



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112018010464-7 B1

(22) Data do Depósito: 23/11/2016

(45) Data de Concessão: 26/12/2023

(54) Título: FORMULAÇÃO DE POMADA TÓPICA E USO DESTAS PARA TRATAR CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 45/06; A61K 47/06; A61K 9/06; A61K 31/69; (...).

(30) Prioridade Unionista: 11/11/2016 US 62/420,987; 30/11/2015 US 62/260,716.

(73) Titular(es): ANACOR PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): DINA JEAN CORONADO; DELPHINE CAROLINE IMBERT; CHARLES EDWARD LEE; TEJAL MERCHANT; SYLVIA ZARELA YEP.

(86) Pedido PCT: PCT IB2016057073 de 23/11/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/093857 de 08/06/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/05/2018

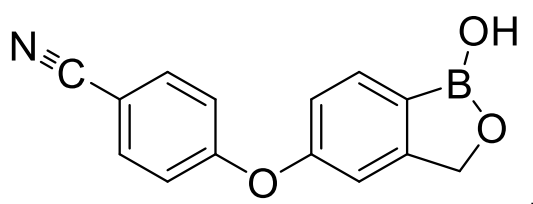
(57) Resumo: FORMA CRISTALINA, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS TÓPICAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, E USO DESTAS PARA TRATAR CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS. A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas tópicas e métodos de tratamento de condições inflamatórias com essas formulações.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"FORMULAÇÃO DE POMADA TÓPICA E USO DESTAS PARA TRATAR CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[001] Formulações farmacêuticas tópicas que são úteis no tratamento de condições inflamatórias relacionadas, tais como dermatite atópica e/ou psoríase, são conhecidas na técnica. Formulações farmacêuticas tópicas as quais reduzem mais rapidamente os sintomas da condição e/ou resolvem as causas subjacentes da condição seriam um avanço significativo na técnica.

[002] 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol,



é um inibidor de PDE4 não esteroide útil no tratamento de doenças inflamatórias da pele, incluindo dermatite atópica leve a moderada e psoríase. Crisaborol (nome comercial) é 2% 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol e é a primeira pomada tópica inibidora de PDE4 para dermatite atópica leve a moderada (AD) para pacientes com dois anos e mais e é recomendada para aplicação duas vezes ao dia nas áreas afetadas por cerca de 28 dias e até um adicional de 48 semanas.

[003] As Patentes U.S. N^{os}. 8.039.451; 8.168.614; 8.501.712 cobrem o composto e vários métodos de tratamento do mesmo. Todas as referências citadas no presente documento são incorporadas em sua totalidade e para todas as finalidades.

[004] O desenvolvimento da formulação de Crisaborol iniciou com as formulações de pomada e creme para estudos clínicos da Fase I e

Fase 2. Determinou-se que uma formulação de pomada era preferível para o tratamento de doenças inflamatórias da pele, em parte devido às propriedades emolientes benéficas de uma pomada. As formulações precoces estavam compreendidas de uma suspensão parcial de Crisaborol, porém dificuldades de estabilidade química e física se tornaram problemáticas necessitando de uma abordagem diferente.

[005] A presente invenção está direcionada a composições farmacêuticas contendo crisaborol, combinações de crisaborol e outros agentes ativos e métodos de utilização dos mesmos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] Em um primeiro aspecto, a invenção provê uma formulação farmacêutica tópica compreendendo:

- a) um agente ativo que trata uma condição inflamatória relacionada, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;
- b) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno glicol; e
- c) petrolato.

[007] Em um segundo aspecto, a invenção provê uma formulação farmacêutica tópica compreendendo:

- a) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno glicol;
 - b) petrolato;
 - c) um antioxidante;
 - d) um estabilizador;
 - e) um agente emulsificante; e
 - f) um agente endurecedor,
- em que a formulação tópica farmacêutica compreende o agente ativo, crisaborol.

[008] A invenção provê formulações farmacêuticas tópicas

adicionais, assim como métodos para a sua utilização e produção, e combinações dos mesmos.

[009] A presente invenção também se refere a formas cristalinas ou uma forma não cristalina de 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol. A presente invenção também se refere a composições farmacêuticas compreendendo uma forma cristalina ou não cristalina, e a métodos para preparar as referidas formas. A invenção ainda se refere à utilização de uma forma cristalina ou não cristalina no tratamento tópico de várias doenças.

[0010] A invenção também contempla combinações de ingredientes ativos para o tratamento de dermatite atópica.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0011] Figura 1: A equação para calcular o volume de material que fisicamente se separou.

[0012] Figura 2: Espectro de raios-X em pó de crisaborol Forma 1

[0013] Figura 3: Espectro de raios-X em pó de crisaborol Formas 1 (preto), 2 (vermelho) & 3 (azul).

[0014] Figura 4: Espectro de raios-X em pó do lote do placebo do produto farmacêutico de crisaborol sobreposto com a Forma 1.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

I. Definições e Abreviações

[0015] Conforme usado no presente documento, as formas singulares "um", "uma" e "a/o" incluem as referências plurais a menos que o contexto claramente informe o contrário. Por exemplo, a referência a "um agente ativo" inclui um único agente ativo assim como dois ou mais agentes ativos diferentes em combinação. Deve-se compreender que o presente documento não está limitado a formas de dosagem específicas, veículos ou similares, descritos no presente documento e como tais podem variar.

[0016] As abreviações usadas no presente documento geralmente

têm o seu significado convencional dentro da técnica química e biológica.

II. Introdução

[0017] A presente invenção se refere a formulações farmacêuticas tópicas. Essas formulações podem ser úteis no tratamento de condições inflamatórias relacionadas. Em um aspecto, a formulação contém um agente ativo. Em um outro aspecto, a formulação não contém um agente ativo. Essas formulações são úteis no tratamento e/ou prevenção de dermatite atópica e/ou psoríase.

Ila. Formulações farmacêuticas tópicas

[0018] Em um primeiro aspecto, a invenção compreende: a) um agente ativo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo; b) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de um solvente; e c) uma base. Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica ainda compreende até cerca de 0,5% (p/p) de água. Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica ainda compreende até cerca de 0,1% (p/p) de água. Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica ainda compreende até cerca de 0,01% (p/p) de água.

[0019] Em uma modalidade exemplificadora, todos os componentes de formulações farmacêuticas são farmaceuticamente aceitáveis.

II. a. i. Agente ativo

[0020] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende um ingrediente farmacêutico ativo ("agente ativo"). Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo é um agente anti-inflamatório. Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo é um agente anti-prurítico. Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo trata dermatite atópica. Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo trata psoríase. Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo é um composto descrito no

presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo é um benzoxaborol.

[0021] Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo é descrito em: PCT/US07/062350; 11/676.120 (agora 8.168.614); 60/823.888; 60/774.532; PCT/US09/036250; 12/399.015 (agora 8.039.450); 61/148.731; 61/143.700; 61/110.903; 61/105.990; 61/094.406; 61/052.637; 61/034.371; PCT/US11/022780; 13/015.487 (agora 8.716.478); 61/298.860; 61/354.187; 61/368.211; PCT/US14/056800 e 61/881.343, cujo conteúdo é incorporado no presente documento a título de referência para todas as finalidades. Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo é 5-(3,4-dicianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo é crisaborol, também conhecido como 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo é 5-(3-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo é 5-(2-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0022] Em uma modalidade exemplificadora, o ingrediente ativo é um esteroide. Em uma modalidade exemplificadora, o ingrediente ativo é pimecrolimus ou tazaroteno ou tacrolimus ou triamcinolona ou calcitriol ou calcipotrieno ou betametasona ou clobatsol ou halobetasol ou diflorasona ou mometasona.

[0023] Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo está presente em uma concentração de cerca de 0,1% a cerca de 3,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo está presente em

uma concentração de cerca de 0,1% a cerca de 2,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo está presente em uma concentração de cerca de 0,1% a cerca de 1,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo está presente em uma concentração de cerca de 1,0% a cerca de 2,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo está presente em uma concentração de cerca de 1,5% a cerca de 2,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo está presente em uma concentração de cerca de 1,5% a cerca de 2,5% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo está presente em uma concentração de cerca de 1,0% a cerca de 3,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo está presente em uma concentração de cerca de 2,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo está presente em uma concentração de 2,0% (p/p).

[0024] Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um agente ativo descrito no presente documento, ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo, ou uma combinação dos mesmos. Uma modalidade exemplificadora é uma combinação de crisaborol como um agente ativo e um segundo agente ativo útil para o tratamento de dermatite atópica ou psoríase. A combinação pode ser compreendida de uma mistura ou coformulação dos dois ingredientes ativos. Alternadamente, a combinação pode ser acondicionada em um dispensador em que um agente ativo está em uma câmara e um outro ingrediente ativo está em uma segunda câmara, porém no momento da distribuição os dois agentes ativos são simultaneamente liberados juntos de forma que a administração da combinação possa ocorrer em uma aplicação. Alternadamente, os agentes ativos podem ser administrados individualmente com o outro agente ativo, em que o segundo agente ativo pode ser administrado tanto por forma oral ou tópica.

[0025] Exemplos de segundos agentes ativos que são contemplados em combinação com crisaborol incluem, porém não se limitam a:

[0026] Corticosteroides tópicos tais como Fluocinonida, Desoximetasona, Mometasona, Triamcinolona, Betametasona, Alclometasona, Desonida, Hidrocortisona e Mapracorat;

[0027] Inibidores de calcineurina tópicos tais como Tacrolimus, pimecrolimus e ciclosporina;

[0028] Formulações tópicas de inibidores de PDE4 tais como apremilast, E-6005, OPA-15406, LEO 29102, DRM02 e Roflumilast;

[0029] Formulações tópicas dos inibidores de JAK quinase tais como Tofacitinib, JTE-052, Baricitinib e Upadacitinib;

[0030] Anti-inflamatórios não esteroides tópicos tais como WBI-1001 e MRX-6;

[0031] Agentes ROR tópicos tal como GSK2981278;

[0032] Tratamentos injetáveis anti- IL4, IL-31, IL-22, IL-33, IL-12, IL-23, IL-17, IgE, IL-4 tais como Dupilumab, Lebrikizumab, Nemolizumab, Tralokinumab, Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab, Secukinumab, Omazumilab, CIM-331;

[0033] Análogos da vitamina D tal como calcipotrieno;

[0034] Derivados de ácido retinoico oral tal como alitretinoína;

[0035] Agonistas selectivos do receptor hepático X oral tal como VTP-38543;

[0036] Antagonistas do receptor H4 oral tal como ZPL-389;

[0037] Antagonistas do receptor NK1 oral tais como Aprepitant e Tradipitant;

[0038] Antagonistas do receptor CRTH2 oral tais como Fevipiprant e OC-459;

[0039] Inibidores da quimase oral tal como SUN 13834;

[0040] Inibidores de GATA-3 oral tal como SB-011;

[0041] Agonistas inversos de ROR oral tais como VTP-43742, ARN6039, TAK-828 e JTE-451;

[0042] Inibidores de JAK oral; incluindo inibidores de JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 tais como PF-04965842, PF-06651600 e PF-06700841;

[0043] Agentes de PDE oral tais como apremilast, roflumilast e ibudilast;

[0044] Inibidores de IRAK4 oral tal como PF-06650833;

[0045] Inibidores de aTNF injetáveis tais como infliximab, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol;

[0046] Inibidor de galectina-3 injetável tal como GR-MD-02

[0047] Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um agente ativo descrito no presente documento, ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um agente ativo descrito no presente documento, ou um sal do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, o sal é um sal farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um agente ativo descrito no presente documento, ou um hidrato do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um agente ativo descrito no presente documento, ou um solvato do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um agente ativo descrito no presente documento, ou um profármaco do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um agente ativo descrito no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um sal farmaceuticamente aceitável de um agente ativo descrito no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um hidrato de um agente ativo descrito no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um solvato de um agente ativo descrito no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um profármaco de um agente ativo

descrito no presente documento.

II. a. ii. Solvente

[0048] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende um solvente. Em uma modalidade exemplificadora, o solvente é um alquileno glicol. Em uma modalidade exemplificadora, o solvente é propileno glicol. Em uma modalidade exemplificadora, o solvente é propileno glicol USP. Em uma modalidade exemplificadora, o solvente é butileno glicol.

[0049] Em uma modalidade exemplificadora, o solvente está presente em uma concentração de cerca de 5,0% (p/p) a cerca de 15,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o solvente está presente em uma concentração de cerca de 6,0% (p/p) a cerca de 10,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o solvente está presente em uma concentração de cerca de 6,5% (p/p) a cerca de 11,5% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o solvente está presente em uma concentração de cerca de 7,0% (p/p) a cerca de 11,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o solvente está presente em uma concentração de cerca de 7,5% (p/p) a cerca de 10,5% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o solvente está presente em uma concentração de cerca de 7,5% (p/p) a cerca de 9,5% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o solvente está presente em uma concentração de cerca de 8,5% (p/p) a cerca de 9,5% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o solvente está presente em uma concentração de cerca de 8,0% (p/p) a cerca de 10,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o solvente está presente em uma concentração de cerca de 9,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o solvente está presente em uma concentração de 9,0% (p/p).

II. a. iii. Base

[0050] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação

farmacêutica tópica compreende uma base de pomada. Em uma modalidade exemplificadora, a base é uma base de pomada. Em uma modalidade exemplificadora, a base de pomada é petrolato branco. Em uma modalidade exemplificadora, a base de pomada é petrolato branco USP. Em uma modalidade exemplificadora, a base de pomada é gelatina mineral ou vaselina ou petrolato amarelo ou parafina líquida amarela ou vaselina amarela ou vaselina branca ou parafina líquida branca. Em uma modalidade exemplificadora, a base é óleo mineral ou óleo mineral leve ou parafina ou álcool de lanolina.

[0051] A quantidade de base nas formulações farmacêuticas tópicas será dependente das quantidades dos outros componentes. Mais base pode ser adicionada para compensar por menores quantidades de outros componentes na formulação farmacêutica tópica desejada. Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração quantum satis, q.s.. Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 65% (p/p) a cerca de 90% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 65% (p/p) a cerca de 85% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 67,955% (p/p) a cerca de 89,8999% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 50% (p/p) a cerca de 60% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 60% (p/p) a cerca de 70% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 70% (p/p) a cerca de 80% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 72% (p/p) a cerca de 82% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca

de 74% (p/p) a cerca de 81% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 78% (p/p) a cerca de 82% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 75% (p/p) a cerca de 80% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 75% (p/p) a cerca de 79% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 76% (p/p) a cerca de 79% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 76% (p/p) a cerca de 77% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 76,8% (p/p) a cerca de 77% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 78% (p/p) a cerca de 79% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 76,8% (p/p) a cerca de 76,9% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 76,89% (p/p) a cerca de 76,9% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 76,80% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 76,855% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 76,8965% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 76,8976% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 76,981% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 76,90% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca

de 78,89% (p/p) a cerca de 78,9% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 78,80% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 78,855% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 78,8965% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 78,8976% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 78,981% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a base está presente em uma concentração de cerca de 78,90% (p/p).

Componentes opcionais para uma formulação farmacêutica tópica

II. a. iv. Antioxidante

[0052] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica ainda compreende um antioxidante. Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante é selecionado a partir do grupo consistindo de hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxibuti-rofenona, 4-hidroximetil-2,6-di-*terc*-butilfenol, ácido eritórbico, goma guaiac, propil galato, ácido tiodipropiônico, dilauril tiodipropionato, *terc*-butil-hidroquinona e um tocoferol, ou um sal ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante é hidroxitolueno butilado. Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante é hidroxitolueno butilado NF.

[0053] Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante está presente em uma concentração de cerca de 0,01% (p/p) a cerca de 1% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante está presente em uma concentração de cerca de 0,01% (p/p) a cerca de 0,5% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante está

presente em uma concentração de cerca de 0,05% (p/p) a cerca de 0,5% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante está presente em uma concentração de cerca de 0,05% (p/p) a cerca de 0,4% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante está presente em uma concentração de cerca de 0,05% (p/p) a cerca de 0,3% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante está presente em uma concentração de cerca de 0,07% (p/p) a cerca de 0,2% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante está presente em uma concentração de cerca de 0,05% (p/p) a cerca de 0,15% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante está presente em uma concentração de cerca de 0,1% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o antioxidante está presente em uma concentração de 0,1% (p/p).

