición de 40 °C/75 % de HR, seguida de la formulación de Ungüento **Z6** (agua y ácido bórico como estabilizador). El mayor efecto estabilizador se observó a niveles de 24 ppm de EDTA y 90 ppm de EDTA. La formulación de 24 ppm de EDTA (Ungüento **Z7**) se utilizó posteriormente en estudios clínicos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Fabricación de formulaciones farmacéuticas tópicas de la invención

#### Manufacture of Topical Pharmaceutical Formulations of the invention

#### a) Formulación farmacéutica tópica con un agente activo

##### **Etapa 1: Preparación de la fase oleosa**

En un recipiente de composición primaria, se añadieron petrolato blanco, cera de parafina y mono y diglicéridos con mezcla de hélice continua mientras se calentaba hasta 70-80 °C. La temperatura de esta mezcla se mantuvo a 70-80 °C y la mezcla apareció visualmente fundida y uniforme. Con agitación de la hélice, se añadió hidroxitolueno butilado y se mezcló para disolver mientras se mantenía la temperatura a 70-80 °C. Mientras se agitaba, la mezcla se enfrió hasta 40-46 °C y se mantuvo hasta la adición de la fase de solución de fármaco.

##### **Etapa 2: Preparación de la fase de solución del fármaco**

En un recipiente de composición secundaria, se añadió edetato cálcico disódico a propilenglicol con mezclado continuo de la hélice mientras se calentaba hasta 40-46 °C. La temperatura de esta mezcla se mantuvo a 40-46 °C y la mezcla apareció visualmente disuelta y uniforme. Con mezcla continua, se añadió crisaborol para disolver mientras se mantenía la temperatura a 40-46 °C.

##### **Etapa 3: Emulsificación**

La fase de la solución del fármaco se filtró a través de un filtro de malla 80 y se añadió a la fase oleosa. Luego se homogeneizó durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura a 40-46 °C. La composición final se enfrió hasta 25 °C con mezcla de hélice hasta que se obtuvo un ungüento homogéneo.

Todos los componentes fueron compendiosos. La formulación de ungüento al 2 %, Z, se produjo de acuerdo con el procedimiento anterior y tenía los siguientes componentes:

| Componente               | Z % p/p |
|--------------------------|---------|
| Crisaborol               | 2,000   |
| Propilenglicol           | 9,000   |
| Hidroxitolueno butilado  | 0,100   |
| Mono y diglicéridos      | 7,000   |
| Cera de parafina         | 5,000   |
| Petrolato blanco         | 76,8965 |
| Edetato cálcico disódico | 0,0035  |

#### b) Formulación farmacéutica tópica sin un agente activo (No es un Ejemplo de la invención)

##### **Etapa 1: Preparación de la fase oleosa**

En un recipiente de composición primaria, se añadieron petrolato blanco, cera de parafina y mono y diglicéridos con mezcla de hélice continua mientras se calentaba hasta 70-80 °C. La temperatura de esta mezcla se mantuvo a 70-80 °C y la mezcla apareció visualmente fundida y uniforme. Con agitación de la hélice, se añadió hidroxitolueno



butilado y se mezcló para disolver mientras se mantenía la temperatura a 70-80 °C. Mientras se agitaba, la mezcla se enfrió hasta 40-46 °C y se mantuvo hasta la adición de la fase de solución de fármaco.

#### **Etapas 2: Preparación de la fase didisolvente**

5 En un recipiente de composición secundaria, se añadió edetato cálcico disódico a propilenglicol con mezclado continuo de la hélice mientras se calentaba hasta 40-46 °C. La temperatura de esta mezcla se mantuvo a 40-46 °C y la mezcla apareció visualmente disuelta y uniforme.

#### **Etapas 3: Emulsificación**

10 La fase de didisolvente se filtró a través de un filtro de malla 80 y se añadió a la fase oleosa. Luego se homogeneizó durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura a 40-46 °C. La composición final se enfrió hasta 25 °C con mezcla de hélice hasta que se obtuvo un ungüento homogéneo.

Todos los componentes fueron compendiosos. La formulación de ungüento al 2 %, Y, se produjo de acuerdo con el procedimiento anterior y tenía los siguientes componentes:

| Componente               | Y % p/p |
|--------------------------|---------|
| Propilenglicol           | 9,000   |
| Hidroxitolueno butilado  | 0,100   |
| Mono y diglicéridos      | 7,000   |
| Cera de parafina         | 5,000   |
| Petrolato blanco         | 78,8965 |
| Edetato cálcico disódico | 0,0035  |

#### **Ejemplo 2 (No es un Ejemplo de la invención)**

#### **15 Pruebas de flujo para cremas de crisaborol al 2 % y 5 %**

Se midió la penetración *in vitro* de crisaborol en formulaciones de crema a través de piel de cadáver humano *ex vivo*. La composición de la formulación de crema de crisaborol al 2 %, **Z1**, y la formulación de crema de crisaborol al 5 %, **Z2**, se proporcionan a continuación. Tanto **Z1** como **Z2** se divulgan en la olicitud de patente U.S. Nº 12/399.015 (publicación de patente U.S. No. US2009/0291917) y Solicitud de patente PCT Nº PCT/US09/036250 (publicación de patente PCT No. WO2009/111676).

| Componente                    | Z1 % p/p | Z2 % p/p |
|-------------------------------|----------|----------|
| Crisaborol                    | 2,0      | 5,0      |
| Metilparabeno                 | 0,15     | 0,15     |
| Propilparabeno                | 0,03     | 0,03     |
| Monoestearato de glicerilo SE | 8,0      | 8,0      |
| Hidroxitolueno butilado       | 0,02     | 0,02     |
| Edetato Disódico              | 0,05     | 0,05     |
| Pemulen TR-2                  | 0,25     | 0,25     |
| Carbopol Ultrez 10            | 0,20     | 0,20     |
| 25 % de Trolamina             | 0,84     | 0,84     |
| Propilenglicol                | 5,0      | 5,0      |
| Octildodecanol                | 10,0     | 10,0     |
| Alcohol oleílico              | 10,0     | 10,0     |
| Alcohol de bencilo            | 2,0      | 2,0      |
| Adipato de diisopropilo       | 10,0     | 10,0     |
| Agua purificada               | QS 100   | QS 100   |

**Solución de trolamina al 25 %**

| Componente      | % p/p |
|-----------------|-------|
| Trolamina       | 25,0  |
| Agua purificada | 75,0  |

Las pruebas se realizaron de acuerdo con el siguiente protocolo.

