

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 025 481**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/593 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2021 PCT/US2021/061744**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2022 WO22120131**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2021 E 21841055 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025 EP 4255442**

(54) Título: **Inhibidor de JAK con un análogo de vitamina D para el tratamiento de enfermedades cutáneas**

(30) Prioridad:

04.12.2020 US 202063121531 P
29.01.2021 US 202163199876 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2025

(73) Titular/es:

INCYTE CORPORATION (100.00%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

(72) Inventor/es:

SMITH, PAUL;
ZHANG, ZHENG;
PARKER, MELISSA y
FIDGE, JAMES

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 025 481 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidor de JAK con un análogo de vitamina D para el tratamiento de enfermedades cutáneas

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente divulgación se refiere al tratamiento tópico de enfermedades de la piel usando (a) un inhibidor de JAK, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) vitamina D3, un análogo de la vitamina D3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 ANTECEDENTES

[0002] Una de las características importantes de las enfermedades cutáneas autoinmunes es la inflamación mediada por el transductor de señales de Janus quinasa (JAK). Los inhibidores de la Janus quinasa (JAK) se han desarrollado como agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo la dermatitis atópica, la alopecia areata, la psoriasis y el vitíligo. Sin embargo, como ocurre con cualquier agente terapéutico, los inhibidores de JAK pueden no ser igual de eficaces en todos los sujetos que padecen una enfermedad cutánea inflamatoria. Hay una necesidad de desarrollar formulaciones más eficaces que comprendan inhibidores de JAK para tratar una cantidad más amplia de sujetos con varias enfermedades inflamatorias de la piel.

[0003] Teniendo en cuenta estas limitaciones, hay una necesidad médica de nuevas opciones terapéuticas. La presente divulgación está dirigida a esa y otras necesidades.

[0004] El documento US 9 034 881 B2 se refiere a compuestos, hidratos, solvatos, profármacos, sales y N-óxidos de los mismos, y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y métodos de uso de estos compuestos y composiciones de los mismos en el tratamiento del vitíligo.

[0005] El documento US 2020/063188 A1 se refiere a biomarcadores que son predictivos de la capacidad de respuesta de un sujeto a una terapia que comprende un inhibidor de JAK. Los biomarcadores, composiciones y métodos son útiles en la selección de modalidades de tratamiento adecuadas para un sujeto que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad cutánea inflamatoria.

SUMARIO

[0006] La presente invención proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) un inhibidor de JAK1/2, que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol.

[0007] La presente invención también proporciona un inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad cutánea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar tópicamente a un área afectada del paciente (a) un inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol.

[0008] De acuerdo con la invención que se define en las reivindicaciones, el inhibidor de JAK es un inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] De acuerdo con la invención que se define en las reivindicaciones, el análogo de la vitamina D3 es calcipotriol o maxacalcitol.

[0010] La presente divulgación también proporciona ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea descrita en la presente en combinación con calcipotriol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0011] En algunas realizaciones de cada una de las mencionadas anteriormente, el paciente es un paciente humano.

[0012] La presente divulgación proporciona además una formulación tópica de ruxolitinib que comprende (a) ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) calcipotriol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento tópico de un trastorno cutáneo descrito en la presente.

[0013] En la siguiente descripción se exponen los detalles de una o más realizaciones de la presente divulgación. Otras características, objetos y ventajas de la presente divulgación serán evidentes a partir de la descripción y los

dibujos, así como de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 [0014]

La FIG. 1 representa el factor de cambio y los valores p de los niveles de IL-22 de las pieles tratadas basolateralmente con varias concentraciones de ruxolitinib, calcipotriol y una combinación de los mismos a las 24 horas después de la estimulación con respecto a las pieles humanas normales (sanas) no estimuladas y estimuladas.

10 La FIG. 2 representa el factor de cambio y los valores p de los niveles de CXCL10 de las pieles tratadas basolateralmente con varias concentraciones de ruxolitinib, calcipotriol y una combinación de los mismos a las 24 horas después de la estimulación con respecto a las pieles humanas normales (sanas) no estimuladas y estimuladas.

15 La FIG. 3 representa el factor de cambio y los valores p de los niveles de MMP12 de las pieles tratadas basolateralmente con varias concentraciones de ruxolitinib, calcipotriol y una combinación de los mismos a las 24 horas después de la estimulación con respecto a las pieles humanas normales (sanas) no estimuladas y estimuladas.

20 La FIG. 4 representa una representación esquemática de un inserto Transwell®.

La FIG. 5 representa una fotografía de las formulaciones en crema Nº1 a Nº6.

Las FIG. 6A-6B representan el factor de cambio absoluto en la expresión de ciertos genes después del tratamiento con combinaciones de calcipotriol y ruxolitinib en comparación con el control no tratado después de la estimulación con Th1 o Th17, respectivamente (el blanco indica factor de cambio absoluto <2, el gris indica factor de cambio absoluto >2 y el negro indica factor de cambio absoluto >4).