II. a. v. Estabilizador

[0054] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica ainda compreende um estabilizador. Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador é ácido etilenodiaminatetra-acético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador é um sal farmaceuticamente aceitável de ácido etilenodiaminatetra-acético, e este sal é um sal de sódio ou um sal de potássio ou um sal de cálcio ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador é um sal farmaceuticamente aceitável de ácido etilenodiaminatetra-acético, e este sal é um sal de sódio ou um sal de cálcio ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador é is edetato dissódico de cálcio. Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador é edetato dissódico de cálcio USP.

[0055] Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,000010% (p/p) a cerca

de 0,0450% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0450% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0400% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0350% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0300% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0250% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0200% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0150% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,00010% (p/p) a cerca de 0,0100% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0090% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,000010% (p/p) a cerca de 0,0100% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0100% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0020% (p/p) a cerca de 0,0100% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0024% (p/p) a cerca de 0,0100% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0024% (p/p) a cerca de 0,0090% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de

cerca de 0,0035% (p/p) a cerca de 0,0100% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0035% (p/p) a cerca de 0,0090% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0080% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0060% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0010% (p/p) a cerca de 0,0050% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0020% (p/p) a cerca de 0,0060% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0015% (p/p) a cerca de 0,0045% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0025% (p/p) a cerca de 0,0045% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0030% (p/p) a cerca de 0,0040% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de cerca de 0,0035% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o estabilizador está presente em uma concentração de 0,0035% (p/p).

II. a. vi. Agente Emulsificante

[0056] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica ainda compreende um agente emulsificante. Em uma modalidade exemplificadora, o agente emulsificante é uma mistura glicerídica. Em uma modalidade exemplificadora, o agente emulsificante é uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um monoglicerídeo e um diglicerídeo. Em uma modalidade exemplificadora, o agente emulsificante é uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um monoglicerídeo, um diglicerídeo e um triglicerídeo. Em uma modalidade exemplificadora, o agente

emulsificante é uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um monoglicerídeo e um diglicerídeo, e em que de cerca de 40% (p/p) a cerca de 55% (p/p) da mistura glicerídica é um monoglicerídeo. Em uma modalidade exemplificadora, o agente emulsificante é uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um monoglicerídeo, um diglicerídeo e um triglicerídeo, e em que de cerca de 40% (p/p) a cerca de 55% (p/p) da mistura glicerídica é um monoglicerídeo. Em uma modalidade exemplificadora, o agente emulsificante é uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica é mono- e di-glicerídeo NF.

[0057] Em uma modalidade exemplificadora, o monoglicerídeo é selecionado a partir do grupo consistindo de gliceril monoestearato, gliceril monopalmitato, gliceril mono-oleato ou combinações dos mesmos. Em uma modalidade exemplificadora, o monoglicerídeo é um monogliceril éster de um ácido graxo saturado ou insaturado de cadeia longa. Em uma modalidade exemplificadora, o monoglicerídeo é um alfa-monoglicerídeo. Em uma modalidade exemplificadora, o diglicerídeo é um digliceril éster de um ácido graxo saturado ou insaturado de cadeia longa.

[0058] Em uma modalidade exemplificadora, a mistura glicerídica está presente em uma concentração de cerca de 3,0% (p/p) a cerca de 10,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a mistura glicerídica está presente em uma concentração de cerca de 5,0% (p/p) a cerca de 10,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a mistura glicerídica está presente em uma concentração de cerca de 6,0% (p/p) a cerca de 9,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a mistura glicerídica está presente em uma concentração de cerca de 5,0% (p/p) a cerca de 8,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a mistura glicerídica está presente em uma concentração de cerca de 6,0% (p/p) a cerca de 8,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a mistura glicerídica

está presente em uma concentração de cerca de 6,5% (p/p) a cerca de 7,5% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a mistura glicerídica está presente em uma concentração de cerca de 7,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, a mistura glicerídica está presente em uma concentração de 7,0% (p/p).

II. a. vii. Agente Endurecedor

[0059] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica ainda compreende um agente endurecedor. Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor é uma cera. Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor é uma cera, e a cera é selecionada a partir do grupo consistindo de cera de abelha, cera de parafina e cera de espermacete. Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor é cera de parafina. Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor é cera de parafina NF.

[0060] Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor está presente em uma concentração de cerca de 2,0% (p/p) a cerca de 6,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor está presente em uma concentração de cerca de 2,0% (p/p) a cerca de 8,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor está presente em uma concentração de cerca de 3,0% (p/p) a cerca de 5,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor está presente em uma concentração de cerca de 4,0% (p/p) a cerca de 6,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor está presente em uma concentração de cerca de 4,0% (p/p) a cerca de 5,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor está presente em uma concentração de cerca de 4,5% (p/p) a cerca de 5,5% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor está presente em uma concentração de cerca de 5,0% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, o agente endurecedor está presente em

uma concentração de 5,0% (p/p).

Formulações farmacêuticas tópicas específicas

II. a. viii.

[0061] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende:

a) um agente ativo que trata dermatite atópica e/ou psoríase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno glicol; e

c) petrolato

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0062] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende:

a) um agente ativo que trata dermatite atópica e/ou psoríase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno glicol;

c) petrolato;

d) um antioxidante;

e) um estabilizador;

f) um agente emulsificante; e

g) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0063] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende:

a) um agente ativo que trata dermatite atópica e/ou

psoríase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;

c) petrolato;

d) um antioxidante;

e) um estabilizador;

f) um agente emulsificante; e

g) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0.5% (p/p) de água.

[0064] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste de:

a) um agente ativo que trata dermatite atópica e/ou psoríase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;

c) petrolato;

d) um antioxidante;

e) edetato dissódico de cálcio;

f) um agente emulsificante; e

g) um agente endurecedor.

[0065] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste de:

a) um agente ativo que trata dermatite atópica e/ou psoríase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;

- c) petrolato;
- d) um antioxidante;
- e) de cerca de 0,0020% (p/p) a cerca de 0,0040% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;
- f) um agente emulsificante; e
- g) um agente endurecedor.

[0066] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) um agente ativo que trata dermatite atópica e/ou psoríase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;
 - b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;
 - c) petrolato;
 - d) um antioxidante;
 - e) um estabilizador;
 - f) uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos; e
 - g) um agente endurecedor
- em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0.5% (p/p) de água.

[0067] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) um agente ativo que trata dermatite atópica e/ou psoríase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;
- b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;
- c) petrolato;
- d) um antioxidante;

- e) um estabilizador;
- f) uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
- g) um agente endurecedor
em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0.5% (p/p) de água.

[0068] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) um agente ativo que trata dermatite atópica e/ou psoríase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;
- b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;
- c) petrolato;
- d) um antioxidante;
- e) um estabilizador;
- f) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e

- g) um agente endurecedor
em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0.5% (p/p) de água.

[0069] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) um agente ativo que trata dermatite atópica e/ou psoríase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um

solvato do mesmo;

b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;

c) petrolato;

d) um antioxidante;

e) um estabilizador;

f) de cerca de 6% (p/p) a cerca de 8% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e

g) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0070] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

a) um agente ativo que trata dermatite atópica e/ou psoríase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;

c) petrolato;

d) um antioxidante;

e) edetato dissódico de cálcio;

f) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e

g) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0071] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

a) um agente ativo que trata dermatite atópica e/ou psoríase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;

c) petrolato;

d) um antioxidante;

e) de cerca de 0,0020% (p/p) a cerca de 0,0040% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;

f) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e

g) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0072] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

a) 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;

c) petrolato;

d) um antioxidante;

- e) um estabilizador;
 - f) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
 - g) um agente endurecedor
- em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0073] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;
 - b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;
 - c) petrolato;
 - d) um antioxidante;
 - e) edetato dissódico de cálcio;
 - f) de cerca de 6% (p/p) a cerca de 8% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
 - g) um agente endurecedor
- em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0074] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-

benzoxaborol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;

c) petrolato;

d) um antioxidante;

e) de cerca de 0,0020% (p/p) a cerca de 0,0040% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;

f) de cerca de 6% (p/p) a cerca de 8% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e

g) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0.5% (p/p) de água.

[0075] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

a) 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno glicol;

c) petrolato;

d) hidroxitolueno butilado;

e) edetato dissódico de cálcio;

f) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55%

da mistura glicerídica; e

g) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0076] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

a) 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-

benzoxaborol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno glicol;

c) petrolato;

d) hidroxitolueno butilado;

e) edetato dissódico de cálcio;

f) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e

g) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0077] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

a) cerca de 2% (p/p) de 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) cerca de 9% (p/p) de propileno glicol;

c) petrolato branco;

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

- e) cerca de 0,0035% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;
 - f) cerca de 7% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
 - g) um agente endurecedor
- em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0.5% (p/p) de água.

[0078] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste de:

- a) 2% (p/p) de 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;
- b) 9% (p/p) de propileno glicol;
- c) 76,8965% (p/p) de petrolato branco;
- d) 0,1% (p/p) de hidroxitolueno butilado;
- e) 0,0035% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;
- f) 7% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
- g) 5% (p/p) de cera de parafina.

Formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo

II. a.ix.

[0079] Em um outro aspecto, a invenção compreende uma formulação farmacêutica tópica que não compreende um agente ativo que é útil no tratamento de condições inflamatórias relacionadas. Essas formulações farmacêuticas tópicas que não contêm um agente ativo também são úteis no tratamento de condições inflamatórias tais como dermatite atópica e/ou psoríase. Em uma modalidade exemplificadora,

essa formulação farmacêutica tópica não contém um ou mais dos agentes ativos listados no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo ainda compreende até cerca de 0,5% (p/p) de água. Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo ainda compreende até cerca de 0,1% (p/p) de água. Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo ainda compreende até cerca de 0,01% (p/p) de água.

[0080] A formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo pode opcionalmente conter um solvente, uma base, um antioxidante, um estabilizador, um agente emulsificante e um agente endurecedor. A identidade e concentrações para cada um desses componentes na formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo podem ser encontradas nas seções II. a. i.; II. a. ii.; II. a. iii.; II. a. iv.; II. a. v.; II. a. vi.; II. a. vii.; e II. a. viii. deste documento.

Formulações farmacêuticas tópicas específicas sem um agente ativo

II. a.x.

[0081] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende:

- a) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno glicol;
- b) petrolato;
- c) um antioxidante;
- d) um estabilizador;
- e) um agente emulsificante; e
- f) um agente endurecedor,

em que a formulação tópica farmacêutica não compreende um agente ativo e em que a formulação compreende não mais do que

cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0082] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende:

- a) cerca de 5% (p/p) de um solvente;
- b) cerca de 89,8999% (p/p) de petrolato;
- c) cerca de 0,1% (p/p) de um antioxidante;
- d) cerca de 0,0001% (p/p) de um estabilizador;
- e) cerca de 3% (p/p) de um agente emulsificante; e
- f) cerca de 2% (p/p) de um agente endurecedor,

em que a formulação tópica farmacêutica não compreende um agente ativo e em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) água.

[0083] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende:

- a) cerca de 15% (p/p) de um solvente;
- b) cerca de 67,955% (p/p) de petrolato;
- c) cerca de 1% (p/p) de um antioxidante;
- d) cerca de 0,0450% (p/p) de um estabilizador;
- e) cerca de 10% (p/p) de um agente emulsificante; e
- f) cerca de 6% (p/p) de um agente endurecedor,

em que a formulação tópica farmacêutica não compreende um agente ativo e em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0084] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende:

- a) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de um solvente;
- b) de cerca de 67,955% (p/p) a cerca de 89,8999% (p/p) de petrolato;
- c) de cerca de 0,1% (p/p) a cerca de 1% (p/p) de um

antioxidante;

d) de cerca de 0,0001% (p/p) a cerca de 0,0450% (p/p) de um estabilizador;

e) de cerca de 3% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de um agente emulsificante; e

f) de cerca de 2% (p/p) a cerca de 6% (p/p) de um agente endurecedor,

em que a formulação tópica farmacêutica não compreende um agente ativo e em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0085] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende:

a) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno glicol;

b) de cerca de 67,955% (p/p) a cerca de 89,8999% (p/p) de petrolato;

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

d) de cerca de 0,0001% (p/p) a cerca de 0,0450% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;

e) de cerca de 3% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de uma mistura glicerídica; e

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

em que a formulação tópica farmacêutica não compreende um agente ativo e em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0086] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende:

a) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno

glicol;

b) de cerca de 67,955% (p/p) a cerca de 89,8999% (p/p) de petrolato;

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

d) de cerca de 0,0001% (p/p) a cerca de 0,0450% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;

e) de cerca de 3% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e

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

em que a formulação tópica farmacêutica não compreende um agente ativo e em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0087] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende:

a) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;

b) petrolato;

c) um antioxidante;

d) um estabilizador;

e) um agente emulsificante; e

f) um agente endurecedor,

em que a formulação tópica farmacêutica não compreende um agente ativo e em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0088] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação

farmacêutica tópica compreende:

- a) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;
- b) petrolato;
- c) um antioxidante;
- d) edetato dissódico de cálcio;
- e) um agente emulsificante; e
- f) um agente endurecedor,

em que a formulação tópica farmacêutica não compreende um agente ativo e em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0089] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste de:

- a) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol; b) petrolato;
- c) um antioxidante;
- d) de cerca de 0,0020% (p/p) a cerca de 0,0040% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;
- e) um agente emulsificante; e
- f) um agente endurecedor.

[0090] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) propileno glicol;
- b) petrolato;
- c) um antioxidante;
- d) um estabilizador;
- e) uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos; e
- f) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0091] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;
- b) petrolato;
- c) um antioxidante;
- d) um estabilizador;
- e) uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
- f) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0092] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;
- b) petrolato;
- c) um antioxidante;
- d) um estabilizador;
- e) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
- f) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de

0,5% (p/p) de água.

[0093] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;
 - b) petrolato;
 - c) um antioxidante;
 - d) um estabilizador;
 - e) de cerca de 6% (p/p) a cerca de 8% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
 - f) um agente endurecedor
- em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0094] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;
 - b) petrolato;
 - c) um antioxidante;
 - d) edetato dissódico de cálcio;
 - e) de cerca de 6% (p/p) a cerca de 8% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
 - f) um agente endurecedor
- em que a formulação compreende não mais do que cerca de

0,5% (p/p) de água.

[0095] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de propileno glicol;
 - b) petrolato;
 - c) um antioxidante;
 - d) de cerca de 0,0020% (p/p) a cerca de 0,0040% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;
 - e) de cerca de 6% (p/p) a cerca de 8% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
 - f) um agente endurecedor
- em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0096] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno glicol;
- b) petrolato;
- c) hidroxitolueno butilado;
- d) edetato dissódico de cálcio;
- e) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
- f) um agente endurecedor

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0097] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno glicol;
- b) petrolato;
- c) hidroxitolueno butilado;
- d) edetato dissódico de cálcio;
- e) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 10% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
- f) cera de parafina

em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[0098] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de:

- a) cerca de 9% (p/p) de propileno glicol;
- b) petrolato branco;
- c) cerca de 0,1% (p/p) de hidroxitolueno butilado;
- d) cerca de 0,0035% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;
- e) cerca de 7% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
- f) cerca de 5% (p/p) de cera de parafina.

[0099] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste de:

- a) 9% (p/p) de propileno glicol;
 - b) 78,8965% (p/p) de petrolato branco;
 - c) 0,1% (p/p) de hidroxitolueno butilado;
 - d) 0,0035% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;
 - e) 7% (p/p) de uma mistura glicerídica, em que a mistura glicerídica compreende um ou mais monoglicerídeos e um ou mais diglicerídeos, em que um ou mais monoglicerídeos estão em uma concentração total dentre 40% e 55% da mistura glicerídica; e
 - f) 5% (p/p) de cera de parafina
- em que a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[00100] Informação com relação a excipientes de uso nas formulações farmacêuticas tópicas descritos no presente documento, assim como a produção dessas formulações farmacêuticas tópicas, pode ser encontrada no presente documento assim como em Remington: The Science e Practice of Pharmacy, 21st Ed., Pharmaceutical Press (2011), cujo conteúdo é incorporado a título de referência para todas as finalidades.