**Preparación de la piel estudio**

- 5 La penetración percutánea se midió mediante la técnica de dosis finita de piel de cadáver *in vitro*. En este estudio se utilizó piel humana, *ex vivo*, del tronco, dentro de 1 año de la recolección sin signos evidentes de enfermedad de la piel. Se dermatomizó, se preparó para criopreservación, se selló en una bolsa de plástico impermeable al agua y se almacenó a  $\leq -70$  °C hasta el día del experimento. Antes de su uso, se descongeló en agua a  $\sim 37$  °C y luego se enjuagó con agua para eliminar la sangre adherida u otro material de la superficie.
- 10 La piel de un solo donante se cortó en múltiples secciones más pequeñas lo suficientemente grandes para caber en las células de difusión de Franz estáticas de 1,0 cm<sup>2</sup>. La cámara dérmica se llenó a su capacidad con una solución de depósito de solución salina isotónica tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4  $\pm$  0,1, y la célula epidérmica (chimenea) se dejó abierta a las condiciones ambientales del laboratorio. Todas las células se montaron en un aparato de difusión en el que la solución de baño dérmica se agitó magnéticamente a aproximadamente 600 RPM y la temperatura de la superficie de la piel se mantuvo a  $32,0 \pm 1,0$  °C.

- 15 Para asegurar la integridad de cada sección de piel, se determinó su permeabilidad al agua tritiada antes de la aplicación de los productos de prueba. Franz TJ et al., Abst. J Invest Dermatol 1990, 94: 525. Después de un breve período de equilibrio (0,5-1 hora), 3H<sub>2</sub>O (NEN, Boston, MA, sp. Act.  $\sim 0,5$   $\mu$ Ci/ml) se colocó en capas a lo largo de la parte superior de la piel con un gotero para cubrir toda la superficie expuesta (aproximadamente 250 - 500  $\mu$ l).
- 20 Después de 5 minutos, se eliminó la capa acuosa de 3H<sub>2</sub>O. A los 30 minutos, se recogió la solución receptora y se analizó el contenido radiactivo mediante recuento de centelleo líquido. Se consideraron aceptables las muestras de piel en las que la absorción de 3H<sub>2</sub>O era inferior a 1,56  $\mu$ l-eq/cm<sup>2</sup>.

- 25 Después de la prueba de agua, las cámaras se organizaron en grupos de formulación de modo que hubiera una distribución uniforme de las cámaras con la penetración de agua asociada dentro de cada grupo para cada formulación.

**Dosificación y recolección de muestras**

- 30 Justo antes de la dosificación, se tomó una muestra previa a la dosis y la solución del depósito se reemplazó con una solución nueva de 0,1x PBS con 0,1 % de Volpo. La chimenea se retiró de la célula de Franz para permitir un acceso completo a la superficie epidérmica de la piel. A continuación, todas las formulaciones se aplicaron a las secciones de piel usando un juego de pipetas de desplazamiento positivo para suministrar 5  $\mu$ l de formulación/cm<sup>2</sup>. La dosis se extendió por la superficie con la punta de Teflón de la pipeta. Cinco a diez minutos después de la aplicación, se reemplazó la parte de la chimenea de la célula Franz. Se tuvo cuidado de mantener tapados los recipientes de solución de dosificación cuando no se usaran y de dejarlos abiertos lo menos posible durante la dosificación para minimizar la evaporación.

- 35 En momentos preseleccionados después de la dosificación (4, 8, 12, 24 y 48 horas), la solución del depósito se eliminó en su totalidad, se reemplazó con una solución fresca del depósito y se guardó una alícuota de volumen predeterminado para el análisis posterior. Todas las muestras se recolectaron en microtubos a prueba de ebullición de 2 ml (Axygen Scientific MCT-200-C).

- 40 Se disponía de células de repuesto que no se dosificaron, pero que se utilizaron para evaluar la aparición de sustancias que se difunden fuera de la piel y que podrían interferir con el procedimiento analítico.

- 45 Después de que se recolectó la última muestra, las superficies se lavaron dos veces (volumen de 0,5 ml cada una) con acetonitrilo para recolectar la formulación no absorbida desde la superficie de la piel. Después del lavado, la piel se pegó con cinta adhesiva (Transpore® Tape, 3M) no más de 10 veces para eliminar el estrato córneo. Las tiras de cinta se extrajeron durante la noche en acetonitrilo. A continuación, se extrajo la piel de la cámara y se dividió en epidermis y dermis. Cada una se extrajo durante la noche en acetonitrilo. Además, al final del estudio, las partes de la cámara (chimenea de dosificación y cámara de depósito) se enjuagaron por separado con acetonitrilo y las muestras se conservaron para su análisis.

**Resultados:**

- 50 A continuación se proporciona la penetración percutánea total a través de la piel de un cadáver humano durante 48 horas para Z1 y Z2:

**Cantidades acumuladas medias ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) de Crisaborol a través de la piel de cadáver humano durante 48 horas (cremas)**

|  | Z1  | Z2  |
|--|---|---|
| Media $\pm$ SD N=3 donantes, 3 réplicas por donante. | 1,13 $\pm$ 0,67 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | 4,57 $\pm$ 3,51 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ |

**Ejemplo 3 (No es un Ejemplo de la invención)****5 Pruebas de flujo para ungüento Z3 de crisaborol al 2 % y ungüento -Z4 de crisaborol al 5 %**

Se midió la penetración *in vitro* de crisaborol en dos formulaciones de ungüentos a través de piel de cadáver humano *ex vivo*. La composición de la formulación de ungüento de crisaborol al 2 %, Z3, y la formulación de ungüento de crisaborol al 5 %, Z4, se proporcionan a continuación. Tanto Z3 como Z4 se describen en la Solicitud de patente U.S. N° 12/399.015 (publicación de patente de U.S. No. US2009/0291917) y Solicitud de patente PCT N° PCT/US09/036250 (publicación de patente PCT No. WO2009/111676).

| Componente                     | Z3 % p/p | Z4 % p/p |
|--------------------------------|----------|----------|
| Crisaborol                     | 2,0      | 5,0      |
| Hidroxiestearato de etilhexilo | 10,0     | 10,0     |
| Alcohol oleílico               | 10,0     | 10,0     |
| Petrolato blanco               | 78,0     | 75,0     |

La prueba se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo del Ejemplo 2.

**Resultados:**

A continuación, se proporciona la penetración percutánea total a través de la piel de un cadáver humano durante 48 horas para **Z3** y **Z4**:

**Cantidades acumuladas medias ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) de Crisaborol a través de la piel de cadáver humano durante 48 horas (ungüentos)**

|  | Z3  | Z4  |
|--|---|---|
| Media $\pm$ SD N=3 donantes, 3 réplicas por donante. | 3,89 $\pm$ 0,87 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | 4,43 $\pm$ 1,81 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ |

**Ejemplo 4****20 Pruebas de flujo para crema Z1 de crisaborol al 2 % y ungüento Z - de crisaborol al 2 %**

Se midió la penetración *in vitro* de crisaborol en la formulación **Z1** de crema al 2 % y la formulación **Z** de ungüento, a través de piel de cadáver humano *ex vivo*.