25 Las FIG. 7A-7B representan el factor de cambio (con media + SEM) de los niveles de IL-22 y CXCL10, respectivamente, de las pieles tratadas basolateralmente con varias concentraciones de ruxolitinib, maxacalcitol y una combinación de los mismos a las 24 horas después de la estimulación sobre pieles humanas normales (sanas) no estimuladas y estimuladas (JAKi es ruxolitinib; Vit D es maxacalcitol; y Combo es una combinación de ruxolitinib y maxacalcitol).

30 Las FIG. 8A-8C muestran el factor de cambio (con media + SEM) de S100a12, Defb4 y Serpinb4, respectivamente, de las pieles tratadas tópicamente con varias concentraciones de ruxolitinib, calcipotriol y una combinación de los mismos a las 24 horas después de la estimulación sobre pieles humanas normales (sanas) no estimuladas y estimuladas (JAKi es ruxolitinib; Vit D es calcipotriol; y Combo es una combinación de ruxolitinib y calcipotriol).

35 Las FIG. 9A-9C muestran el factor de cambio (con media + SEM) de MMP12, IL-22 y CXCL10, respectivamente, de las pieles tratadas tópicamente con varias concentraciones de ruxolitinib, calcipotriol y una combinación de los mismos a las 24 horas después de la estimulación sobre pieles humanas normales (sanas) no estimuladas y estimuladas (JAKi es ruxolitinib; Vit D es calcipotriol; y Combo es una combinación de ruxolitinib y calcipotriol).

40 La FIG. 10 representa el cambio en el grosor de las orejas en un modelo de ratón *in vivo* de psoriasis inducida por IL-23 con tratamiento con vehículo o una combinación de crema de ruxolitinib y calcipotriol (** indica una p<0,001) (JAKi es ruxolitinib; Vit D es calcipotriol; y Combo es una combinación de ruxolitinib y calcipotriol).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 [0015] La presente divulgación proporciona un inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad cutánea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar tópicamente a un área afectada del paciente (a) el inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol

50 [0016] La presente divulgación también proporciona ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad cutánea en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar tópicamente a un área afectada del paciente (a) ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol.

55 [0017] La presente divulgación también proporciona fosfato de ruxolitinib para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad cutánea en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar tópicamente a un área afectada del paciente (a) fosfato de ruxolitinib, y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol.

60 [0018] La presente divulgación también proporciona fosfato de ruxolitinib para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad cutánea en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar tópicamente a un área afectada del paciente (a) fosfato de ruxolitinib, y (b) calcipotriol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es una enfermedad cutánea autoinmune.