III. Os Métodos

[00101] Em um outro aspecto da invenção, um agente ativo descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo, pode ser utilizado nos métodos descritos no presente documento. Em um outro aspecto da invenção, a formulação farmacêutica tópica descrita no presente documento pode ser utilizada nos métodos descritos no presente documento. Em um outro aspecto da invenção, a formulação farmacêutica tópica com um agente ativo, descrita no presente documento, pode ser utilizada nos métodos descritos no presente documento. Em um outro aspecto da invenção, a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, pode ser utilizada nos métodos

descritos no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, em qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o animal sendo administrado um agente ativo descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo, ou a formulação farmacêutica tópica descrita no presente documento não precisa de outro modo de tratamento com o referido agente ativo descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo, ou uma formulação farmacêutica tópica descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, em qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o animal sendo administrado um agente ativo descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo, ou uma formulação farmacêutica tópica descrita no presente documento precisa de tratamento com o referido agente ativo descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo, ou uma formulação farmacêutica tópica descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, em qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o animal sendo administrado com uma formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, de outro modo não precisa de tratamento com a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo. Em uma modalidade exemplificadora, em qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o animal sendo administrado com uma formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, precisa de tratamento com a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo.

III.a. Citoquina e/ou Quimiocina

[00102] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para

diminuir a liberação de uma citoquina e/ou uma quimiocina, o método compreendendo colocar uma célula em contato com um agente ativo descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um método para diminuir a liberação de uma citoquina e/ou uma quimiocina, o método compreendendo colocar uma célula em contato com uma formulação farmacêutica tópica com um agente ativo descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um método para diminuir a liberação de uma citoquina e/ou uma quimiocina, o método compreendendo colocar uma célula em contato com uma formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, para qualquer um dos métodos providos no presente documento, a liberação da citoquina e/ou quimiocina é diminuída. Em uma modalidade exemplificadora, para qualquer um dos métodos descritos no presente documento, a citoquina e/ou quimiocina é diminuída.

[00103] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para diminuir a liberação de uma citoquina e/ou uma quimiocina de uma célula, o método compreendendo colocar a célula em contato com um agente ativo descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, o agente ativo contacta a célula através da administração de uma formulação farmacêutica tópica descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um método para diminuir a liberação de uma citoquina e/ou uma quimiocina de uma célula, o método compreendendo: colocar a célula em contato com uma formulação

farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, a liberação da citoquina e/ou quimiocina pela célula é diminuída. Em uma modalidade exemplificadora, a célula é uma célula da pele.

[00104] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para diminuir a liberação de uma citoquina e/ou uma quimiocina de uma célula, o método compreendendo colocar a célula em contato com uma formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a liberação da citoquina e/ou quimiocina pela célula é diminuída. Em uma modalidade exemplificadora, a célula é uma célula da pele.

[00105] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para diminuir a liberação da citoquina e/ou da quimiocina por uma célula da pele, o método compreendendo colocar a célula da pele em contato com um agente ativo ao se administrar a formulação farmacêutica tópica descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a liberação da citoquina e/ou quimiocina pela célula da pele é diminuída.

[00106] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para diminuir a liberação da citoquina e/ou a quimiocina por uma célula da pele, o método compreendendo colocar a célula da pele em contato com uma formulação farmacêutica tópica descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a liberação da citoquina e/ou quimiocina pela célula da pele é diminuída.

[00107] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para diminuir a liberação da citoquina e/ou da quimiocina por uma célula da pele, o método compreendendo colocar a célula da pele em contato com uma formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a liberação da citoquina e/ou quimiocina pela célula da pele é diminuída.

[00108] Em uma modalidade exemplificadora, a citocina e/ou quimiocina é selecionada a partir do grupo consistindo de TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-23 e IL-31. Em uma modalidade exemplificadora, a citocina e/ou quimiocina é TNF- α . Em uma modalidade exemplificadora, a citocina e/ou quimiocina é IL-23. Em uma modalidade exemplificadora, a citocina e/ou quimiocina é IL-2. Em uma modalidade exemplificadora, a citocina e/ou quimiocina é IL-17.

[00109] Em uma modalidade exemplificadora, para qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o agente ativo ou a formulação farmacêutica tópica está presente em uma quantidade que diminui a liberação da citocina e/ou quimiocina descrita no presente documento em pelo menos cerca de 5 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 30 a cerca de 100%, 40 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 50 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 60 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 70 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 80 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 90 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 30 a cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 40 a cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 45 a cerca de 80%, ou pelo menos cerca de 55 a cerca de 75%, ou pelo menos cerca de 75 a cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 55 a cerca de 99%, ou pelo menos cerca de 5% a cerca de 20% ou pelo menos cerca de 10% a cerca de 25%.

III.b. Fosfodiesterase

[00110] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para inibir uma fosfodiesterase (PDE), o método compreendendo colocar a fosfodiesterase em contato com um agente ativo descrito no presente documento, ou um sal farmacêuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, o composto da invenção é um composto descrito no presente documento ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade

exemplificadora, o composto da invenção é um composto descrito no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a quantidade do composto é uma quantidade terapeuticamente eficaz. Em uma modalidade exemplificadora, o composto está de acordo com uma fórmula descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, para qualquer um dos métodos descritos no presente documento, a fosfodiesterase é inibida.

[00111] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para inibir uma fosfodiesterase (PDE) em uma célula, o método compreendendo colocar a célula em contato com a formulação farmacêutica tópica com um agente ativo descrita no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo. Em um outro aspecto, a invenção provê um método para inibir uma fosfodiesterase (PDE) em uma célula, o método compreendendo colocar a célula em contato com a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo descrito no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, a quantidade do agente ativo é uma quantidade terapeuticamente eficaz. Em uma modalidade exemplificadora, a quantidade da formulação farmacêutica tópica com um agente ativo é uma quantidade terapeuticamente eficaz. Em uma modalidade exemplificadora, a quantidade da formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo é uma quantidade terapeuticamente eficaz. Em uma modalidade exemplificadora, para qualquer um dos métodos descritos no presente documento, a célula é uma célula da pele. Em uma modalidade exemplificadora, para qualquer um dos métodos descritos no presente documento, a fosfodiesterase é inibida.

[00112] Em uma modalidade exemplificadora, a fosfodiesterase é selecionada a partir do grupo consistindo de PDE1, PDE2, PDE3, PDE4,

PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 e PDE11. Em uma modalidade exemplificadora, a fosfodiesterase é PDE4. Em uma modalidade exemplificadora, a PDE4 é selecionada a partir do grupo consistindo de PDE4A, PDE4B, PDE4C e PDE4D. Em uma modalidade exemplificadora, a PDE4 é PDE4B. Em uma modalidade exemplificadora, a fosfodiesterase é PDE7.

[00113] Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê um método para inibir uma fosfodiesterase 4 (PDE4), porém não inibe significativamente pelo menos uma PDE que é selecionada a partir do grupo consistindo de PDE1, PDE2, PDE3, PDE5 e PDE6, envolvendo colocar uma célula em contato com uma formulação farmacêutica tópica descrita no presente documento, deste modo provendo a referida inibição.

[00114] Em uma modalidade exemplificadora, para qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o agente ativo ou a formulação farmacêutica tópica está presente em uma quantidade que inibe uma fosfodiesterase descrita no presente documento em pelo menos cerca de 5 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 30 a cerca de 100%, 40 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 50 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 60 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 70 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 80 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 90 a cerca de 100%, ou pelo menos cerca de 30 a cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 40 a cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 45 a cerca de 80%, ou pelo menos cerca de 55 a cerca de 75%, ou pelo menos cerca de 75 a cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 55 a cerca de 99%, ou pelo menos cerca de 5% a cerca de 20% ou pelo menos cerca de 10% a cerca de 25%.

III.c. Condições

[00115] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para tratar e/ou prevenir uma condição em um animal, o método

compreendendo administrar ao animal uma quantidade terapeuticamente eficaz e/ou profilaticamente eficaz da formulação farmacêutica tópica com um agente ativo, descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a condição é tratada e/ou prevenida. Em uma modalidade exemplificadora, o animal precisa de tratamento e/ou profilaxia do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, o animal de outro modo não precisa de tratamento e/ou profilaxia do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, a condição é uma condição da pele. Em uma modalidade exemplificadora, a condição é prurite.

[00116] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para tratar e/ou prevenir uma condição em um animal, o método compreendendo administrar ao animal, uma quantidade terapeuticamente eficaz e/ou profilaticamente eficaz da formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a condição é tratada e/ou prevenida. Em uma modalidade exemplificadora, o animal precisa de tratamento e/ou profilaxia do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, a condição é uma condição da pele. Em uma modalidade exemplificadora, a condição é prurite.

[00117] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para tratar e/ou prevenir uma condição inflamatória relacionada em um animal, o método compreendendo administrar ao animal uma quantidade terapeuticamente eficaz e/ou profilaticamente eficaz da formulação farmacêutica tópica com um agente ativo, descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a condição inflamatória relacionada é tratada e/ou prevenida. Em uma modalidade exemplificadora, o animal precisa de tratamento e/ou profilaxia do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, o animal de outro modo não precisa de tratamento e/ou profilaxia do mesmo.

Em uma modalidade exemplificadora, a condição inflamatória relacionada é uma condição da pele.

[00118] Em um outro aspecto, a invenção provê um método para tratar e/ou prevenir uma condição inflamatória relacionada em um animal, o método compreendendo administrar ao animal, uma quantidade terapêuticamente eficaz e/ou profilaticamente eficaz da formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento. Em uma modalidade exemplificadora, a condição inflamatória relacionada é tratada e/ou prevenida. Em uma modalidade exemplificadora, o animal precisa de tratamento e/ou profilaxia do mesmo.

[00119] Em uma modalidade exemplificadora, a condição inflamatória relacionada é psoríase. Em uma modalidade exemplificadora, a condição inflamatória relacionada é psoríase em placas ou psoríase flexural (psoríase inversa) ou psoríase gutata ou psoríase pustular ou psoríase ungueal ou artrite psoriática ou psoríase eritrodérmica. Em uma modalidade exemplificadora, a condição inflamatória relacionada é psoríase em placas. Em uma modalidade exemplificadora, a condição inflamatória relacionada é psoríase ungueal.

[00120] Em uma modalidade exemplificadora, a condição inflamatória relacionada é dermatite. Em uma modalidade exemplificadora, a condição inflamatória relacionada é dermatite de contato ou dermatite atópica ou dermatite numular ou dermatite seborreica ou dermatite de estase. Em uma modalidade exemplificadora, a condição inflamatória relacionada é dermatite atópica. Em uma modalidade exemplificadora, a condição inflamatória relacionada é eczema.

[00121] Em uma modalidade exemplificadora, para qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o animal é selecionado a

partir do grupo consistindo de ser humano, gado, veado, rena, cabra, abelha polinizadora, porco, ovelha, cavalo, vaca, touro, cão, porquinho da índia, gerbo, coelho, gato, camelo, iaque, elefante, avestruz, lontra, galinha, pato, ganso, galinha d'angola, pombo, cisne e peru. Em uma outra modalidade exemplificadora, para qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o animal é selecionado a partir do grupo consistindo de um ser humano, gado, cabra, porco, ovelha, cavalo, vaca, touro, cão, porquinho da índia, gerbo, coelho, gato, galinha e peru. Em uma outra modalidade exemplificadora, para qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o animal é um ser humano.

[00122] Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve prevenir a psoríase administrando a formulação farmacêutica tópica com um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase é prevenida. Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve prevenir a psoríase administrando a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase é prevenida. Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve tratar psoríase administrando a formulação farmacêutica tópica com um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase é tratada.

[00123] Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve tratar psoríase administrando a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase é tratada.

[00124] Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve prevenir psoríase em placas administrando a formulação farmacêutica tópica com um agente ativo, descrita no presente

documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase em placas é prevenida.

[00125] Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve prevenir psoríase em placas administrando a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase em placas é prevenida.

[00126] Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve tratar psoríase em placas administrando a formulação farmacêutica tópica com um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase em placas é tratada. Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve tratar psoríase em placas administrando a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase em placas é tratada.

[00127] Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve prevenir psoríase ungueal administrando a formulação farmacêutica tópica com um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase ungueal é prevenida.

[00128] Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve prevenir psoríase ungueal administrando a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase ungueal é prevenida. Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve tratar psoríase ungueal administrando a formulação farmacêutica tópica com um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase ungueal é tratada. Em uma outra

modalidade exemplificadora, o método envolve tratar psoríase ungueal administrando a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a psoríase ungueal é tratada.

[00129] Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve prevenir dermatite atópica administrando a formulação farmacêutica tópica com um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a dermatite atópica é prevenida.

[00130] Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve prevenir dermatite atópica administrando a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a dermatite atópica é prevenida.

[00131] Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve tratar dermatite atópica administrando a formulação farmacêutica tópica com um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a dermatite atópica é tratada.

[00132] Em uma outra modalidade exemplificadora, o método envolve tratar dermatite atópica administrando a formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo, descrita no presente documento, a um animal. Em uma modalidade exemplificadora, a dermatite atópica é tratada.

[00133] Modalidades exemplificadoras são sumarizadas abaixo no presente documento.

[00134] Em uma modalidade exemplificadora, a invenção provê uma formulação farmacêutica tópica compreendendo: a) um agente ativo que trata uma condição inflamatória relacionada, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um hidrato ou um solvato do mesmo;

b) de cerca de 5% (p/p) a cerca de 15% (p/p) de propileno glicol; e c) petrolato.

[00135] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com o parágrafo acima, a formulação compreende não mais do que cerca de 0,5% (p/p) de água.

[00136] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do propileno glicol é de cerca de 7% (p/p) a cerca de 11% (p/p).

[00137] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do propileno glicol é de cerca de 6% (p/p) a cerca de 10% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do propileno glicol é de cerca de 8% (p/p) a cerca de 10% (p/p).

[00138] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do propileno glicol é cerca de 9% (p/p).

[00139] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do propileno glicol é 9% (p/p).

[00140] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o propileno glicol é propileno glicol USP.

[00141] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a formulação farmacêutica tópica ainda compreende um agente emulsificante.

[00142] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, em que o agente emulsificante é uma mistura glicerídica.

[00143] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com

qualquer um dos parágrafos acima, em que o agente emulsificante é uma mistura glicerídica, e a mistura glicerídica compreende um monoglicerídeo e um diglicerídeo.

[00144] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade da mistura glicerídica é de cerca de 3% (p/p) a cerca de 10% (p/p).

[00145] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade da mistura glicerídica é de cerca de 5% (p/p) a cerca de 8% (p/p).

[00146] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade da mistura glicerídica é de cerca de 6% (p/p) a cerca de 8% (p/p).

[00147] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade da mistura glicerídica é cerca de 7% (p/p).

[00148] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade da mistura glicerídica é 7% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a mistura glicerídica é Mono- e Diglicerídeo NF.

[00149] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, de cerca de 40% (p/p) a cerca de 55% (p/p) da mistura glicerídica é um monoglicerídeo.

[00150] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a formulação farmacêutica tópica ainda compreende um estabilizador. Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o estabilizador é ácido etilenodiamina tetra-acético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima,

ainda compreendendo um sal de sódio ou um sal de potássio ou um sal de cálcio, ou uma mistura dos mesmos, de ácido etilenodiaminatetraacético. Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, ainda compreendendo um sal de sódio ou um sal de cálcio ou uma mistura dos mesmos, de ácido etilenodiaminatetra-acético.

[00151] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, ainda compreendendo edetato dissódico de cálcio.

[00152] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, ainda compreendendo edetato dissódico de cálcio USP.

[00153] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do ácido etilenodiaminatetraacético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é de cerca de 0,0001% (p/p) a cerca de 0,01% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do ácido etilenodiaminatetraacético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é de cerca de 0,001% (p/p) a cerca de 0,01% (p/p).

[00154] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do ácido etilenodiaminatetraacético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é de cerca de 0,001% (p/p) a cerca de 0,005% (p/p).

[00155] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do ácido etilenodiaminatetraacético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é de cerca de 0,0025% (p/p) a cerca de 0,0045% (p/p).