La composición de la crema de crisaborol al 2 %, **Z1**, se describe en el Ejemplo 2. La composición del ungüento de crisaborol al 2 %, **Z**, se describe en el Ejemplo 1.

**25 Muestras de piel y datos demográficos de los donantes**

Allosource (6278 South Troy Circle, Centennial, CO) suministró piel de cadáver humano *ex vivo* y se almacenó a -80 °C hasta su uso. El grosor de la piel dermatomizada fue de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . Durante el estudio se utilizó piel de cadáver humano sin signos evidentes de enfermedad cutánea de tres donantes.

**Procedimiento de prueba**

30 La piel de cadáver humano *ex vivo* se almacenó a -80 °C hasta la mañana del estudio. La piel se descongeló sumergiéndola en solución salina tamponada con fosfato (PBS) precalentada (37 °C) y se inspeccionó en busca de agujeros o daños visibles. La piel se seccionó cuidadosamente con un bisturí del tamaño apropiado para colocarla en la célula de difusión vertical.

35 Se añadieron medios de recepción (agua 90:10: propilenglicol v/v) que se precalentaron hasta 37 °C y una barra de agitación a cada célula de difusión y se dejaron equilibrar durante un mínimo de 30 minutos. Se colocó una sección de piel en la parte superior de cada célula y las células se ensablaron usando abrazaderas para asegurar la piel en

su lugar. Se eliminaron las burbujas de aire que se introdujeron durante el montaje de las células. Se dejó que la piel y el medio se equilibraran durante un mínimo de treinta minutos después del ensamblaje de las células.

Se recolectó una muestra de medio receptor antes de la dosis de 400 µl para su análisis y se reemplazó un volumen igual con medio fresco precalentado. Las formulaciones se calentaron hasta  $31 \pm 1$  °C y se equilibraron durante aproximadamente 1 hora antes de la dosificación. Inmediatamente antes de la dosificación, las formulaciones se mezclaron brevemente con la punta de la pipeta. A intervalos de un minuto, cada célula se dosificó una vez con aproximadamente 5 µl/cm<sup>2</sup> de la formulación respectiva usando una pipeta de desplazamiento positivo. Se utilizó una varilla de vidrio para esparcir la formulación cubriendo uniformemente toda la superficie de la piel. El puerto de muestreo se ocluyó con parafilm para evitar la evaporación del medio receptor durante el estudio. Se guardó cada varilla de vidrio y se extrajo la punta durante la noche en 400 µl de solución de extracción (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo).

A las 3, 6, 12, 24 y 48 horas después de la administración de la dosis, se extrajo una alícuota de 400 µl de medio receptor a través del tallo de muestreo de cada célula con una pipeta. Después de retirar el medio, se añadió un volumen igual de medio receptor fresco precalentado para reemplazar el volumen eliminado durante el muestreo. Se tuvo cuidado de evitar la generación de burbujas de aire durante el muestreo, y las burbujas se eliminaron cuidadosamente si fue necesario.

Al final del estudio, se desmontaron las células y se extrajo cuidadosamente la piel de cada célula. Cada sección de piel se lavó dos veces con 0,5 ml de solución de extracción (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) para recolectar la formulación no absorbida de la superficie de la piel. La superficie de la piel se limpió suavemente con tejido de laboratorio para eliminar cualquier líquido residual del lavado. Los tejidos se separaron con cinta 1-2 veces con cinta Transpore 3M para recolectar el estrato córneo. Las tiras de cinta se recolectaron, combinaron y extrajeron en 1 ml de disolvente de extracción (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo).

Después de retirar la cinta, la piel se separó cuidadosamente en epidermis y dermis utilizando unos fórceps. Cada sección se añadió a un vial tarado y se recolectaron los pesos. A cada vial de epidermis se le añadió una solución de homogeneización (ácido fórmico al 0,1 % en agua/propilenglicol [10:90 v/v]) en una relación de 10 veces el peso del tejido. A cada vial de dermis, se añadió solución de homogeneización en una relación de 4 x peso de tejido. Los tejidos se homogeneizaron usando un homogeneizador de microesferas (Omni BeadRuptor con microtubos de 2 ml que contenían microesferas de cerámica de 2,8 mm) en los siguientes ajustes:

Velocidad: 7,45 m/seg; Duración del ciclo: 15 segundos; # de ciclos: 2; Tiempo de permanencia: 1 min

### **Análisis de muestra**

El medio receptor recolectado de los ensamblajes de células de difusión se dividió en alícuotas en placas de 96 pocillos y se congeló a -20 °C. Los homogeneizados de epidermis y dermis y los extractos de tiras de cinta de estrato córneo preparados al final del experimento también se congelaron a -20 °C.

### **Resultados**

El medio receptor recolectado de los ensamblajes de células de difusión se dividió en alícuotas en placas de 96 pocillos y se congeló a -20 °C.

### **Cantidades acumuladas medias (µg/cm<sup>2</sup>) de Crisaborol que penetraron a través de la piel de cadáver humano en el medio receptor durante 48 horas**

|  | <b>Z</b>                         | <b>Z1</b>                      |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| Media ± SD N=3 donantes, 2 réplicas por donante. | 35,04 ± 10,81 µg/cm <sup>2</sup> | 20,60±10,18 µg/cm <sup>2</sup> |

La penetración de **Z** en y a través de la piel humana es mayor que la penetración de **Z1**.

### **Ejemplo 5 (No es un Ejemplo de la invención)**

### **Pruebas de flujo para ungüento Z3 de crisaborol al 2 % con alcohol oleílico y ungüento Z6 de crisaborol al 2 % con propilenglicol.**

Se midió la penetración *in vitro* de crisaborol en dos formulaciones de ungüentos a través de piel de cadáver humano *ex vivo*. La composición de la formulación de ungüento de crisaborol al 2 % con alcohol oleílico, **Z3**, y la formulación de ungüento de crisaborol al 2 % con propilenglicol, **Z6**, se proporcionan a continuación.

| <b>Componente</b> | <b>Z3 % p/p</b> |
|-------------------|-----------------|
| Crisaborol        | 2,0             |

| Componente                     | Z3 % p/p |
|--------------------------------|----------|
| Hidroxiestearato de etilhexilo | 10,0     |
| Alcohol olefíco                | 10,0     |
| Petrolato blanco               | 78,0     |

| Componente                                     | Z6 % p/p |
|--|----------|
| Crisaborol                                     | 2,00     |
| Propilenglicol                                 | 8,91     |
| Ácido bórico                                   | 0,10     |
| Agua purificada                                | 0,09     |
| Hidroxitolueno butilado                        | 0,10     |
| Mono y diglicéridos, 40-55 % de monoglicéridos | 7,00     |
| Cera de parafina                               | 5,00     |
| Petrolato blanco                               | 76,80    |

#### **Muestras de piel y datos demográficos de los donantes:**

- 5 En el estudio se utilizó piel de cadáver humana *ex vivo* sin signos evidentes de enfermedad de la piel. Se almacenó a  $\sim -70$  °C hasta su uso. Se dermatomizó, se preparó para la crioconservación, se selló en una bolsa de plástico impermeable al agua y se almacenó a  $\sim -70$  °C hasta el día del experimento.