65

- [0019] La presente divulgación también proporciona un inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad cutánea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar tópicamente a un área afectada del paciente (a) el inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) calcipotriol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es una enfermedad cutánea autoinmune.
- 5 [0020] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es una enfermedad cutánea inflamatoria.
- 10 [0021] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea está asociada a Th1 o Th2. Las células T auxiliares (Th)1 y/o T auxiliares (Th)17 están implicadas en muchas enfermedades cutáneas inflamatorias y autoinmunes. Por ejemplo, las siguientes enfermedades tienen un sesgo principalmente Th17: (i) psoriasis (Fletcher, et al., Clin Exp Immunol, 201(2):121-134 (2020) en PMID: 32379344; Liu, et al., Front Immunol, 11:594735 (2020) en PMID: 33281823); (ii) ictiosis (Czarnowicki, et al., J Invest Dermatol, 138(10):2157-2167 (2018) en PMID: 29660300; Paller, et al., J Allergy Clin Immunol, 139(1):152-165 (2017) en PMID: 27554821); y (iii) pitiriasis rubra pilaris (Liu, *supra*, en PMID: 33281823). Además, las siguientes enfermedades tienen un sesgo principalmente Th1: (i) alopecia areata (Zeberkiewicz, et al., Cent Eur J Immunol, 45(3):325-333 (2020) en PMID: 33437185; y (ii) vitílico (Boniface, et al., Clin Rev Allergy Immunol, 54(1):52-67 (2018) en PMID: 28685247). Algunas enfermedades están asociadas tanto a Th1 como a Th17, incluyendo: (i) hidradenitis supurativa (Fletcher, *supra*, en PMID: 32379344; Liu, *supra*, en PMID: 33281823; Banerjee, et al., Immunol Invest, 46(2):149-158 (2017) en PMID: 27819528; Moran, et al., J Invest Dermatol, 137(11):2389-2395 (2017) en PMID: 28652108); y (ii) liquen plano cutáneo (Aghamajidi, et al., Scand J Immunol, e13000 (2020) en PMID: 33190330). Además, el bloqueo de citoquinas inflamatorias, como IL-22 y CXCL10, que están implicadas en la proliferación, supervivencia y función de linfocitos Th1 o Th17, puede ser útil para tratar enfermedades asociadas a Th1 o Th17. Por ejemplo, los linfocitos T auxiliares (Th)17 son un linaje distinto de las células T CD4+ efectoras caracterizadas por su producción de IL-17. Véase Liang, et al., J Exp Med, 203(10):2271-9 (2006) en PMID: 16982811. Se ha demostrado que las células Th17 expresan IL-22 en cantidades sustancialmente mayores que las células Th1 o Th2. Además, la expansión de las células productoras de IL-22 depende de IL-23. A su vez, el bloqueo de IL-17 y 20 IL-23 son enfoques clínicamente validados en la psoriasis. Ejemplos de este enfoque en el tratamiento de la psoriasis, una enfermedad asociada a Th17, incluyen el secukinumab y el guselkumab, que bloquean IL-17 e IL-23, respectivamente. Las células T auxiliares (Th)1 son un linaje distinto de células T CD4+ efectoras caracterizadas por su producción de IFN-gamma y marcador transcripcional T-bet. Véase Szabo, et al., Cell, 100(6):655-69 (2000) en PMID: 10761931. CXCL10, también conocida como proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10), atrae linfocitos 25 a la piel. Además, CXCR3 es el receptor del ligando de CXCL10. A su vez, enfermedades como el vitílico parecen estar asociadas a Th1, ya que se cree que la infiltración de linfocitos en la piel vitiliginosa está impulsada por células Th1 positivas para CXCR3 que responden al ligando de CXCL10.
- 30 [0022] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea está mediada por la interleucina 22 (IL-22), la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10), la metalopéptidasa de matriz 12 (MMP12) o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea está mediada por IL-22. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea está mediada por MMP12. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea está mediada por CXCL10.
- 35 [0023] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea está mediada por Defb4, S100a12 o Serpinb4. S100a12 es un marcador significativo de la actividad de enfermedad de psoriasis (Wilsmann-Theis, D, et al., J Eur Acad Dermatol Venereol, 30(7):1165-70 (2016); doi: 10.1111/jdv.13269). Defb4 codifica la beta-defensina humana 2 (hBD2), un péptido antimicrobiano que desempeña una función esencial en los procesos inflamatorios de la piel y es importante en la patogénesis de la psoriasis (Johansen C, et al., J Invest Derm, 136(8):1608-1616 (2016); doi: 10.1016/j.jid.2016.04.012). Serpinb4 contribuye a la inflamación en pacientes con enfermedades cutáneas crónicas, 40 incluyendo la dermatitis atópica (Sivaprasad, U, et al., J Invest Derm 135(1):160-169 (2015); DOI:10.1038/jid.2014.353).
- 45 [0024] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea se selecciona entre psoriasis, dermatitis atópica, alopecia, vitílico, síndrome de Reiter, pitiriasis rubra pilaris, epidermolisis bullosa simple, queratodermia palmoplantar, paquioniquia congénita, esteatocistoma múltiple, liquen plano cutáneo, linfoma cutáneo de células T, hidradenitis supurativa, dermatitis de contacto, ictiosis y trastornos de la queratinización.
- 50 [0025] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea se selecciona entre psoriasis, dermatitis atópica, alopecia, vitílico, síndrome de Reiter, pitiriasis rubra pilaris, epidermolisis bullosa simple, queratodermia palmoplantar, paquioniquia congénita, esteatocistoma múltiple, liquen plano cutáneo, linfoma cutáneo de células T, hidradenitis supurativa, dermatitis de contacto e ictiosis.
- 55 [0026] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es psoriasis. En algunas realizaciones, la psoriasis está mediada por la interleucina 22 (IL-22), la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10), la metalopéptidasa de matriz 12 (MMP12), o una combinación de las mismas. El nexo entre psoriasis e IL-22, CXCL10, y/o MMP12 puede encontrarse,

por ejemplo, en IL-22, CXCL10, y/o MMP12, véase He et al. "Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis" J Allergy Clin Immunol. 9 de julio de 2020; S0091-6749(20)30824-1, PMID: 32709423. En algunas realizaciones, la psoriasis está mediada por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, la psoriasis está mediada por la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10). En algunas realizaciones, la psoriasis está mediada por la metalopéptidasa de matriz 12 (MMP12). En algunas realizaciones, la psoriasis se selecciona entre psoriasis en placas, psoriasis ungueal, psoriasis intertriginosa, psoriasis palmoplantar y psoriasis pustular. En algunas realizaciones, la psoriasis es psoriasis en placas. En algunas realizaciones, la psoriasis en placas está mediada por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, la psoriasis en placas está mediada por la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10). En algunas realizaciones, la psoriasis en placas está mediada por la metalopéptidasa de matriz 12 (MMP12).