[00156] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do ácido

etilenodiaminatetraacético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é de cerca de 0,0035% (p/p).

[00157] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do ácido etilenodiaminatetraacético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é de 0,0035% (p/p).

[00158] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do edetato dissódico de cálcio USP é de 0,0035% (p/p).

[00159] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, ainda compreendendo um antioxidante.

[00160] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o antioxidante é selecionado a partir do grupo consistindo de hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxibutirolfenona, 4-hidroximetil-2,6-di-*terc*-butilfenol, ácido eritórbrico, goma guaiac, propil galato, ácido tiodipropiônico, dilauril tiodipropionato, *terc*-butil-hidroquinona e tocoferóis tais como vitamina E, e similares, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos, e misturas dos mesmos.

[00161] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o antioxidante é hidroxitolueno butilado.

[00162] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do antioxidante é de cerca de 0,01% (p/p) a cerca de 1% (p/p).

[00163] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do antioxidante é de

cerca de 0,05% (p/p) a cerca de 0,5% (p/p).

[00164] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do antioxidante é de cerca de 0,1% (p/p).

[00165] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do antioxidante é de 0,1% (p/p).

[00166] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o antioxidante é hidroxitolueno butilado.

[00167] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o antioxidante é hidroxitolueno butilado NF.

[00168] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, ainda compreendendo um agente endurecedor.

[00169] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do agente endurecedor é de cerca de 2% (p/p) a cerca de 8% (p/p).

[00170] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do agente endurecedor é de cerca de 4% (p/p) a cerca de 6% (p/p). Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do agente endurecedor é cerca de 5% (p/p).

[00171] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do agente endurecedor é 5% (p/p).

[00172] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o agente endurecedor é selecionado

a partir do grupo consistindo de cera de abelha, cera de parafina, cera e cera de espermacete.

[00173] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o agente endurecedor é cera de parafina.

[00174] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o agente endurecedor é cera de parafina NF.

[00175] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o agente endurecedor é 5% (p/p) de cera de parafina NF.

[00176] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o agente ativo é 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol. Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do agente ativo é de cerca de 0,1% (p/p) a cerca de 2,0% (p/p).

[00177] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol é de cerca de 0,1% (p/p) a cerca de 2,0% (p/p).

[00178] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, a quantidade do 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol é de 2,0% (p/p).

[00179] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o restante da formulação é petrolato. Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos acima, o restante da formulação é petrolato branco.

[00180] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com

qualquer um dos parágrafos acima, o restante da formulação é petrolato branco USP.

[00181] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste de: a) 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol; b) propileno glicol; c) hidroxitolueno butilado; d) edetato dissódico de cálcio; e) mono- e di- glicerídeos; f) cera de parafina; e g) petrolato branco.

[00182] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de: a) 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol; b) propileno glicol; c) hidroxitolueno butilado; d) edetato dissódico de cálcio; e) mono- e di- glicerídeos; f) cera de parafina; e g) petrolato branco.

[00183] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica compreende: a) 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol; b) propileno glicol; c) hidroxitolueno butilado; d) edetato dissódico de cálcio; e) mono- e di- glicerídeos; f) cera de parafina; e g) petrolato branco.

[00184] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste de: a) 2% (p/p) de 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol; b) 9% (p/p) de propileno glicol; c) 0,1% (p/p) de hidroxitolueno butilado; d) 0,0035% (p/p) de edetato dissódico de cálcio; e) 7% (p/p) de mono- e di- glicerídeos; f) 5% (p/p) de cera de parafina; e g) 76,8965% (p/p) de petrolato branco.

[00185] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de: a) 2% (p/p) de 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol; b) 9% (p/p) de propileno glicol; c) 0,1% (p/p) de hidroxitolueno butilado; d) 0,0035% (p/p) de edetato dissódico de cálcio; e) 7% (p/p) de mono- e di- glicerídeos, em que entre 40% e 55% é o monoglicerídeo; f) 5% (p/p) de cera de parafina; e g) 76,8965% (p/p) de petrolato branco.

[00186] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste essencialmente de: a) cerca de 2% (p/p) de 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol; b) cerca de 9% (p/p) de propileno glicol; c) cerca de 0,1% (p/p) de hidroxitolueno butilado; d) cerca de 0,0035% (p/p) de edetato dissódico de cálcio; e) cerca de 7% (p/p) de mono- e di- glicerídeos, em que entre 40% e 55% é o monoglicerídeo; f) cerca de 5% (p/p) de cera de parafina; e g) cerca de 76,8965% (p/p) de petrolato branco.

[00187] Em uma modalidade exemplificadora, a formulação farmacêutica tópica consiste de: a) cerca de 2% (p/p) de 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol; b) cerca de 9% (p/p) de propileno glicol; c) cerca de 0,1% (p/p) de hidroxitolueno butilado; d) cerca de 0,0035% (p/p) de edetato dissódico de cálcio; e) cerca de 7% (p/p) de mono- e di- glicerídeos, em que entre 40% e 55% é o monoglicerídeo; f) cerca de 5% (p/p) de cera de parafina; e g) cerca de 76,8965% (p/p) de petrolato branco.

[00188] Em uma modalidade exemplificadora, a invenção é um método para diminuir a liberação da citoquina e/ou da quimiocina, o método compreendendo colocar uma célula em contato com a formulação farmacêutica tópica de acordo com qualquer um dos parágrafos acima.

[00189] Em uma modalidade exemplificadora, a invenção é um método para tratar uma condição inflamatória relacionada em um animal, o método compreendendo administrar ao animal a quantidade terapeuticamente eficaz da formulação farmacêutica tópica de acordo com qualquer um dos parágrafos acima.

[00190] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos de método acima, a condição inflamatória relacionada é psoríase.

[00191] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com

qualquer um dos parágrafos de método acima, a condição inflamatória relacionada é dermatite atópica.

[00192] Em uma modalidade exemplificadora, de acordo com qualquer um dos parágrafos de método acima, o animal é um ser humano.

[00193] Em uma modalidade exemplificadora, a invenção é um método de tratamento de dermatite atópica em um ser humano, o método compreendendo administrar ao ser humano uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação farmacêutica tópica de acordo com qualquer um dos parágrafos acima.

[00194] Em uma modalidade exemplificadora, a invenção é um método de tratamento de psoríase em um ser humano, o método compreendendo administrar ao ser humano uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação farmacêutica tópica de acordo com qualquer um dos parágrafos acima.

[00195] A invenção é ainda ilustrada pelos Exemplos que seguem. Os exemplos não pretendem definir ou limitar o escopo da invenção.

EXPERIMENTOS

Estudos polimórficos

[00196] Formas sólidas cristalinas diferentes do mesmo composto frequentemente possuem diferentes propriedades de estado sólido tais como ponto de fusão, solubilidade, taxa de dissolução, higroscopicidade, vazão do pó, propriedades mecânicas, estabilidade química e estabilidade física. Essas propriedades de estado sólido podem oferecer vantagens em filtração, secagem e operações unitárias de fabricação de formas de dosagem. Sendo assim, uma vez que as formas sólidas cristalinas diferentes do mesmo composto foram identificadas, a forma sólida cristalina ideal sob qualquer conjunto de condições de processamento e fabricação pode ser determinada assim como as diferentes propriedades de estado sólido de cada forma sólida

cristalina.

[00197] Polimorfos de uma molécula podem ser obtidos por vários métodos conhecidos na técnica. Os referidos métodos incluem, porém não se limitam a recristalização em fusão, resfriamento em fusão, recristalização de solvente, dessolvatação, evaporação rápida, resfriamento rápido, resfriamento lento, difusão de vapor e sublimação. Polimorfos podem ser detectados, identificados, classificados e caracterizados usando técnicas bem conhecidas tais como, porém sem se limitar a, calorimetria de varredura diferencial (DSC), termogravimetria (TGA), difratometria de raios X em pó (XRPD), difratometria de raios X de cristal único, ressonância magnética nuclear de estado sólido (RMN), espectrometria infravermelha (IR), espectroscopia Raman e microscopia ótica em estágio quente.

[00198] Durante o desenvolvimento do processo de fabricação para a substância do fármaco crisaborol, as tentativas foram direcionadas a identificar os polimorfos de crisaborol. Vários sistemas solventes que envolveram solventes próticos do tipo água, solventes apróticos polares do tipo dimetoxietano e solventes não polares tais como heptanos foram explorados. Esses estudos resultaram na identificação dos três polimorfos da substância do fármaco crisaborol que foram diferenciados pela difração de raios X em pó. A forma 2 foi a forma utilizada em estudos clínicos através da fase 2. A forma 1 foi identificada como a forma comercial e foi utilizada nos estudos da fase 3.

[00199] Existem vários métodos analíticos que um versado na técnica química em estado sólido pode utilizar para analisar as formas sólidas. O termo "analisar" conforme usado no presente documento significa obter informação sobre a estrutura em estado sólido das formas sólidas. Por exemplo, a difração de raios X é uma técnica adequada para diferenciar formas sólidas amorfas a partir de formas sólidas cristalinas de um composto. A difração de raios X também é adequada

para quantificar a quantidade da forma sólida cristalina (ou formas) em uma mistura. Na difração de raios-X, os raios X são direcionados em um cristal e a intensidade dos raios X difracionados é medida como uma função de duas vezes o ângulo entre a fonte de raios-X e o feixe difracionado pela amostra. A intensidade desses raios-X difracionados pode ser colocada em um gráfico como picos com o eixo x sendo duas vezes o ângulo (este é conhecido como o ângulo " 2θ ") entre a fonte de raios-X e os raios-X difracionados e com o eixo y sendo a intensidade dos raios-X difracionados. Este gráfico é chamado um padrão de difração de raios-X ou padrão de pó. Diferentes formas sólidas cristalinas exibem padrões de pó diferentes devido à localização dos picos no eixo x ser uma propriedade da estrutura em estado sólido do cristal.

[00200] Os referidos padrões de pó, ou porções dos mesmos, podem ser usados como uma impressão digital identificadora para uma forma sólida cristalina. Sendo assim, pode-se tomar um padrão de pó de uma amostra desconhecida e comparar aquele padrão de pó com um padrão de pó de referência. Uma correspondência positiva significaria que a amostra desconhecida é da mesma forma sólida cristalina que aquela de referência. Também se pode analisar uma amostra desconhecida contendo uma mistura de formas sólidas ao se adicionar e subtrair padrões de pó de compostos conhecidos.

[00201] Quando se selecionam picos em um padrão de pó para caracterizar uma forma sólida cristalina ou quando se usa um padrão de pó de referência para identificar uma forma, se identifica um pico ou coleção de picos em uma forma que não está presente nas outras formas sólidas.

[00202] O termo "caracterizar" conforme usado no presente documento significa selecionar um conjunto adequado de dados capazes de distinguir uma forma sólida de uma outra. Aquele conjunto

de dados na difração de raios X em pó é a posição de um ou mais picos. Acredita-se que selecionar qual pico de difração de raios X em pó define uma forma específica caracteriza aquela forma.

[00203] O termo "identificar" conforme usado no presente documento significa tomar uma seleção de dados característicos para uma forma sólida e usar aqueles dados para determinar se aquela forma está presente em uma amostra. Na difração de raios X em pó, aqueles dados são as posições do eixo x de um ou mais picos que caracterizam a forma em questão conforme discutido acima. Por exemplo, uma vez que se determina que um número seletivo de picos de difração de raios X caracteriza uma forma sólida específica, pode-se usar aqueles picos para determinar se aquela forma está presente em uma amostra.

[00204] Quando se caracterizam e/ou identificam formas sólidas cristalinas do mesmo composto químico com difração de raios X em pó, não é frequentemente necessário usar o padrão de pó completo. Um subconjunto menor do padrão de pó completo pode ser frequentemente usado para realizar a caracterização e/ou identificação. Ao se selecionar uma coleção de picos que diferenciam a forma sólida cristalina de outras formas sólidas cristalinas do composto, pode-se contar com aqueles picos que sejam para caracterizar a forma e para identificar a forma em, por exemplo, uma mistura desconhecida. Dados adicionais podem ser adicionados, tais como de uma outra técnica analítica ou picos adicionais a partir do padrão de pó, para caracterizar e/ou identificar a forma caso, por exemplo, polimorfos adicionais sejam identificados posteriormente.

[00205] Devido a diferenças em instrumentos, amostras e preparação de amostra, valores de pico são algumas vezes reportados com o modificador "cerca de" na frente dos valores de pico. Esta é uma prática comum na técnica química de estado sólido devido à variação inerente nos valores de pico. Uma precisão típica do valor do eixo x 2θ

de um pico em um padrão de pó está na ordem de mais ou menos $0,2^\circ 2\theta$. Sendo assim, um pico de difração em pó que aparece em "cerca de $9,2^\circ 2\theta$," significa que o pico poderia estar entre $9,0^\circ 2\theta$ e $9,4^\circ 2\theta$ quando medido na maioria dos difratômetros de raios X sob a maior parte das condições. Variabilidade na intensidade de pico é um resultado de como os cristais individuais são orientados no recipiente da amostra com relação à fonte de raio X externa (conhecida como "orientação preferida"). Este efeito de orientação não provê informação estrutural sobre o cristal. A difração de raios X em pó é apenas uma das várias técnicas analíticas que se pode usar para caracterizar e/ou identificar formas sólidas cristalinas. As técnicas espectroscópicas tais como Raman (incluindo Raman microscópica), infravermelho, e espectroscopias de RMN em estado sólido podem ser usadas para caracterizar e/ou identificar formas sólidas cristalinas. Essas técnicas também podem ser usadas para quantificar a quantidade de uma ou mais formas sólidas cristalinas em uma mistura e valores de pico também podem ser reportados com o modificador "cerca de" na frente dos valores de pico. Uma variabilidade típica para um valor de pico associado com uma medição FT-Raman e FT-Infravermelho está na ordem de mais ou menos 2 cm^{-1} . Uma variabilidade típica para um valor de pico associado com deslocamento químico ^{13}C está na ordem de mais ou menos $0,2\text{ ppm}$ para material cristalino. Uma variabilidade típica para um valor associado com uma temperatura inicial da calorimetria de varredura diferencial está na ordem de mais ou menos 5°C .

[00206] O termo "temperatura ambiente" conforme usado no presente documento se refere à faixa de temperatura de 20°C a 23°C .

Método de Instrumento (API e Rastreamentos de produto farmacêutico)

[00207] A análise de difração de raios X em pó foi conduzida usando um difratômetro Bruker AXS D8 ADVANCE equipado com uma fonte de

radiação de Cu (média K- α). O sistema é equipado com uma fenda axial Soller 2.5 na lateral primária. A lateral secundária utiliza fendas motorizadas e fendas axiais Soller 2.5. A radiação difracionada foi detectada por um detector Lynx Eye XE. A voltagem e a amperagem do tubo de raios X foi ajustada para 40 kV e 40 mA, respectivamente. Os dados foram coletados no goniômetro Theta-Theta no comprimento de onda Cu a partir de 3,0 a 40,0 graus 2-Theta usando um tamanho de etapa de 0,037 graus e um tamanho de etapa de 1920 segundos. Amostras foram preparadas ao colocá-las em um suporte de fundo inferior e girados durante a coleta. Os dados foram coletados usando software Bruker DIFFRAC Plus (Versão 9.0.0.2) e a análise foi realizada pelo software EVA diffract plus.

[00208] O arquivo de dados PXRD não foi processado antes da busca de picos. Ao usar o algoritmo de busca de picos no software EVA, picos selecionados com um valor limite de 1 e um valor de largura de 0,3 foram usados para produzir atribuições de pico preliminares. A saída das atribuições automatizadas foi visualmente verificada para assegurar que a validade e os ajustes foram efetuados manualmente, caso necessário. Picos com intensidade relativa de $\geq 2\%$ foram geralmente escolhidos. Os picos que não foram resolvidos ou foram consistentes com barulho não foram selecionados. Um erro típico associado com a posição do pico a partir de PXRD afirmou em USP até $\pm 0,2^\circ$ 2-Theta (USP-941). O ajuste de pico associado com Formas 1, 2 e 3 é listado nas Tabelas 1-3; Tabela 4 lista os picos para a Forma 1 que podem ser distinguidos a partir do produto farmacêutico placebo. Por exemplo, picos 6,0; 12,1; 14,1 e 15,4 estão associados com crisaborol. Em particular, picos 6,0 e 15,4 são picos associados preferidos.