#### **Procedimiento de prueba:**

- 10 La piel de cadáver humano *ex vivo* se almacenó a  $\sim -70$  °C hasta la mañana del estudio. La piel se descongeló sumergiéndola en agua precalentada (37 °C) y se inspeccionó en busca de agujeros o daños visibles. La piel de un solo donante se cortó en múltiples secciones más pequeñas lo suficientemente grandes para caber en células de difusión de Franz estáticas nominales de 1,0 cm<sup>2</sup>.

- 15 La piel de un solo donante se cortó en múltiples secciones más pequeñas lo suficientemente grandes para caber en células de difusión de Franz estáticas nominales de 1,0 cm<sup>2</sup>. La cámara dérmica se llenó a su capacidad con una solución de depósito de solución salina isotónica tamponada con fosfato (PBS), pH  $7,4 \pm 0,1$ , y la célula epidérmica (chimenea) se dejó abierta a las condiciones ambientales del laboratorio. Todas las células se montaron en un aparato de difusión en el que la solución de baño dérmica se agitó magnéticamente a aproximadamente 600 RPM y la temperatura de la superficie de la piel se mantuvo a  $32,0 \pm 1,0$  °C.

- 20 Se determinó una prueba de integridad del agua antes de la aplicación de los productos de prueba. Después de un breve período de equilibrio (0,5-1 hora), se colocó en capas <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O (Perkin Elmer, sp. Act.  $\sim 0,5$  µCi/ml) a lo largo de la parte superior de la piel para cubrir toda la superficie expuesta (aproximadamente 250 - 500 µl). Después de 5 minutos, se eliminó la capa acuosa de <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O. A los 30 minutos, se recolectó la solución receptora y se analizó el contenido radiactivo mediante recuento de centelleo líquido. Se consideraron aceptables las muestras de piel en las que la absorción de <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O era inferior a 1,56 µl-equ/cm<sup>2</sup>.

- 25 Justo antes de la dosificación, la solución del depósito se reemplazó con una nueva solución de agua desionizada destilada (ddH<sub>2</sub>O) con 80 µg/ml de gentamicina. La chimenea se retiró de la célula de Franz para permitir un acceso completo a la superficie epidérmica de la piel. Las formulaciones de prueba se calentaron ligeramente a una temperatura controlada de  $30 \pm 2$  °C y se equilibraron a la temperatura mantenida durante aproximadamente 2 horas antes de la dosificación.

- 30 El producto se aplicó a cinco secciones repetidas de la misma piel de donante. La dosificación se realizó usando un juego de pipetas de desplazamiento positivo para administrar 5 µl de formulación/cm<sup>2</sup>, o por peso (5 mg/cm<sup>2</sup>) si no tenía la viscosidad suficiente para transferir con pipeta.

#### **Resultados:**

##### **Results:**

- 35 A continuación, se proporciona la penetración percutánea total a través de la piel de cadáveres humanos durante 48 horas para **Z3** y **Z6**:

**Cantidades acumuladas medias ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) de Crisaborol que penetraron a través de la piel de cadaver humano en el medio receptor durante 48 horas**

|  | <b>Z3</b>                                   | <b>Z6</b>                                   |
|--|---|---|
| Media $\pm$ SD N=2 donantes, 5 réplicas por donante. | 68,047 $\pm$ 8,15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | 82,212 $\pm$ 5,18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ |

El flujo de crisaborol a través de la piel fue sorprendentemente mayor con **Z6** que con **Z3**.

5 **Ejemplo 6 (No es un Ejemplo de la invención)**

**Pruebas de estrés por centrifugación de estabilidad física**

La formulación farmacéutica Z5 contenía los siguientes ingredientes:

| <b>Componente</b>                           | <b>Z5 % p/p</b> |
|---|-----------------|
| Crisaborol                                  | 2,00            |
| Propilenglicol                              | 8,91            |
| Ácido bórico                                | 0,10            |
| Agua purificada                             | 0,09            |
| Hidroxitolueno butilado                     | 0,10            |
| Mono y diglicéridos, 90 % de monoglicéridos | 7,00            |
| Cera de parafina                            | 5,00            |
| Petrolato blanco                            | 76,80           |

10 y se preparó como se describe en el Ejemplo 1 anterior, pero añadiendo ácido bórico y agua en el Etapa 2A en lugar de EDTA.

La formulación farmacéutica **Z6** contenía los siguientes ingredientes:

| <b>Componente</b>                              | <b>Z6 % p/p</b> |
|--|-----------------|
| Crisaborol                                     | 2,00            |
| Propilenglicol                                 | 8,91            |
| Ácido bórico                                   | 0,10            |
| Agua purificada                                | 0,09            |
| Hidroxitolueno butilado                        | 0,10            |
| Mono y diglicéridos, 40-55 % de monoglicéridos | 7,00            |
| Cera de parafina                               | 5,00            |
| Petrolato blanco                               | 76,80           |

y se preparó como se describe para Z5 anteriormente.

15 La estabilidad física de **Z5** y **Z6** se probó mediante centrifugación. Se colocaron muestras de cada ungüento en tubos de centrifuga de polietileno de baja densidad de 15 ml. El tamaño de la muestra fue de aproximadamente 10 ml por tubo de centrifuga. Las muestras se equilibraron durante aproximadamente una hora en un horno a 25 °C/60 % de HR antes de la centrifugación. Los tubos se colocaron en una centrifuga Beckman Coulter Allegra 6R Series y se rotaron a 2890 rpm. Después de la rotación durante 1,5 horas, se midió el porcentaje de separación del volumen interno.

20 El volumen de material que se separó físicamente se determinó midiendo la altura de la fase separada y calculando el volumen usando la ecuación proporcionada en la Figura 1. El porcentaje de la muestra total que se separó se calculó luego dividiendo el volumen de la fase separada por el volumen total de ungüento.