Tabela 1: Lista de pico PXRD para Forma 1 API. Posições de pico com asterisco representam picos característicos.

Ângulo	Intensidade Relativa	
6,1*	100	
12,2	14	
14,2	9	
15,4*	31	
16,1	6	
17,7	2	
18,2	46	
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	[(

Tabela 2: Lista de pico PXRD para Forma 2 API

Ângulo 2Theta°	Intensidade 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
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

Tabela 3: Lista de pico PXRD para crisaborol Forma 3 API.

Ângulo 2-Theta°	Intensidade Relativa%
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
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

Tabela 4: lista de pico PXRD para produto farmacêutico de Crisaborol
Forma 1.

Ângulo 2-Theta°	Intensidade 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. Método para produzir Forma 1

[00211] Crisaborol foi dissolvido em ácido acético (~3,5 vol) a 70°C seguido pela adição de cerca de 0.75 vol água. A mistura foi resfriada até ~ 61°C (faixa: entre 58°C e 63°C), semeada com crisaborol (1% semeadura $\pm$ 1%) e mantido naquela temperatura por aproximadamente 15 minutos. A mistura de reação foi então resfriada até 50°C ($\pm$ 3°C) por

um período de 45 a 60 minutos e monitorada por espectroscopia Raman até que o ponto final adequado fosse alcançado. A mistura de reação foi então adicionalmente resfriada até 20°C ($\pm$ 5°C) durante 3 a 5 horas (alvo: 4 horas) e monitorada por espectroscopia Raman até que o ponto final adequado fosse alcançado. Os sólidos foram filtrados e lavados com 3 X 2 volumes de água e secos em 45°C ($\pm$ 10°C). Veja Tabela 1 e Figura 2: Espectro PXRD da Forma 1 e Figura 4: PXRD do lote de produto farmacêutico de crisaborol placebo sobreposto com Forma 1.

3. Método para produzir Forma 2

[00212] Crisaborol foi dissolvido em acetonitrila a 70°C e aproximadamente 2 volumes de água foram adicionados à solução, rendendo precipitação imediata da Forma 2. Veja Tabela 2 e Figura 3: Espectro PXRD das Formas 1, 2 e 3.

4. Método para produzir Forma 3

[00213] Forma polimórfica 3 foi tipicamente apenas encontrada durante o rastreamento de polimorfos utilizando estudos de evaporação rápida a partir de solventes tais como acetato de etila, metil etil cetona e metil terc-butil éter. Aproximadamente 1 g de Crisaborol foi dissolvido em acetonitrila a 75°C, seguido por filtração. Água foi adicionada ao filtrado como um anti-solvente a 75°C. A mistura resultante era uma solução clara e foi semeada com aproximadamente 2 mg de cristal-semente da Forma III. As misturas foram então resfriadas até temperatura ambiente a 20°C/h e agitadas de um dia para o outro. Os sólidos foram isolados por filtração e lavados com aproximadamente 2 mL de água. Os sólidos foram secos sob vácuo em temperatura ambiente por 20 horas, os quais foram então analisados por XRPD para confirmar a formação de Forma III. Veja Figura 2: Espectro PXRD das Formas 1, 2 e 3.

Seleção de Solventes

[00214] Um dos aspectos chave encontrados na reformulação de

crisaborol foi aquele que o agente ativo está completamente dissolvido dentro de seu solvente. Um critério de seleção maior do que 10% p/p de solubilidade de crisaborol foi usado para selecionar solventes capazes de carregar pelo menos 1% de crisaborol em uma formulação final de produto farmacêutico, assumindo que o produto farmacêutico contenha 10% de solvente. A solubilidade de crisaborol em dez solventes foi avaliada para identificar aqueles com solubilidade de crisaborol maior do que 10% p/p através da avaliação visual. A solubilidade de equilíbrio dos melhores solventes foi subsequentemente verificada por HPLC. Veja **Tabela 5**.

Tabela 5: Estudos de Solubilidade de Crisaborol Forma II

Solvente	Solubilidade Visual ^a (% p/p)	Solubilidade por HPLC ^b (mg/mL)
Transcutol® P, NF	28,6%	21,2
Hexileno Glicol, NF	25,9%	356
Propileno Glicol, USP	24,0%	274
Polietileno Glicol (PEG) 400, USP	15,0%	164
Carbonato de propileno, NF	9,9%	96
Adipato de di-isopropila	7,7%	--
Álcool oleílico, NF	2,3%	33
Hidroxiestearato de etil-hexila	1,6%	21
Miristato de isopropila, NF	0,6%	--
Ácido oleico, NF	<0,1%	--

--Não testado

a. Crisaborol forma polimorfa 2

b. Transcutol P é equivalente a dietileno glicol monoetil éter

[00215] Os solventes que satisfizeram mais do que 10% da necessidade de solubilidade p/p também foram avaliados quanto a compatibilidade de crisaborol ao se avaliar a formação degradante nas soluções de crisaborol em 80% de saturação depois do armazenamento

em 50°C e 40°C/75% RH por sete dias.

[00216] As soluções de crisaborol de três dos sete solventes avaliados (propileno glicol, carbonato de propileno e PEG400) exibiram dois degradantes principais, incluindo Impureza 1. Desses três, as soluções de propileno glicol tinham a menor degradação total e a maior solubilidade de crisaborol. As soluções de crisaborol dos quatro solventes restantes todas exibiram um degradante adicional e, deste modo, foram excluídas do desenvolvimento. (Veja **Tabela 6**).

Tabela 6: Compatibilidade de Crisaborol com Vários Solventes

Solvente	Condição	Degradante (% área de pico)			
		Impureza 2	Impureza 1	Impureza 3	Total
Propileno Glicol, USP	T ₀	—	—	—	— 0,15
	7 dia, 40°C/75% RH	0,08	0,07	—	
	7 dia, 50°C	0,11	0,15	—	0,26
Carbonato de propileno, NF	T ₀	—	—	—	— 1,37
	7 dia, 40°C/75% RH	—	1,37	—	
	7 dia, 50°C	0,07	2,01	—	2,08
PEG 400, USP	T ₀	0,27	—	—	0,27
	7 dia, 40°C/75% RH	0,78	0,04	—	0,82
	7 dia, 50°C	0,99	0,10	—	1,09
Hexileno Glicol, NF	T ₀	—	—	—	— 0,30
	7 dia, 40°C/75% RH	0,15	0,05	0,10	
	7 dia, 50°C	0,27	0,15	0,32	0,74
Transcutol P, NF ^a	T ₀	0,12	—	—	0,12
	7 dia, 40°C/75% RH	0,22	—	—	0,22
	7 dia, 50°C	0,28	0,06	0,13	0,47
Álcool oleílico, NF	T ₀	0,47	—	0,06	0,53
	7 dia, 40°C/75% RH	5,90	—	0,12	6,02
	7 dia, 50°C	9,18	0,10	0,20	9,48
etil-hexila	T ₀	0,13	—	7,84	7,97
	7 dia, 40°C/75% RH	0,28	—	11,5	11,78
	7 dia, 50°C	0,41	—	13,4	13,81

RRT, tempo de retenção relativo; —, não detectado.

a Transcutol P é equivalente a dietileno glicol monoetil éter.

Seleção do Emulsificante

[00217] Para formar uma pomada contendo propileno glicol de fase dispersa dentro de uma base de petrolato, estudos foram conduzidos para identificar um emulsificante com um valor hidrofílico-lipofílico adequado (HLB), compatibilidade com crisaborol aceitável e que demonstrassem capacidade emulsificante. Um emulsificante com um valor HLB de 4-6 foi desejado para uma emulsão tipo água-em-óleo, e quatro potenciais emulsificantes foram avaliados pela compatibilidade com crisaborol: mono- e di-glicerídeos (MDG), sesquioleato de sorbitano, mono-oleato de sorbitano e mono-oleato de glicerila com valores HLB de 3,8; 3,7; 4,3 e 3,8 respectivamente.

[00218] Crisaborol foi dissolvido em propileno glicol ao qual cada emulsificante foi adicionado, formando tanto uma solução quanto uma suspensão parcial. Os níveis de cada eram aproximadamente equivalentes aos níveis em uma formulação de pomada contendo 10% de propileno glicol, 2% de crisaborol e 5% de emulsificante. As amostras foram armazenadas a 50°C por 7 dias antes delas serem analisadas pela degradação de crisaborol. Os resultados de compatibilidade são sumarizados na Tabela 7.

Tabela 7: Compatibilidade de Crisaborol com vários emulsificantes

Emulsificante	Condição	Degradante (% área de pico)	
		Impureza X	Impureza 1
Mono- e Di-glicerídeos ^a	7 dia, 50°C	—	1,2
Sesquioleato de Sorbitano, NF	7 dia, 50°C	—	13,2
Mono-oleato de Sorbitano, NF	7 dia, 50°C	0,45	8,4
Mono-oleato de glicerila, NF	7 dia, 50°C	,15	18,9

—, não detectado.

a Identificado como monoestearato de glicerol, purificado.

[00219] O grau MDG inicialmente avaliado para compatibilidade com crisaborol foi não compendial e identificado como monoestearato de glicerol, purificado. O teste demonstrou, no entanto, que o material se conformou de forma mais próxima a mono- e di-glicerídeos, especificação compendial de NF do que ao monoestearato de glicerila, especificações compendiais de NF (GMS). Ele está, portanto, descrito no presente documento, como MDG. Em um esforço para melhorar a formulação, o MDG não compendial foi substituído com um grau compendial de monoestearato de glicerila, NF (Sasol Imwitor® 491). Sasol Imwitor® 491, no entanto, exibiu, propriedades emulsificadoras fracas, possivelmente devido a proporções diferentes de mono-glicerídeo e di-glicerídeo que é inerente entre MDG e GMS.

[00220] Uma variedade de graus MDG e GMS compendial e non-compendial foi subsequentemente avaliada quanto a compatibilidade com crisaborol. Para a avaliação do emulsificante:

(a) uma solução da fase ativa de pomade foi preparada: 2 g de crisaborol, 8,91 g de propileno glicol, 0,09 g de água e 0,1 g de ácido bórico;

(b) 1 grama de fase ativa foi misturado com 0,6 grama de emulsificante, e

(c) as amostras foram armazenadas a 50°C por 7 dias.

[00221] Os resultados da compatibilidade com crisaborol são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Graus da compatibilidade com Crisaborol com potenciais emulsificantes

Fonte (Material)	Grau	Compen Teor		Mono-Glicerídeo (%)	
		dial	Degradante	Área (%Pico)	
		Status		Impureza	Impureza 1
Controle A ^a	—	—	—	0,10	0,38
Gattefosse (Geleol TM)	MDG	NF	50	0,11	0,45
Alfa Aesar (monoestearato de glicerol)	MDG	nenhum	48	0,14	0,60
Sasol (Imwitor [®] 491)	GMS	NF	97	0,11	0,57
Sasol (Imwitor [®] 900K)	MDG	NF	47	0,17	1,49
Caravan (BFP [®] 74K)	MDG	Nenhum	45	0,12	1,44
Caravan (BFP [®] 74E)	MDG	nenhum	42	0,21	3,11
Abitec (Capmul [®] MCM) NF)	MDG	NF	54	0,12	2,01
Controle B ^a	—	—	—	0,09	0,40
Cognis (Cutina [®] GMS V) PH)	MDG	NF	50	0,10	0,77

GMS, monoestearato de glicerila; MDG, mono- e di-glicerídeos; RRT, tempo de retenção relativo;

—, não aplicável.

a Controle A foi conduzido de forma concomitante com todos os emulsificantes exceto Cutina, que foi conduzida de forma concomitante com Controle B.

[00222] Múltiplas fontes de mono- e di-glicerídeos exibiram compatibilidade aceitável com crisaborol sob essas condições de estabilidade. Fontes exemplificadoras incluíram Gattefosse (GeleolTM), 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- e di-glicerídeos, NF foram selecionados como o emulsificante para pomada tópica Crisaborol, 2% com base na situação compendial, valor HLB, compatibilidade química e capacidade emulsificante estabelecida.

Seleção de Estabilizante

[00223] Formulações precoces protótipas demonstraram estabilidade melhorada, particularmente com relação à protodeboronação, quando aproximadamente 1% do solvente propileno glicol foi substituído com água. Melhoria adicional na estabilidade foi verificada quando uma pequena porcentagem de ácido bórico foi adicionada a uma formulação. A formulação Z6 da pomada Crisaborol, deste modo, incluiu pequenas quantidades tanto de água quanto ácido bórico. No entanto, o mecanismo pelo qual a água e ácido bórico reduziram a taxa de protodeboronação não foi bem entendido.

[00224] Durante procedimentos de ampliação, no entanto, a presença de água em propileno glicol reduziu a solubilidade de crisaborol Forma I (a forma polimórfica comercial), apresentando potenciais desafios de formulação. Além disso, a combinação de água e ácido bórico não estabilizou adequadamente crisaborol e um estabilizante alternativo foi assim buscado.

[00225] Edetato dissódico de cálcio (EDTA) foi avaliado como um estabilizador em vários níveis dentro das formulações de produto farmacêutico utilizando os mesmos excipientes usados na pomada tópica Crisaborol, 2%. As formulações do produto farmacêutico foram avaliadas em múltiplos tubos candidatos, incluindo tubos laminados de 60 g equivalentes ao sistema de fechamento de recipiente primário comercial (com a exceção de não ter um lacre de orifício), em ambos 25°C/60% RH e 40°C/75% RH.

[00226] As formulações avaliadas diferiram da pomada tópica Crisaborol, 2% apenas nos estabilizadores usados: 0 ppm EDTA, **Z10**, 24 ppm EDTA (pomada **Z7**), 90 ppm EDTA, 450 ppm EDTA e 0,09% de água com 0,10% de ácido bórico (equivalente à pomada **Z6**, porém utilizando MDG em vez de GMS). Resultados da avaliação nos tubos laminados de 60 g são apresentados nas **Tabelas 5 e 6**. Depois de seis

meses, a formulação sem estabilizador exibiu a maior degradação total de crisaborol e menor ensaio na condição 40°C/75% RH, seguido pela formulação da pomada **Z6** (água e ácido bórico como estabilizador). O maior efeito estabilizador foi observado nos níveis 24 ppm EDTA e 90 ppm EDTA. A formulação 24 ppm EDTA (pomada **Z7**) foi subsequentemente utilizada em estudos clínicos

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

Fabricação de Formulações farmacêuticas tópicas da invenção

a) Formulação farmacêutica tópica com um agente ativo

Etapa 1: Preparação de Fase oleosa

[00227] Em um recipiente de composição primário, petrolato branco, cera de parafina e mono e diglicerídeos foram adicionados com misturação propulsora contínua enquanto sendo aquecidos até 70-80°C. A temperatura desta mistura foi mantida em 70-80°C com a mistura parecendo visualmente derretida e uniforme. Com a agitação propulsora, hidroxitolueno butilado foi adicionado e misturado para dissolver enquanto se mantinha a temperatura até 70-80°C. Enquanto estava sendo agitada, a mistura foi resfriada para 40-46°C e mantida até a adição da fase de solução do fármaco.

Etapa 2: Preparação da Fase de Solução do fármaco

[00228] Em um recipiente de composição secundário, edetato dissódico de cálcio foi adicionado ao propileno glicol com misturação propulsora contínua enquanto sendo aquecido até 40-46°C. A temperatura desta mistura foi mantida em 40-46°C com a mistura parecendo visualmente derretida e uniforme. Com a agitação propulsora, crisaborol foi adicionado para dissolver enquanto se mantinha a temperatura em 40-46°C.

Etapa 3: Emulsificação

[00229] A fase de solução do fármaco foi filtrada através de um filtro

de malha 80 e adicionada à fase oleosa. Ela foi então homogeneizada por 10 minutos enquanto se mantinha a temperatura em 40-46°C. A composição final foi resfriada até 25°C com misturação propulsora até que uma pomada homogênea fosse obtida.

[00230] Todos os componentes eram compendiais. A formulação de pomada 2%, Z, foi produzida de acordo com o procedimento acima e tinha os seguintes componentes:

Componente	Z % p/p
Crisaborol	2,000
Propileno glicol	9,000
Hidroxitolueno butilado	0,100
Mono- e Di- glicerídeos	7,000
Cera de parafina	5,000
Petrolato branco	76,8965
Edetato dissódico de cálcio	0,0035

b) Formulação farmacêutica tópica sem um agente ativo

Etapas 1: Preparação de fase oleosa

[00231] Em um recipiente de composição primário, petrolato branco, cera de parafina e mono e diglicerídeos foram adicionados com misturação propulsora contínua enquanto sendo aquecidos até 70-80°C. A temperatura desta mistura foi mantida em 70-80°C com a mistura parando visualmente derretida e uniforme. Com a agitação propulsora, hidroxitolueno butilado foi adicionado e misturado para dissolver enquanto se mantinha a temperatura até 70-80°C. Enquanto está sendo agitada, a mistura foi resfriada até 40-46°C e mantida até a adição da fase de solução do fármaco.

Etapa 2: Preparação da Fase Solvente

[00232] Em um recipiente de composição secundário, edetato dissódico de cálcio foi adicionado ao propileno glicol com misturação propulsora contínua enquanto estava sendo aquecido até 40-46°C. A temperatura desta mistura foi mantida em 40-46°C com a mistura parecendo visualmente derretida e uniforme.

Etapa 3: Emulsificação

[00233] A fase solvente foi filtrada através de filtro de malha 80 e adicionada à fase oleosa. Ela foi então homogeneizada por 10 minutos enquanto mantinha a temperatura em 40-46°C. A composição final foi resfriada até 25°C com misturação propulsora até que uma pomada homogênea fosse obtida.

[00234] Todos os componentes eram compendiais. A formulação de pomada 2%, **Y**, foi produzida de acordo com o procedimento acima e tinha os seguintes componentes:

Componente	Y % p/p
Propileno glicol	9,000
Hidroxitolueno butilado	0,100
Mono- e Di- glicerídeos	7,000
Cera de parafina	5,000
Petrolato branco	78,8965
Edetato dissódico de cálcio	0,0035

EXEMPLO 2

Testes de fluxo para cremes de crisaborol 2% e 5%—

[00235] A penetração *in vitro* de crisaborol em formulações de creme através da pele de cadáver humano *ex vivo* foi medida. A composição da formulação de creme de crisaborol 2%, **Z1**, e da formulação de creme de crisaborol 5%, **Z2**, são providas abaixo. Ambas **Z1** e **Z2** são descritas no Pedido de Patente Norte-americano N°. 12/399,015 (Publicação de Patente Norte-americana N°. US2009/0291917) e Pedido de Patente

PCT N°. PCT/US09/036250 (Publicação de Patente PCT N°. 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 glicerila SE	8,0	8,0
Hidroxitolueno butilado	0,02	0,02
Edetato dissódico	0,05	0,05
Pemulen TR-2	0,25	0,25
Carbopol Ultrez 10	0,20	0,20
25% Trolamina	0,84	0,84
Propileno glicol	5,0	5,0
Octildodecanol	10,0	10,0
Álcool oleílico	10,0	10,0
Álcool benzílico	2,0	2,0
Adipato de di-isopropila	10,0	10,0
Água purificada	QS 100	QS 100

Solução de trolamina 25%

Componente	% p/p
Trolamina	25,0
Água purificada	75,0

[00236] O teste foi conduzido de acordo com o protocolo a seguir.

Preparação do Estudo da Pele

[00237] A penetração percutânea foi medida utilizando a técnica de dose finita de pele de cadáver *in vitro*. Pele do tronco humano, *ex vivo*, dentro de 1 ano de coleta sem sinais óbvios de doença de pele foi utilizada neste estudo. Ela foi dermatomada, preparada para criopreservação, vedada em um saco plástico impermeável e armazenada a $\leq -70^{\circ}\text{C}$ até o dia do experimento. Antes do uso, ela foi

descongelada em água a $\sim 37^{\circ}\text{C}$, depois lavada em água para remover qualquer sangue ou outro material aderente da superfície.

[00238] A pele de um doador único foi cortada em cortes múltiplos menores grandes o suficiente para caber em células de difusão estáticas de $1,0\text{ cm}^2$. A câmara dérmica foi preenchida até a capacidade com uma solução de reservatório de tampão fosfato salino isotônico (PBS), $\text{pH } 7,4 \pm 0,1$, e a célula epidérmica (chimney) esquerda aberta em condições ambientais de laboratório. Todas as células foram montadas em um aparelho de difusão no qual a solução de banho térmico foi agitada magneticamente em aproximadamente 600 RPM e a temperatura superficial da pele mantida a $32,0 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$.

[00239] Para assegurar a integridade de cada corte de pele, a sua permeabilidade à água tritiada foi determinada antes da aplicação dos produtos de teste. Franz TJ *et al.*, Abst. J Invest Dermatol 1990, 94:525. Em seguida a um breve período de equilíbrio (0,5-1 hora), $^3\text{H}_2\text{O}$ (NEN, Boston, MA, sp. Act. $\sim 0.5\text{ }\mu\text{Ci/mL}$) foi colocada em camadas na parte superior da pele através de um conta-gotas de modo que toda a superfície exposta fosse coberta (aproximadamente 250 - 500 μL). Depois de 5 minutos, a camada aquosa de $^3\text{H}_2\text{O}$ foi removida. Em 30 minutos, a solução receptora foi coletada e analisada quanto ao teor radioativo através de contagem de cintilação líquida. Os espécimes de pele nos quais a absorção de $^3\text{H}_2\text{O}$ foi menor do que $1,56\text{ }\mu\text{L-equ/cm}^2$ foram considerados aceitáveis.

[00240] Em seguida ao teste com água, as câmaras foram dispostas em grupos de formulação de modo que houvesse uma distribuição uniforme acumulada das câmaras com penetração da água associada dentro de cada grupo para cada formulação.

Dosagem e Coleta de Amostras

[00241] Pouco antes da dosagem, uma amostra de pré-dose foi retirada e a solução de reservatório foi substituída com uma solução

nova de 0,1x PBS com 0,1% Volpo. A porção chimney foi removido da célula Franz para permitir acesso total à superfície epidérmica da pele. Todas as formulações foram então aplicadas aos cortes de pele usando uma pipeta de deslocamento positivo ajustada para liberar 5 µL de formulação/cm². A dose foi espalhada pela superfície com a ponta de Teflon da pipeta. Cinco a dez minutos depois da aplicação, a porção chimney da célula Franz foi substituída. Tomou-se cuidado para manter os recipientes da solução de dosagem vedados quando não estivessem em uso e para deixá-los abertos o menos possível durante a dosagem de modo a minimizar a evaporação.

[00242] Em momentos pré-selecionados depois da dosagem, (4, 8, 12, 24 e 48 horas) a solução de reservatório foi removida em sua totalidade, substituída com solução de reservatório nova e uma alíquota de volume predeterminada guardada para análise subsequente. Todas as amostras foram coletadas em microtubos resistentes à ebulição de 2 mL (Axygen Scientific MCT-200-C).

[00243] As células sobressalentes que estavam disponíveis não foram dosadas, porém usadas para avaliar a aparência de substâncias que difundiam da pele o que deve interferir com o método analítico.

[00244] Depois que a última amostra foi coletada, as superfícies foram lavadas duas vezes (0,5 mL de volume cada) com acetonitrila para coletar formulação não absorvida da superfície da pele. Em seguida à lavagem, a pele foi marcada com fitas adesivas (fita adesiva Transpore®, 3M) não mais do que 10 vezes para remover o estrato córneo. As fitas adesivas foram extraídas de um dia para o outro em acetonitrila. A pele foi então removida da câmara, dividida em epiderme e derme. Cada uma foi extraída de um dia para o outro em acetonitrila. Além disso, no final do estudo, as partes da câmara (tubo de dosagem e câmara reservatória) foram lavadas separadamente com acetonitrila e as amostras retidas para análise.

Resultados:

[00245] Penetração percutânea total através da pele de cadáver humano durante 48 horas para Z1 e Z2 é provida abaixo:

Quantidades Cumulativas Médias ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de Crisaborol através da pele de cadáver humano durante 48 Horas (Cremes)

	Z1	Z2
Média $\pm$ SD N=3 doadores, 3 réplicas por doador.	1,13 $\pm$ 0,67 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,57 $\pm$ 3,51 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

EXEMPLO 3

Testes de fluxo para pomada de crisaborol 2% Z3 e pomada de crisaborol 5% Z4—

[00246] A penetração *in vitro* de crisaborol em duas formulações de pomada através da pele de cadáver humano *ex vivo* foi medida. A composição da formulação de pomada de crisaborol 2%, Z3, e a formulação de pomada de crisaborol 5%, Z4, é provida abaixo. Ambas Z3 e Z4 são descritas no Pedido de Patente Norte-americano N°. 12/399,015 (Publicação de Patente Norte-americana No. US2009/0291917) e Pedido de Patente PCT N°. PCT/US09/036250 (Publicação de Patente PCT N°. WO2009/111676).

Componente	Z3 % p/p	Z4 % p/p
Crisaborol	2,0	5,0
Hidroxiestearato de etil-hexila	10,0	10,0
Álcool oleílico	10,0	10,0
Petrolato branco	78,0	75,0

[00247] O teste foi conduzido de acordo com o protocolo do Exemplo 2.

Resultados:

[00248] Penetração percutânea total através da pele de cadáver humano durante 48 horas para **Z3** e **Z4** é provida abaixo:

[00249] Quantidades Cumulativas Médias ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de Crisaborol através da pele de cadáver humano durante 48 Horas (pomadas)

	Z3	Z4
Média $\pm$ SD N=3 doadores, 3 réplicas por doador.	3,89 $\pm$ 0,87 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,43 $\pm$ 1,81 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

EXEMPLO 4

Teste de fluxo para creme de crisaborol 2% Z1 e pomada de crisaborol 2% Z —

[00250] Penetração *in vitro* de crisaborol na formulação de creme 2% **Z1** e formulação de pomada **Z**, na pele de cadáver humano *ex vivo* foi medida.

[00251] A composição do creme de crisaborol 2%, **Z1**, está descrita no Exemplo 2. A composição da pomada de crisaborol 2%, **Z**, está descrita no Exemplo 1.

Amostras de Pele & Dados Demográficos dos Doadores

[00252] Pele de cadáver humano *ex vivo* foi fornecida pela Allosource (6278 South Troy Circle, Centennial, CO) e armazenada a -80°C até a utilização. A espessura da pele dermatomada era de aproximadamente 500 μm . Pele de cadáver humano sem sinais óbvios de doença de pele a partir de três doadores foi utilizada durante o estudo.

Procedimento de teste

[00253] Pele de cadáver humano *ex vivo* foi armazenada a -80°C até a manhã do estudo. A pele foi descongelada através de submersão em tampão fosfato salino pré-aquecido (PBS) (37°C), e foi inspecionada quanto a qualquer orifício ou dano visível. A pele foi cuidadosamente cortada usando um bisturi no tamanho adequado para colocação na célula de difusão vertical.

[00254] Meio de recebimento (90:10 água:propileno glicol v/v) que foi

pré-aquecido até 37°C, e uma barra de agitação, foram adicionados a cada célula de difusão e deixados equilibrar por um mínimo de 30 minutos. Um corte de pele foi colocado na parte superior de cada célula e as células foram dispostas usando grampos para segurar a pele no local. Qualquer bolha de ar introduzida durante a montagem das células foi removida. A pele e o meio foram deixados equilibrar por um mínimo de trinta minutos depois da montagem das células.

[00255] Uma amostra de pré-dose de 400 µL do meio receptor foi coletada para análise, e um volume igual foi substituído com meio fresco pré-aquecido. As formulações foram aquecidas até $31 \pm 1^\circ\text{C}$ e equilibradas por aproximadamente uma hora antes da dosagem. Imediatamente antes da dosagem, as formulações foram rapidamente misturadas usando a ponta da pipeta. Em intervalos de um minuto, cada célula foi dosada uma vez com aproximadamente 5 µL/cm² da respectiva formulação usando uma pipeta de deslocamento positivo. Uma vareta de vidro foi usada para espalhar a formulação cobrindo uniformemente a área superficial total da pele. A porta de amostragem foi ocluída com parafilm para prevenir a evaporação do meio receptor durante o estudo. Cada vareta de vidro foi guardada e a ponta extraída de um dia para o outro em solução de extração de 400 µL (ácido fórmico 0,1% em acetonitrila).

[00256] Em 3, 6, 12, 24 e 48 horas em seguida à administração de dose, uma alíquota de 400 µL do meio receptor foi removida através de amostragem estaminal de cada célula com uma pipeta. Depois da remoção do meio, um volume igual de meio receptor fresco pré-aquecido foi adicionado para substituir o volume removido durante a amostragem. Tomou-se cuidado para evitar a geração de bolhas de ar durante a amostragem, e qualquer bolha de ar foi cuidadosamente removida, caso necessário.

[00257] Na conclusão do estudo, as células foram desmontadas e a

pele foi cuidadosamente removida de cada célula. Cada corte de pele foi lavado duas vezes com 0,5 mL de solução de extração (ácido fórmico 0,1% em acetonitrila) para coletar formulação não absorvida da superfície da pele. A superfície da pele foi suavemente limpa com pano de limpeza laboratorial para remover qualquer líquido residual da lavagem. Os tecidos foram marcados com fita adesiva 1-2 vezes com a fita adesiva 3M Transpore para coletar o estrato córneo. As fitas foram coletadas, combinadas e extraídas em 1 mL de solvente de extração (ácido fórmico 0,1% em acetonitrila).

[00258] Em seguida à marcação com fitas, a pele foi cuidadosamente separada em epiderme e derme usando pinça. Cada corte foi adicionado a um frasco tarado e os pesos coletados. A cada frasco de epiderme, a solução de homogeneização (ácido fórmico 0,1% em água/propileno glicol [10:90 v/v]) foi adicionada em uma razão de 10× o peso do tecido. A cada frasco de derme, a solução de homogeneização foi adicionada a uma razão de 4× o peso do tecido. Os tecidos foram homogeneizados usando um homogeneizador de esferas (Omni BeadRuptor com microtubos de 2 mL contendo esferas cerâmicas de 2,8 mm) nas seguintes programações:

[00259] Velocidade: 7,45 m/seg; Tempo do Ciclo: 15 seg; # de ciclos: 2; tempo de permanência: 1 min

Análise da Amostra

[00260] O meio receptor coletado a partir das montagens de célula de difusão foi aliquoteado em placas de 96 poços e congelado a -20°C. Os homogenizados da epiderme e derme e os extratos da marcação com fita do estrato córneo preparados na conclusão do experimento também foram congelados a -20°C.

Resultados

[00261] O meio receptor coletado das montagens de célula de difusão foi aliquoteado em placas de 96 poços e congelado a -20°C.

Quantidades Cumulativas Médias ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de Crisaborol penetrado através da pele de cadáver humano no meio receptor durante 48 Horas

	Z	Z1
Média $\pm$ SD	35,04 $\pm$ 10,81	20,60 $\pm$ 10,18
N=3 doadores, 2 réplicas por doador.	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$

[00262] A penetração de **Z** na e através da pele humana é maior do que a penetração de **Z1**.

EXEMPLO 5

Testes de fluxo para pomada de crisaborol 2% Z3 com álcool oleílico e pomada de crisaborol 2% Z6 com propileno glicol—

[00263] Penetração *in vitro* de crisaborol em duas formulações de pomada através da pele de cadáver humano *ex vivo* foi medida. A composição da formulação de pomada de crisaborol 2% com álcool oleílico, **Z3**, e a formulação de pomada de crisaborol 2% com propileno glicol, **Z6**, são providas abaixo.

Componente	Z3 % p/p
Crisaborol	2,0
Hidroxiestearato de etil-hexila	10,0
Álcool oleílico	10,0
Petrolato branco	78,0

Componente	Z6 % p/p
Crisaborol	2,00
Propileno glicol	8,91
Ácido bórico	0,10
Água purificada	0,09
Hidroxitolueno butilado	0,10
Mono- e Di- Glicerídeos, 40-55% Monoglicerídeos	7,00
Cera de parafina	5,00
Petrolato branco	76,80

Amostras de Pele & Dados demográficos do Doador:

[00264] Pele de cadáver humano *ex vivo* sem sinais óbvios de doença de pele foi usada no estudo. Ela foi armazenada a $\sim -70^{\circ}\text{C}$ até a utilização. Ela foi dermatomada, preparada para criopreservação, vedada em um saco plástico impermeável à água e armazenada a $\sim -70^{\circ}\text{C}$ até o dia do experimento.