**Z6** midió 0 % de separación de volumen interno mientras que **Z5** midió 1,4 % de separación de volumen interno. Los ungüentos se rotaron a continuación durante 1,5 horas más (3,0 horas en total) y se midió de nuevo el porcentaje de separación del volumen interno. **Z6** midió una separación del volumen interno del 0 % mientras que **Z5** midió una separación del volumen interno del 1,5 %.

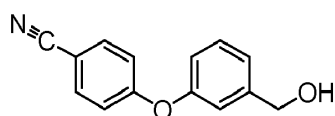
- 5 Las formulaciones de ungüentos que utilizan mono y diglicéridos (MDG) en las que el porcentaje de monoglicéridos está entre 40-55 % poseen una mayor estabilidad física que las formulaciones de ungüentos que utilizan mono y diglicéridos (MDG) en las que el porcentaje de monoglicéridos es al menos del 90 %.

#### Ejemplo 7

#### Pruebas de reducción de degradantes:

- 10 Se han observado y monitorizado impurezas en lotes de estabilidad, incluida la Impureza 1, que se cree que es un producto de protodesboronación de estabilidad del crisaborol.

#### Impureza 1:



- 15 La impureza 1 se caracterizó con espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (MS) y el tiempo de retención de la cromatografía de alta resolución (HPLC) se confirmó frente al estándar. Las asignaciones de posición H y C para la Impureza 1 basadas en los datos de RMN se listan en la **Tabla 2**.

**Tabla 2: Asignaciones de <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN para impureza1**

| Posición <sup>a</sup> | δ <sup>1</sup> H (ppm) | Multiplicidad J <sub>HH</sub> (Hz) | δ <sup>13</sup> C (ppm) |
|-----------------------|------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| 1                     | -                      | -                                  | 105,02                  |
| 2                     | 7,84                   | d,                                 | 134,63                  |
| 3                     | 7,08                   | m                                  | 118,04                  |
| 4                     | -                      | -                                  | 161,16                  |
| 5                     | 7,08                   | m                                  | 118,04                  |
| 6                     | 7,84                   | d,                                 | 134,63                  |
| 7                     | 7,00                   | dd, 7,9, 2,4                       | 118,37                  |
| 8                     | 7,41                   | t aparente, 7,8                    | 130,08                  |
| 9                     | 7,21                   | d,                                 | 122,96                  |
| 10                    | -                      | -                                  | 145,57                  |
| 11                    | 7,08                   | m                                  | 117,79                  |
| 12                    | -                      | -                                  | 154,44                  |
| 13                    | 4,52                   | d,                                 | 69,26                   |
| 14                    | 5,28                   | t, 5,8                             | -                       |
| 15                    | -                      | -                                  | 118,73                  |

d, doblete; dd, doblete de un doblete; m, multiplete; t, triplete.

<sup>a</sup> La asignación de posición se confirmó mediante RMN ampliada (gCOSY, NOESY 1D, gHSQC y gHMBC).

- 20 El criterio de aceptación propuesto por la FDA para la Impureza 1 no es más de 2,0 % de concentración de etiqueta de crisaborol, basado en datos de estabilidad. Se observó que los niveles de impureza 1 aumentaban con el tiempo, hasta un 1,2 % de concentración de etiqueta y un 1,4 % de concentración de etiqueta para los lotes de estabilidad primaria y de soporte a largo plazo (25 °C, 60 % de humedad relativa) y condiciones de almacenamiento acelerada (40 °C, 75 % de humedad relativa), respectivamente.

Por consiguiente, minimizar la cantidad de degradación del crisaborol es un objetivo de la formulación.

- 25 Se probaron formulaciones farmacéuticas con diferentes tipos y cantidades de estabilizantes (**Z**, **Z6**, **Z7**, **Z8**, **Z9** y **Z10**) para determinar su capacidad para reducir la cantidad de **impureza 1**.

Las composiciones de **Z** y **Z6** se describen en este documento. Las formulaciones **Z7**, **Z8**, **Z9** y **Z10** de ungüento al 2 % tienen los siguientes componentes y se produjeron de acuerdo con los procedimientos descritos en este documento:

| Componente               | Z7 % p/p | Z8 % p/p | Z9 % p/p | Z10 % p/p |
|--------------------------|----------|----------|----------|-----------|
| Crisaborol               | 2,000    | 2,000    | 2,000    | 2,000     |
| Propilenglicol           | 9,000    | 9,000    | 9,000    | 9,000     |
| Hidroxitolueno butilado  | 0,100    | 0,100    | 0,100    | 0,100     |
| Mono y diglicéridos      | 7,000    | 7,000    | 7,000    | 7,000     |
| Cera de parafina         | 5,000    | 5,000    | 5,000    | 5,000     |
| Petrolato blanco         | 76,8976  | 76,9810  | 76,855   | 76,900    |
| Edetato Cálcico Disódico | 0,0024   | 0,0090   | 0,0450   | 0,0000    |

- 5 En resumen, estas formulaciones contienen los siguientes tipos y cantidades de estabilizantes.

|             |   |                            |
|-------------|---|----------------------------|
| <b>Z6:</b>  | Estabilizador: Ácido bórico; Water      | Amt: 0,1 % p/p; 0,09 % p/p |
| <b>Z7:</b>  | Estabilizador: Edetato Cálcico Disódico | Amt: 0,0024 % p/p          |
| <b>Z8:</b>  | Estabilizador: Edetato Cálcico Disódico | Amt: 0,0090 % p/p          |
| <b>Z9:</b>  | Estabilizador: Edetato Cálcico Disódico | Amt: 0,0450 % p/p          |
| <b>Z10:</b> | Estabilizador: Ninguno                  |                            |
| <b>Z:</b>   | Estabilizador: Edetato Cálcico Disódico | Amt: 0,0035 % p/p          |

#### Procedimiento analítico para el análisis de la impureza 1:

- 10 Los ungüentos que contienen crisaborol se ensayan utilizando un procedimiento de HPLC en fase reversa utilizando una columna C18 BDS Hypersil (150x4,6 mm, 5 micrones) y un caudal de 1,0 ml/min, un volumen de inyección de 10 µl, con detección UV a 254 nm. La fase móvil (gradiente) se describe a continuación:

Fase móvil A: solución de ácido fosfórico al 0,1 %/acetonitrilo 95 %/5 % (v/v)

Fase móvil B: solución de ácido fosfórico al 0,1 %/acetonitrilo al 5 %/95 % (v/v)

Las formulaciones farmacéuticas tópicas se sometieron a pruebas de estabilidad química con los siguientes resultados en la Tabla 5:

- 15 **Tabla 5: Efecto del Estabilizador sobre la formación de la Impureza 1 en ungüentos bajo diversas condiciones Impureza 1 (%)**

| Tiempo (Meses)                          | Z6             | Z7             | Z8             | Z9             | Z10            |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 0                                       | 0.07           | 0.12           |                |                | ND             |
| 40 °C/75% RH                            |                |                |                |                |                |
| 1 3 6                                   | 0.31 0.88 1.73 | 0.16 0.53 1.07 | 0.18 0.64 1.25 | 0.27 0.88 1.63 | 0.35 1.13 2.08 |
| 25 °C/60% RH                            |                |                |                |                |                |
| 1 3 6                                   | 0.07 0.14 0.25 | 0.03 0.09 0.18 | 0.04 0.10 0.20 | 0.06 0.15 0.29 | 0.08 0.17 0.30 |
| ND, no detectado; HR, humedad relativa. |                |                |                |                |                |

- 20 La **Tabla 5** demuestra que entre estas formulaciones citadas, la formulación sin estabilizador, **Z10**, exhibió los niveles más altos de Impureza 1. El mayor efecto estabilizador se observó a niveles de 24 ppm de EDTA (**Z7**) y 90 ppm de EDTA (**Z8**).