Procedimento de teste:

[00265] Pele de cadáver humano *ex vivo* foi armazenada a $\sim -70^{\circ}\text{C}$ até a manhã do estudo. A pele foi descongelada através de submersão em água pré-aquecida (37°C), e foi inspecionada quanto a qualquer orifício ou dano visível. A pele de um doador único foi cortada em múltiplos cortes menores grandes o suficiente para caber em células de difusão Franz estáticas nominais de $1,0\text{ cm}^2$.

[00266] Pele de um único doador foi cortada em múltiplos cortes

menores grandes o suficiente para caber em células de difusão Franz estáticas nominais de $1,0 \text{ cm}^2$. A câmara dérmica foi preenchida até a capacidade com uma solução de reservatório de tampão fosfato salino isotônico (PBS), $\text{pH } 7,4 \pm 0,1$, e a célula epidérmica (chimney) deixada aberta para condições ambientais de laboratório. Todas as células foram montadas em um aparelho de difusão no qual a solução de banho dérmico foi agitada magneticamente em aproximadamente 600 RPM e a temperatura da superfície da pele mantida em $32,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$.

[00267] Um teste de integridade da água foi determinado antes da aplicação dos produtos de teste. Em seguida a um breve período de equilíbrio (0,5-1 hora), $^3\text{H}_2\text{O}$ (Perkin Elmer, sp. Act. $\sim 0.5 \text{ } \mu\text{Ci/mL}$) foi colocada em camadas ao longo da superfície da pele de modo que a superfície toda fosse coberta (aproximadamente 250 - 500 μL). Depois de 5 minutos, a camada aquosa de $^3\text{H}_2\text{O}$ foi removida. Em 30 minutos, a solução receptora foi coletada e analisada quanto ao teor radioativo através da contagem de cintilação líquida. Os espécimes de pele nos quais a absorção de $^3\text{H}_2\text{O}$ era menor do que $1,56 \text{ } \mu\text{L-equ/cm}^2$ foram considerados aceitáveis.

[00268] Logo antes da dosagem, a solução de reservatório foi substituída com uma solução nova de água desionizada destilada (ddH_2O) com $80 \text{ } \mu\text{g/mL}$ de gentamicina. A porção chimney foi removida da célula Franz para permitir o acesso total à superfície epidérmica da pele. As formulações de teste foram aquecidas levemente em uma temperatura controlada de $30 \pm 2^\circ\text{C}$ e equilibradas na temperatura mantida por aproximadamente duas horas antes da dosagem.

[00269] O produto foi aplicado em cinco cortes replicados da pele do mesmo doador. A dosagem foi realizada usando uma pipeta de deslocamento positivo ajustada para liberar $5 \mu\text{L}$ de formulação/ cm^2 , ou em peso (5 mg/cm^2) caso não tenha viscosidade suficiente na pipeta.

Resultados:

[00270] Penetração percutânea total através da pele de cadáver humano durante 48 horas para **Z3** e **Z6** é provida abaixo:

Quantidades Cumulativas Médias ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de Crisaborol penetrado através da pele de cadáver humano no meio receptor durante 48 Horas

	Z3	Z6
Média $\pm$ SD N=2 doadores, 5 réplicas por doador.	68,047 $\pm$ 8,15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	82,212 $\pm$ 5,18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

[00271] Fluxo de crisaborol através da pele era surpreendentemente maior com **Z6** do que com **Z3**.

EXEMPLO 6

Testes de Tensão e Centrifugação de Estabilidade Física

[00272] Formulação Farmacêutica Z5 continha os seguintes ingredientes:

Componente	Z5 % p/p
Crisaborol	2,00
Propileno glicol	8,91
Ácido bórico	0,10
Água purificada	0,09
Hidroxitolueno butilado	0,10
Mono- e Di- Glicerídeos, 90% Monoglicerídeos	7,00
Cera de parafina	5,00
Petrolato branco	76,80

[00273] e foi preparada conforme descrito no Exemplo 1 acima, porém com ácido bórico e água sendo adicionados na Etapa 2A no lugar de EDTA.

[00274] Formulação farmacêutica **Z6** continha os seguintes ingredientes:

Componente	Z6 % p/p
Crisaborol	2,00
Propileno glicol	8,91

Ácido bórico	0,10
Água purificada	0,09
Hidroxitolueno butilado	0,10
Mono- e Di- Glicerídeos, 40-55% Monoglicerídeos	7,00
Cera de parafina	5,00
Petrolato branco	76,80

[00275] e foi preparada conforme descrito para Z5 acima.

[00276] A estabilidade física de **Z5** e **Z6** foi testada através de centrifugação. As amostras de cada pomada foram colocadas em tubos de centrífuga de polietileno de 15 mL com baixa densidade. O tamanho da amostra era de aproximadamente 10 mL por tubo de centrífuga. As amostras foram equilibradas por cerca de uma hora em um forno 25°C/60% RH antes da centrifugação. Os tubos foram colocados em uma centrífuga Beckman Coulter Allegra 6R Series e agitadas a 2890 rpm. Depois da agitação por 1,5 horas, a porcentagem de separação de volume interno foi medida.

[00277] O volume de material que se separou fisicamente foi determinado pela medição da altura da fase separada e do cálculo do volume usando a equação provida na Figura 1. O percentual da amostra total que se separou foi então calculado pela divisão do volume da fase separada pelo volume total da pomada.

[00278] **Z6** mediu 0% de separação de volume interno enquanto que **Z5** mediu 1,4% de separação de volume interno. As pomadas foram depois agitadas por 1,5 horas adicionais (3,0 horas no total), e a porcentagem de separação de volume interno foi medida novamente. **Z6** mediu 0% separação de volume interno enquanto que **Z5** mediu 1,5% de separação de volume interno.

[00279] Formulações de pomada utilizando mono- e di- glicerídeos (MDG) nas quais a porcentagem de monoglicerídeo está entre 40-55% possuem maior estabilidade física sobre formulações de pomada

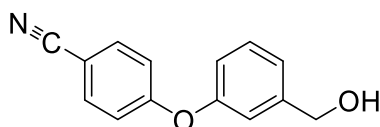
utilizando mono- e di- glicerídeos (MDG) nas quais a porcentagem de monoglicerídeo é de pelo menos 90%.

EXEMPLO 7

Testes de Redução Degradante:

[00280] Impurezas nas bateladas de estabilidade foram observadas e monitoradas, incluindo Impureza 1, a qual se acredita ser um produto de crisaborol de protodesboronação de estabilidade.

Impureza 1:



[00281] Impureza 1 foi caracterizada com espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massa (EM) e o tempo de retenção de cromatografia de alto desempenho (HPLC) foi confirmado em oposição ao padrão. As atribuições de posição H e C para Impureza 1 com base nos dados de RMN estão listadas na **Tabela 2**.

Tabela 2: Atribuições de ^1H RMN e ^{13}C RMN para Impureza1

Posição ^a	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Multiplicidade J_{HH} (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
1	—	—	105,02
2	7,84	d; 9,5	134,63
3	7,08	M	118,04
4	—	—	161,16
5	7,08	M	118,04
6	7,84	d; 9,5	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; 7,6	122,96
10	—	—	145,57
11	7,08	m	117,79
12	—	—	154,44
13	4,52	d; 5,7	69,26
14	5,28	t; 5,8	—
15	—	—	118,73

d, dupleteo; dd, dupleteo de um dupleteo; m, multipleteo; t, tripleto.

a Atribuição de posição foi confirmada pela NMR estendida (gCOSY, NOESY 1D, gHSQC e gHMBC).

[00282] O critério de aceitação proposto ao FDA para Impureza 1 não é de mais do que 2,0% crisaborol de concentração indicada no rótulo, com base nos dados de estabilidade. Observou-se que os níveis de impureza 1 aumentam com o tempo, até 1,2% de concentração indicada no rótulo e 1,4% de concentração indicada para os lotes de estabilidade primários e de suporte sob condições de armazenagem de longo prazo (25°C, 60% de umidade relativa) e aceleradas (40°C, 75% de umidade relativa), respectivamente.

[00283] Consequentemente, minimizar a quantidade de degradação de crisaborol é um objetivo da formulação.

[00284] Formulações farmacêuticas com diferentes tipos e quantidades de estabilizador (**Z**, **Z6**, **Z7**, **Z8**, **Z9** e **Z10**) foram testadas quanto a sua capacidade em reduzir a quantidade de **Impureza 1**.

[00285] As composições de **Z** e **Z6** estão descritas no presente documento. As formulações de pomada 2% **Z7**, **Z8**, **Z9** e **Z10**, têm os seguintes componentes e foram produzidas de acordo com os métodos descritos no presente documento:

Componente	Z7 % p/p	Z8 % p/p	Z9 % p/p	Z10 % p/p
Crisaborol	2,000	2,000	2,000	2,000
Propileno glicol	9,000	9,000	9,000	9,000
Hidroxitolueno butilado	0,100	0,100	0,100	0,100
Mono- e Di- glicerídeos	7,000	7,000	7,000	7,000
Cera de parafina	5,000	5,000	5,000	5,000
Petrolato branco	76,8976	76,9810	76,855	76,900
Edetato dissódico de cálcio	0,0024	0,0090	0,0450	0,0000

[00286] Em suma, essas formulações contêm os seguintes tipos e quantidades de estabilizadores.

[00287] **Z6**: Estabilizador: Ácido bórico; Água quantidade:
0,1% p/p; 0,09% p/p

[00288] **Z7:** Estabilizador: Edetato dissódico de cálcio
quantidade: 0,0024% p/p

[00289] **Z8:** Estabilizador: Edetato dissódico de cálcio
quantidade: 0,0090% p/p

[00290] **Z9:** Estabilizador: Edetato dissódico de cálcio
quantidade: 0,0450% p/p

[00291] **Z10:** Estabilizador: Nenhum

[00292] **Z:** Estabilizador: Edetato dissódico de cálcio
quantidade: 0,0035% p/p

[00293] Método analítico para análise de Impureza 1:

[00294] As pomadas contendo crisaborol são testadas usando um método HPLC de fase reversa usando uma coluna BDS Hypersil C18 (150x4,6mm, 5 microns) e uma taxa de vazão de 1,0 mL/min, um volume de injeção de 10 µL, com detecção UV a 254 nm. A fase móvel (gradiente) está descrita abaixo:

[00295] Fase móvel A: 0,1% de solução de ácido fosfórico / acetonitrila 95%/5% (v/v)

[00296] Fase móvel B: 0,1% de solução de ácido fosfórico / acetonitrila 5%/95% (v/v)

[00297] As formulações farmacêuticas tópicas foram submetidas a um teste de estabilidade química com os seguintes resultados na Tabela 5:

Tabela 5: Efeito do Estabilizador na formulação de Impureza 1 em pomadas sob várias condições

<u>Impureza 1 (%)</u>					
<u>Tempo</u>					
<u>(Meses)</u>	<u>Z6</u>	<u>Z7</u>	<u>Z8</u>	<u>Z9</u>	<u>Z10</u>
0	0,07	0,12			ND
40°C/75% RH					
1	0,31	0,16	0,18	0,27	0,35
3	0,88	0,53	0,64	0,88	1,13

6	1,73	1,07	1,25	1,63	2,08
25°C/60% RH					
1	0,07	0,03	0,04	0,06	0,08
3	0,14	0,09	0,10	0,15	0,17
6	0,25	0,18	0,20	0,29	0,30

ND, não detectado; RH, umidade relativa.

[00298] **Tabela 5** demonstra que entre essas formulações recitadas, a formulação sem estabilizador, Z10, exibiu os maiores níveis da impureza 1. O maior efeito estabilizador foi observado nos níveis 24 ppm de EDTA (Z7) e 90 ppm de EDTA (Z8).

[00299] Teste de estabilidade adicional foi realizado em Z6, Z7 e Z e apresentado na **Tabela 6**:

Tabela 6: Efeito do Estabilizador na formação da impureza 1 em pomadas sob várias condições

<u>Impureza 1 (%)</u>			
Tempo			
(Meses)	Z6	Z7	Z
0	0,12	0,12	ND
40 °C/75% RH			
1	0,69	0,49	0,21
3	1,6	1,0	0,62
6	2,5	1,6	1,2
25 °C/60% RH			
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, não detectado; RH, umidade relativa.

[00300] Esses testes demonstram que uma quantidade muito menor

de Impureza 1 ocorre com a formulação farmacêutica **Z** sobre as formulações **Z6** e **Z7**.

EXEMPLO 8

Segurança e eficácia de Z e Y no tratamento de dermatite atópica leve a moderada (AD)

[00301] O objetivo deste teste foi determinar a segurança e eficácia de **Z** aplicada duas vezes ao dia (BID) comparada a **Y** no tratamento de dermatite atópica leve a moderada (AD) em crianças, adolescentes e adultos (idades 2 anos e mais). A composição de **Z** é:

Componente	Z % p/p
Crisaborol	2,000
Propileno glicol	9,000
Hidroxitolueno butilado	0,100
Mono- e Di- glicerídeos	7,000
Cera de parafina	5,000
Petrolato branco	76,8965
Edetato dissódico de cálcio	0,0035

[00302] A composição de **Y** é:

Componente	Y % p/p
Propileno glicol	9,000
Hidroxitolueno butilado	0,100
Mono- e Di- glicerídeos	7,000
Cera de parafina	5,000
Petrolato branco	78,8965
Edetato dissódico de cálcio	0,0035

[00303] Dois estudos duplos cegos, multicentrais, controlados por veículo foram conduzidos nos Estados Unidos da América os quais utilizaram mais de 750 pacientes cada. Os pacientes utilizados tinham 2 anos de idade e mais com dermatite atópica leve a moderada afetando >5% da área de superfície corporal. Os pacientes foram randomizados 2:1 (Z:Y) e tratados duas vezes ao dia por 28 dias.

[00304] O objetivo primário da eficácia foi definido como o alcance

de estado "limpo" (0) ou "quase limpo" (1), com grau de melhora de 2 ou mais a partir da linha de base, no dia 29 de acordo com a avaliação global estática do avaliador (ISGA).

[00305] O objetivo secundário da eficácia foi definido como o alcance de estado "limpo" (0) ou "quase limpo" (1), independente de melhora a partir da linha de base, no dia 29 de acordo com a avaliação global estática do avaliador (ISGA).

[00306] Em um teste, 503 pacientes receberam Z enquanto que 256 receberam Y. A idade média daqueles recebendo Z era de 12 anos, com uma faixa de 2 a 65 anos. A idade média daqueles recebendo Y era de 12,4 anos, com uma faixa de 2 a 63 anos. 39,0% daqueles recebendo Z tinham uma linha de base ISGA de "leve" (2), enquanto que 61,0% daqueles recebendo Z tinham uma linha de base ISGA de "moderada" (3). 36,3% daqueles recebendo Y tinham uma linha de base ISGA de "leve" (2), enquanto que 63,7% daqueles recebendo Y tinham uma linha de base ISGA de "moderada" (3). A % média de área de superfície corporal afetada por dermatite atópica por aqueles recebendo Z era de 18,8%, com uma faixa entre 5% a 95%. A % média de área de superfície corporal afetada por dermatite atópica por aqueles recebendo Y era de 18,6%, com uma faixa entre 5% a 90%.

[00307] A partir deste teste, 32,8% daqueles recebendo Z alcançaram o objetivo primário, enquanto que 25,4% daqueles recebendo Y alcançaram o objetivo primário. 51,7% daqueles recebendo Z alcançaram o objetivo secundário, enquanto que 40,6% daqueles recebendo Y alcançaram o objetivo secundário.

[00308] Em um outro teste, 513 pacientes receberam Z enquanto que 250 receberam Y. A idade média daqueles recebendo Z era de 12,6 anos, com uma faixa de 2 a 79 anos. A idade média daqueles recebendo Y era de 11,8 anos, com uma faixa de 2 a 79 anos. 38,4% daqueles recebendo Z tinham uma linha de base ISGA de "leve" (2), enquanto

que 61,6% daqueles recebendo Z tinham uma linha de base ISGA de "moderada" (3). 40,0% daqueles recebendo Y tinham uma linha de base ISGA de "leve" (2), enquanto que 60,0% daqueles recebendo Y tinham uma linha de base ISGA de "moderada" (3). A % média de área de superfície corporal afetada por dermatite atópica para aqueles recebendo Z foi de 17,9%, com uma faixa entre 5% a 95%. A % média da área de superfície corporal afetada por dermatite atópica para aqueles recebendo Y foi de 17,7%, com uma faixa entre 5% a 90%.

[00309] A partir deste teste, 31,4% daqueles recebendo Z alcançaram o objetivo primário, enquanto que 18,0% daqueles recebendo Y alcançaram o objetivo primário. 48,5% daqueles recebendo Z alcançaram o objetivo secundário, enquanto que 29,7% daqueles recebendo Y alcançaram o objetivo secundário.

[00310] Entende-se que os exemplos e modalidades descritos no presente documento são para finalidades ilustrativas apenas e que várias modificações ou mudanças à luz do mesmo serão sugeridas por versados na técnica e devem ser incluídas dentro do espírito e alcance deste pedido e escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente citados no presente documento são aqui incorporados a título de referência em sua totalidade para todas as finalidades.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de pomada tópica, caracterizada pelo fato de que compreende:

- (a) 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- (b) de 5% (p/p) a 15% (p/p) de propileno glicol; e
- (c) hidroxitolueno butilado;
- (d) edetato dissódico de cálcio;
- (e) mono- e di- glicerídeos;
- (f) cera de parafina; e
- (g) petrolato branco.

2. Formulação de pomada tópica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a formulação compreende:

- (a) de 0,1% (p/p) a 2% (p/p) de 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol;
- (b) de 5% (p/p) a 15% (p/p) de dpropileno glicol USP; e
- (c) 0,1% (p/p) de hidroxitolueno butilado;
- (d) 0,0035% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;
- (e) 7% (p/p) mono- e di- glicerídeos NF;
- (f) 5% (p/p) de cera de parafina; e
- (g) 76,8965% (p/p) de petrolato branco.

3. Formulação de pomada tópica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que consiste em:

- (a) de 2% (p/p) de 5-(4-cianofenóxi)-1,3-di-hidro-1-hidróxi-2,1-benzoxaborol;
- (b) 9% (p/p) de propileno glicol USP; e
- (c) 0,1% (p/p) de hidroxitolueno butilado;
- (d) 0,0035% (p/p) de edetato dissódico de cálcio;
- (e) 7% (p/p) mono- e di- glicerídeos NF, em que entre 40%

e 50% é dito monoglicerídeo;

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

(g) 76,8965% (p/p) de petrolato branco.

4. Uso da formulação de pomada tópica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é para fabricar um medicamento para tratar prurite, psoríase, dermatite, dermatite de contato ou dermatite atópica ou dermatite numular ou dermatite seborreica ou dermatite de estase em um animal pela administração ao animal de uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação farmacêutica tópica.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a condição inflamatória relacionada é psoríase.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a condição inflamatória relacionada é dermatite atópica.

7. Uso da formulação de pomada tópica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é para fabricar um medicamento para tratar dermatite atópica em um ser humano pela administração ao humano de uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação farmacêutica tópica.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar a formulação de pomada a uma área afetada do ser humano em torno de duas vezes ao dia.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar a formulação de pomada durante um período de cerca de 28 dias.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um segundo agente ativo, em que o segundo ativo é selecionado do grupo que compreende:

corticosteroides tópicos tais como Fluocinonida, Desoximetasona, Mometasona, Triamcinolona, Betametasona, Alclometasona,

Desonida, Hidrocortisona e Mapracorat;

inibidores de calcineurina tópicos tais como Tacrolimus, pimecrolimus e ciclosporina;

formulações tópicas de inibidores de PDE4 tais como apremilast, E-6005, OPA-15406, LEO 29102, DRM02 e Roflumilast;

inibidores de JAK quinase;

anti-inflamatórios não esteroides tópicos tais como WBI-1001 e MRX-6;

agentes ROR tópicos tal como GSK2981278;

tratamentos injetáveis anti- IL4, IL-31, IL-22, IL-33, IL-12, IL-23, IL-17, IgE, IL-4 tais como Dupilumab, Lebrikizumab, Nemolizumab, Tralokinumab, Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab, Secukinumab, Omazumilab, CIM-331;

análogos da vitamina D tal como calcipotrieno;

derivados de ácido retinoico oral tal como alitretinoína;

agonistas selectivos do receptor hepático X oral tal como VTP-38543;

antagonistas do receptor H4 oral tal como ZPL-389;

antagonistas do receptor NK1 oral tais como Aprepitant e Tradipitant;

antagonistas do receptor CRTH2 oral tais como Fevipiprant e OC-459;

inibidores da quimase oral tal como SUN 13834;

inibidores de GATA-3 oral tal como SB-011;

agonistas inversos de ROR oral tais como VTP-43742, ARN6039, TAK-828 e JTE-451;

inibidores de JAK oral; incluem inibidores de JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 tais como PF-04965842, PF-06651600 e PF-06700841;

agentes de PDE oral tais como apremilast, roflumilast e ibudilast;

inibidores de IRAK4 oral tal como PF-06650833;

inibidores de aTNF injetáveis tais como infliximab, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol;

inibidor de galectina-3 injetável tal como GR-MD-02.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o segundo agente ativo é um inibidor de JAK quinase, em que o inibidor de JAK quinase é selecionado dentre formulações tópicas dos inibidores de JAK quinase tais como Tofacitinib, JTE-052, Baricitinib e Upadacitinib.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o segundo agente ativo é Tofacitinib, JTE-052, Baricitinib ou Upadacitinib.

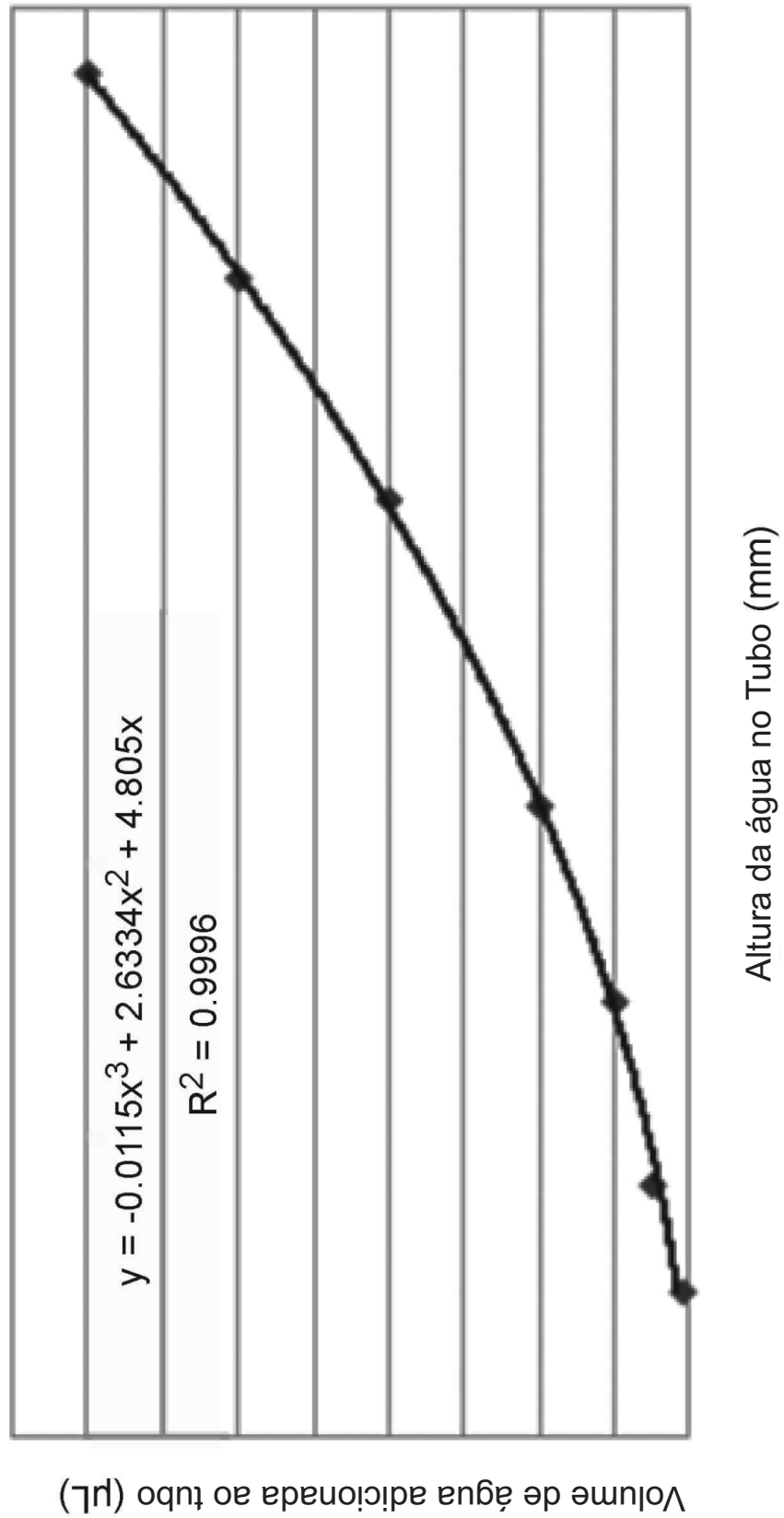
FIG. 1

FIG. 2

Espectro de raios X em pó de crisaborole Forma 1

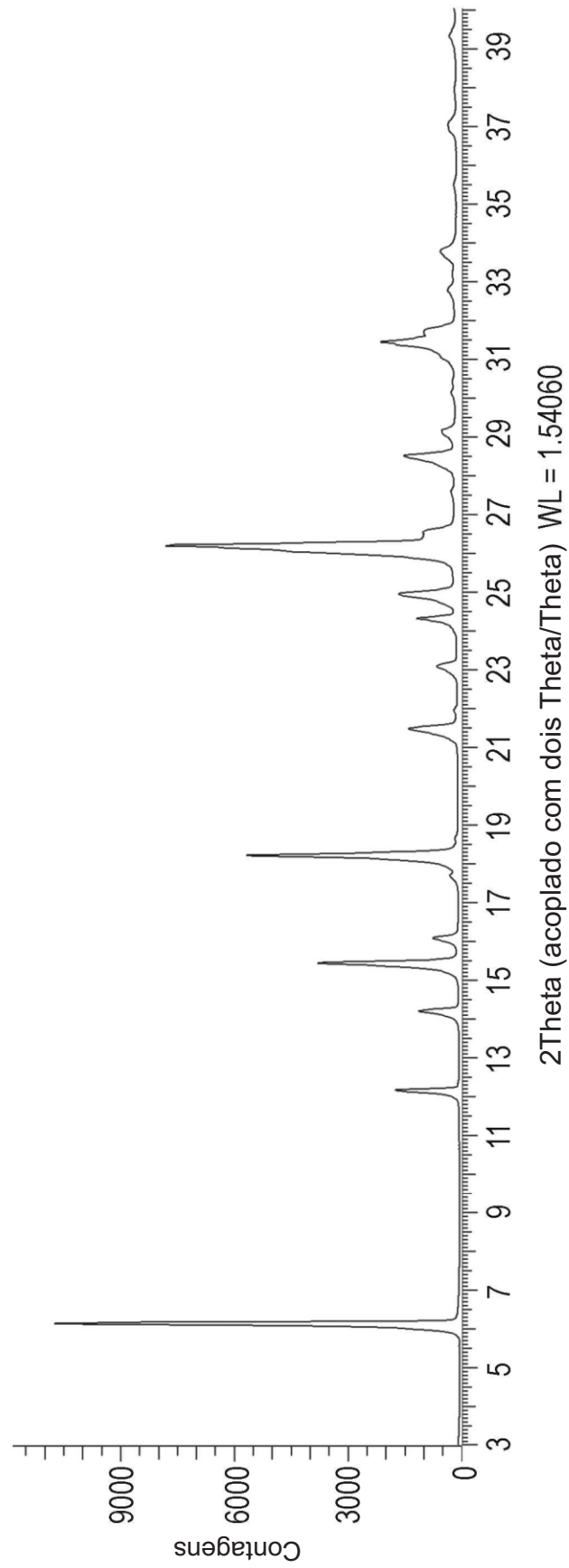


FIG. 3

Espectro de raios X em pó de crisaborole Formas 1, 2 e 3

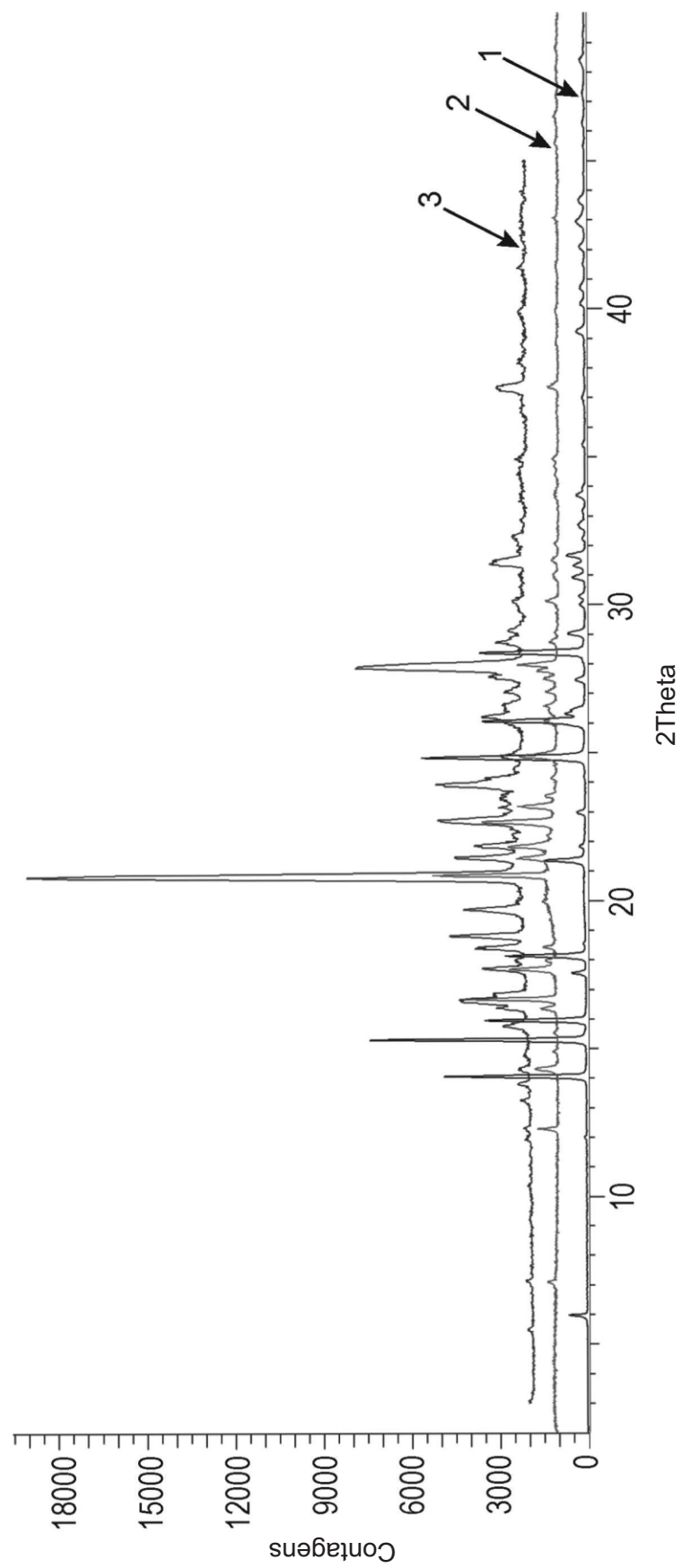


FIG. 4

Espectro de raios X em pó do lote de placebo do produto farmacêutico de crisaborole sobreposto com Forma 1