Se realizaron pruebas de estabilidad adicionales en **Z6**, **Z7** y **Z** y se presentan en la **Tabla 6**:



**Tabla 6: Efecto del Estabilizador sobre la formación de la Impureza 1 en ungüentos bajo diversas condiciones Impureza 1 (%)**

| Tiempo (Meses) |      | Z6   | Z7   | Z    |
|----------------|------|------|------|------|
| 0              |      | 0,12 | 0,12 | ND   |
| 40 °C/75 % HR  |      |      |      |      |
| 1              | 0,69 | 0,49 |      | 0,21 |
| 3              | 1,6  | 1,0  |      | 0,62 |
| 6              | 2,5  | 1,6  |      | 1,2  |
| 25 °C/60 % HR  |      |      |      |      |
| 1              | 0,22 | 0,19 |      | 0,07 |
| 3              | 0,46 | 0,35 |      | 0,12 |
| 6              | 0,66 | 0,54 |      | 0,25 |
| 9              | 0,82 | 0,74 |      | 0,29 |
| 12             | 1,1  | 0,89 |      | 0,37 |
| 18             | 1,7  | 1,2  |      | 0,54 |
| 24             | 2,0  | 1,6  |      | 0,73 |

ND, no detectado; HR, humedad relativa.

Estas pruebas demuestran que se produce una cantidad mucho menor de Impureza 1 con la formulación farmacéutica **Z** que con las formulaciones **Z6** y **Z7**.

#### Ejemplo 8

#### **Seguridad y eficacia de Z y Y en el tratamiento de la dermatitis atópica (AD) leve a moderada**

El objetivo del ensayo fue determinar la seguridad y eficacia de **Z** aplicado dos veces al día (BID) en comparación con **Y** en el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) leve a moderada en niños, adolescentes y adultos (de 2 años en adelante). La composición de **Z** es:

| Componente               | Z % p/p |
|--------------------------|---------|
| Crisaborol               | 2,000   |
| Propilenglicol           | 9,000   |
| Hidroxitolueno butilado  | 0,100   |
| Mono y diglicéridos      | 7,000   |
| Cera de parafina         | 5,000   |
| Petrolato blanco         | 76,8965 |
| Edetato Cálcico Disódico | 0,0035  |

La composición de **Y** es:

| Componente               | Y % p/p |
|--------------------------|---------|
| Propilenglicol           | 9,000   |
| Hidroxitolueno butilado  | 0,100   |
| Mono y diglicéridos      | 7,000   |
| Cera de parafina         | 5,000   |
| Petrolato blanco         | 78,8965 |
| Edetato Cálcico Disódico | 0,0035  |

Se llevaron a cabo dos estudios multicéntricos, doble ciego y controlados con vehículos en los EE. UU. que enrolaron a más de 750 pacientes cada uno. Los pacientes incluidos tenían 2 años y más con dermatitis atópica leve a moderada que afectaba a más del 5 % de la superficie corporal. Los pacientes fueron aleatorizados 2: 1 (**Z**:**Y**) y tratados dos veces al día durante 28 días.

- 5 El punto final primario de eficacia se definió como el logro del estado "Claro" (0) o "Casi claro" (1), con una mejora de 2 o más grados desde la línea base, en el Día 29 de acuerdo con la Evaluación Global Estática del Investigador (ISGA).

- 10 El punto final secundario de eficacia se definió como el logro del estado "Claro" (0) o "Casi claro" (1), independientemente de la mejora desde la línea base, en el día 29 de acuerdo con la Evaluación global estática del investigador (ISGA).

- 15 En un ensayo, 503 pacientes recibieron **Z** mientras que 256 recibieron **Y**. La edad media de los que recibieron **Z** fue de 12 años, con un intervalo de 2 a 65 años. La edad media de los que recibieron **Y** fue de 12,4 años, con un intervalo de 2 a 63 años. El 39,0 % de los que recibieron **Z** tuvo un ISGA de línea base de "Leve" (2), mientras que el 61,0 % de los que recibieron **Z** tuvo un ISGA de línea base de "Moderado" (3). El 36,3 % de los que recibieron **Y** tuvo un ISGA de referencia de "Leve" (2), mientras que el 63,7 % de los que recibieron **Y** tuvo un ISGA de referencia de "Moderado" (3). El porcentaje medio del Área de Superficie Corporal afectada por dermatitis atópica para los que recibieron **Z** fue del 18,8 %, con un intervalo de entre el 5 % y el 95 %. El porcentaje medio del Área de Superficie Corporal afectada por dermatitis atópica para los que recibieron **Y** fue del 18,6 %, con un intervalo de entre el 5 % y el 90 %.

- 20 A partir de este ensayo, el 32,8 % de los que recibieron **Z** alcanzaron el punto final primario, mientras que el 25,4 % de los que recibieron **Y** alcanzaron el punto final primario. El 51,7 % de los que recibieron **Z** alcanzó el punto final secundario, mientras que el 40,6 % de los que recibieron **Y** alcanzó el punto final secundario.

- 25 En otro ensayo, 513 pacientes recibieron **Z** mientras que 250 recibieron **Y**. La edad media de los que recibieron **Z** fue de 12,6 años, con un intervalo de 2 a 79 años. La edad media de los que recibieron **Y** fue de 11,8 años, con un intervalo de 2 a 79 años. El 38,4 % de los que recibieron **Z** tuvo un ISGA de línea base "Leve" (2), mientras que el 61,6 % de los que recibieron **Z** tuvo un ISGA de línea base de "Moderado" (3). El 40,0 % de los que recibieron **Y** tuvo un ISGA de línea base de "Leve" (2), mientras que el 60,0 % de los que recibieron **Y** tuvo un ISGA inicial de "Moderado" (3). El porcentaje medio del Área de Superficie Corporal afectada por dermatitis atópica para los que recibieron **Z** fue del 17,9 %, con un intervalo de entre el 5 % y el 95 %. El porcentaje medio del Área de Superficie Corporal afectada por la dermatitis atópica para los que recibieron **Y** fue del 17,7 %, con un intervalo de entre el 5 % y el 90 %.

- 30 De este ensayo, el 31,4 % de los que recibieron **Z** alcanzaron el punto final primario, mientras que el 18,0 % de los que recibieron **Y** alcanzaron el punto final primario. El 48,5 % de los que recibieron **Z** alcanzó el punto final secundario, mientras que el 29,7 % de los que recibieron **Y** alcanzó el punto final secundario.

- 35 Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en el presente documento tienen únicamente fines ilustrativos.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica tópica que comprende:

- a) 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o solvato del mismo;
- b) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol;
- c) hidroxitolueno butilado;
- d) edetato cálcico disódico;
- e) mono y diglicéridos;
- f) cera de parafina; y
- g) petrolato blanco.

2. La formulación farmacéutica tópica de la reivindicación 1 que comprende:

- a) de aproximadamente 0,1 % (p/p) a aproximadamente 2 % (p/p) de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol;
- b) de aproximadamente 5 % (p/p) a aproximadamente 15 % (p/p) de propilenglicol USP;
- c) 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado;
- d) 0,0035 % (p/p) de edetato cálcico disódico;
- e) 7 % (p/p) de mono y diglicéridos NF;
- f) 5 % (p/p) de cera de parafina; y
- g) 76,8965 % (p/p) de petrolato blanco.

3. La formulación farmacéutica tópica de la reivindicación 1 que consiste en:

- a) aproximadamente 2 % (p/p) de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) aproximadamente 9 % (p/p) de propilenglicol USP;
- c) aproximadamente 0,1 % (p/p) de hidroxitolueno butilado;
- d) aproximadamente 0,0035 % (p/p) de edetato cálcico disódico;
- e) aproximadamente 7 % (p/p) de mono y diglicéridos NF, en la que entre el 40% y el 55% es dicho monoglicérido;
- f) aproximadamente 5 % (p/p) de cera de parafina; y
- g) aproximadamente 76,8965 % (p/p) de petrolato blanco.

4. Una formulación farmacéutica tópica de una reivindicación anterior para su uso en el tratamiento de una afección relacionada con la inflamación en un animal.

5. La formulación farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la afección relacionada con la inflamación es psoriasis.

6. La formulación farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la afección relacionada con la inflamación es dermatitis atópica.

7. Una formulación farmacéutica tópica de una reivindicación anterior para su uso en el tratamiento de la dermatitis atópica en un ser humano.

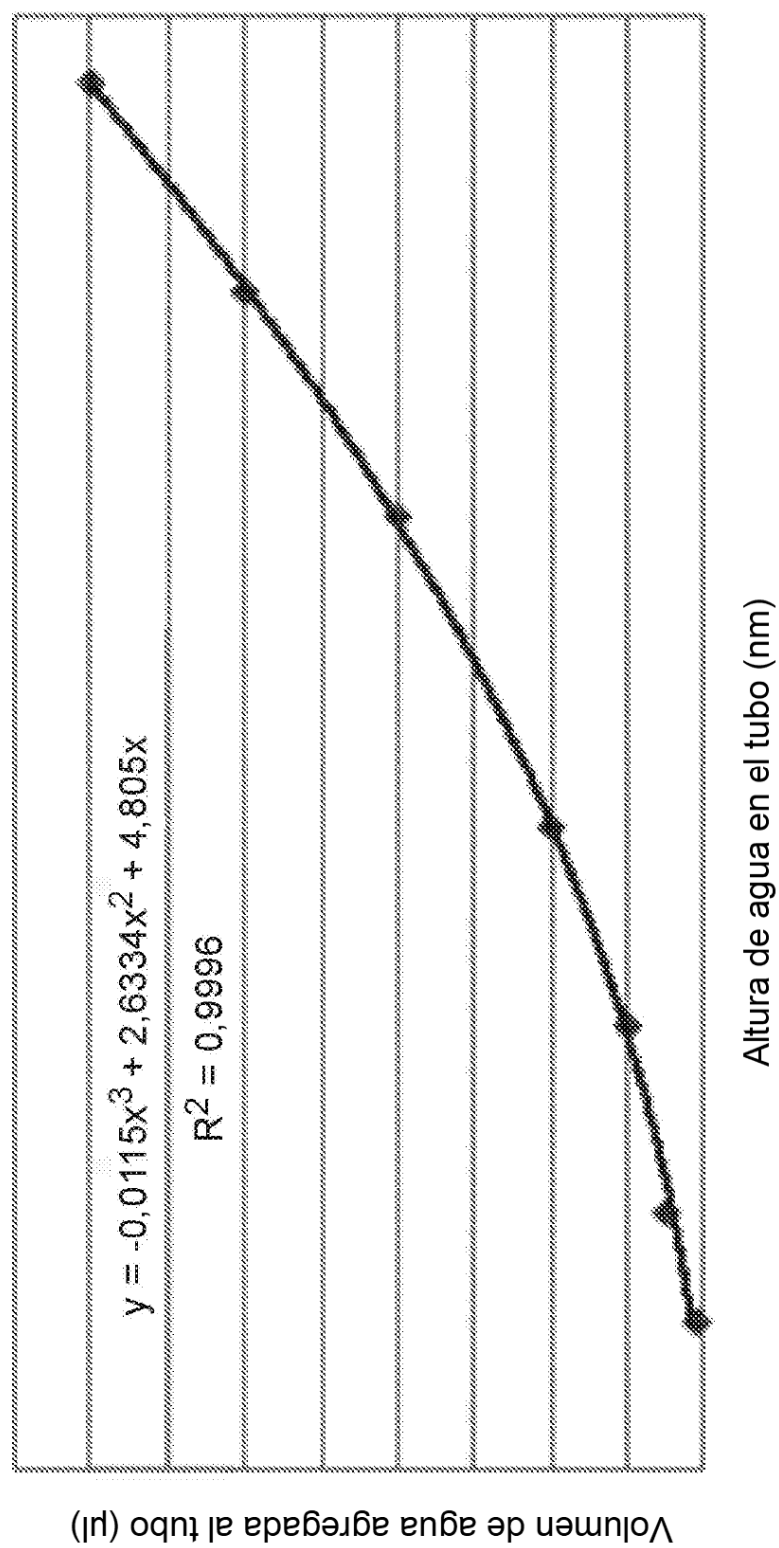
8. La formulación farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además administrar la formulación farmacéutica a un área afectada del ser humano dos veces al día.

9. La formulación farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además administrar la formulación farmacéutica durante un período de aproximadamente 28 días.

10. La formulación farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además un segundo agente activo administrado en combinación con la formulación farmacéutica.

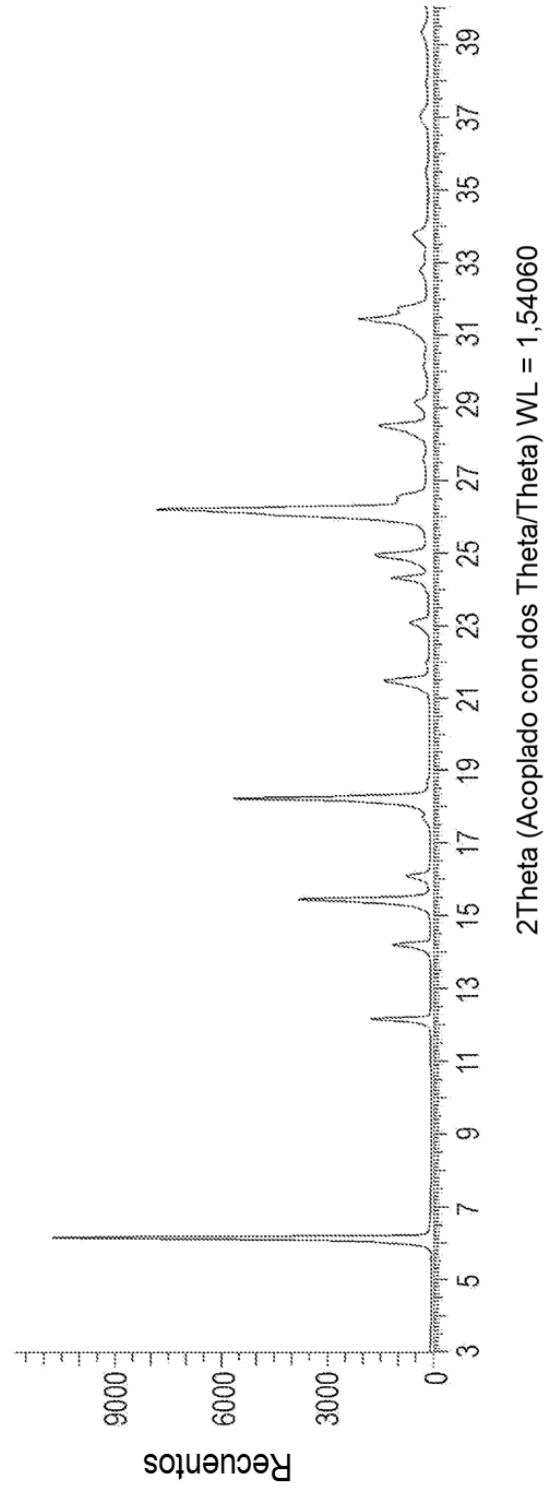
11. La formulación farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el segundo agente activo es tofacitinib, JTE-052, baricitinib o upadacitinib.

FIG. 1



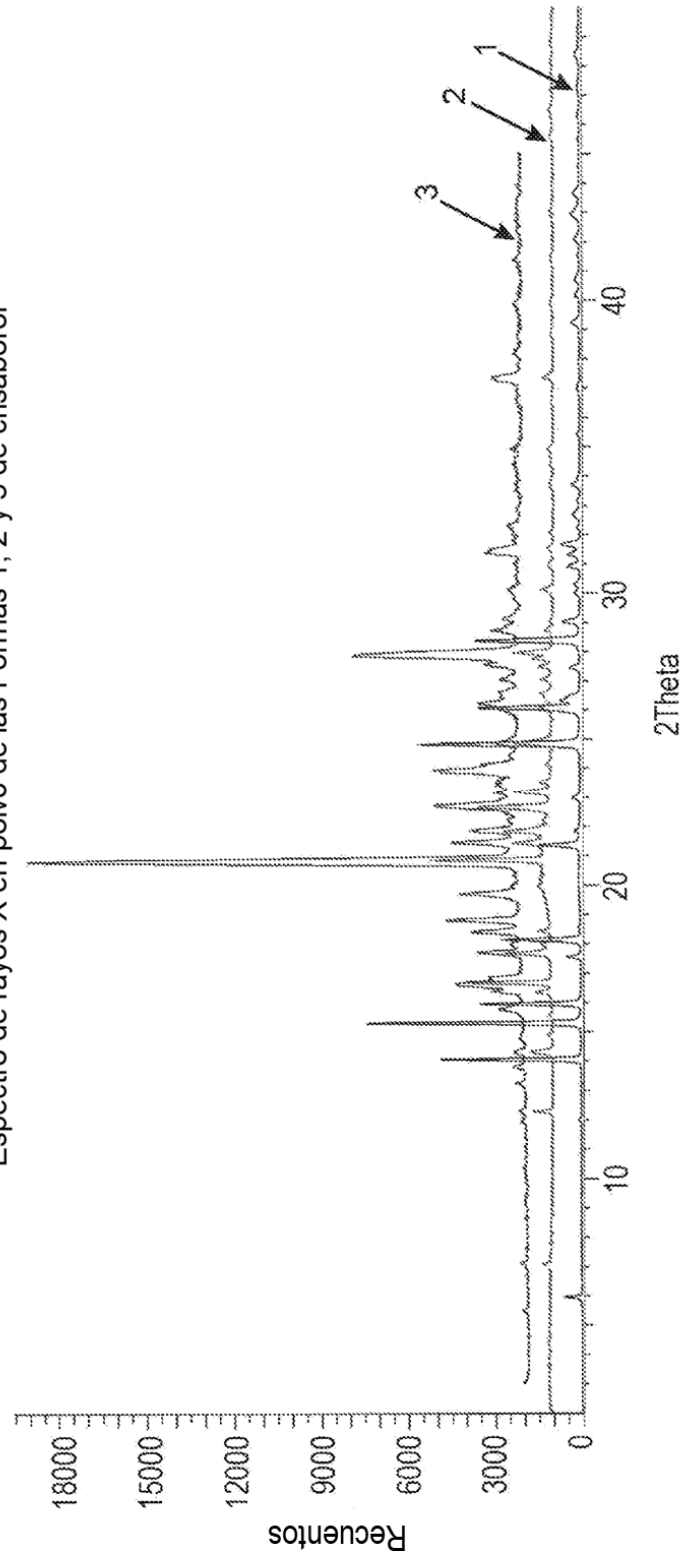
**FIG. 2**

Espectro de rayos X en polvo de la Forma 1 de crisaborol



**FIG. 3**

Espectro de rayos X en polvo de las Formas 1, 2 y 3 de crisaborol



**FIG. 4**