[0027] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la dermatitis atópica. En algunas realizaciones, la dermatitis atópica está mediada por la interleucina 22 (IL-22), la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10), la metalopéptidasa de matriz 12 (MMP12), o una combinación de las mismas. El nexo entre la dermatitis atópica y la IL-22 y/o la MMP12 puede encontrarse, por ejemplo, en He et al. "Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis" J Allergy Clin Immunol. 9 de julio de 2020; S0091-6749(20)30824-1, PMID: 32709423. El nexo entre dermatitis atópica y CXCL10 puede encontrarse, por ejemplo, en Brunner et al. "Nonlesional atopic dermatitis skin shares similar T-cell clones with lesional tissues" Allergy. diciembre 2017;72(12):2017-2025, PMID: 28599078. En algunas realizaciones, la dermatitis atópica está mediada por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, la dermatitis atópica está mediada por la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10). En algunas realizaciones, la dermatitis atópica está mediada por la metalopéptidasa de matriz 12 (MMP12).

[0028] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la alopecia. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la alopecia areata. El nexo entre la alopecia areata y la IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Loh et al. "Role of T helper 17 cells and T regulatory cells in alopecia areata: comparison of lesion and serum cytokine between controls and patients" J Eur Acad Dermatol Venereol. Junio de 2018;32(6):1028-1033., PMID: 29283462. El nexo entre la alopecia areata y CXCL10 puede encontrarse, por ejemplo, en Duca et al. "Frontal fibrosing alopecia shows robust T helper 1 and Janus kinase 3 skewing" Br J Dermatol. 25 de marzo de 2020, PMID: 32215911. En algunas realizaciones, la alopecia está mediada por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, la alopecia está mediada por la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10).

[0029] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es el vitíligo. El nexo entre el vitíligo y la IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Czarnowicki et al. "Blood endotyping distinguishes the profile of vitiligo from that of other inflammatory and autoimmune skin diseases" J Allergy Clin Immunol. Junio de 2019;143(6):2095-2107. PMID: 30576756. El nexo entre el vitíligo y el CXCL10 puede encontrarse, por ejemplo, en Abdallah et al. "CXCL-10 and Interleukin-6 are reliable serum markers for vitiligo activity: A multicenter cross-sectional study" Pigment Cell Melanoma Res. Marzo de 2018;31(2):330-336. PMID: 29094481. En algunas realizaciones, el vitíligo está mediado por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, el vitíligo está mediado por la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10).

[0030] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es el síndrome de Reiter. El nexo entre el síndrome de Reiter y la IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Zhao et al. "IL-22+ CD4+ T cells in patients with rheumatoid arthritis" Int J Rheum Dis. Octubre de 2013;16(5):518-26, PMID: 24164838. El nexo entre el síndrome de Reiter y CXCL10 puede encontrarse, por ejemplo, en Pandya et al. "Blood chemokine profile in untreated early rheumatoid arthritis: CXCL10 as a disease activity marker" Arthritis Res Ther. 2 de febrero de 2017;19(1):20, PMID: 28148302. En algunas realizaciones, el síndrome de Reiter está mediado por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, el síndrome de Reiter está mediado por la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10).

[0031] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la pitiriasis rubra pilaris. El nexo entre la pitiriasis rubra pilaris y la IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Feldmeyer et al. "Interleukin 23-Helper T Cell 17 Axis as a Treatment Target for Pityriasis Rubra Pilaris" JAMA Dermatol. 1 de abril de 2017;153(4):304-308, PMID: 28122069. El nexo entre la pitiriasis rubra pilaris y CXCL10 puede encontrarse, por ejemplo, en Adnot-Desanlis et al. "Effectiveness of infliximab in pityriasis rubra pilaris is associated with pro-inflammatory cytokine inhibition" Dermatology 2013;226(1):41-6, PMID: 23548788. En algunas realizaciones, la pitiriasis rubra pilaris está mediada por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, la pitiriasis rubra pilaris está mediada por la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10).

[0032] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la epidermolisis bullosa simple. El nexo entre epidermolisis bullosa simple e IL-22 y/o CXCL10 puede encontrarse, por ejemplo, en Castela et al. "Epidermolysis simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is improved by apremilast treatment" Br J Dermatol. Febrero de 2019;180(2):357-364, PMID: 29932457. En algunas realizaciones, la epidermolisis bullosa simple está mediada por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, la epidermolisis ampollosa simple está mediada por la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10).

[0033] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la queratodermia palmoplantar. El nexo entre la

queratodermia almoplantar y la IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Druetz et al. "Association of Transient Palmoplantar Keratoderma With Clinical and Immunologic Characteristics of Bullous Pemphigoid" JAMA Dermatol. 1 de febrero de 2019;155(2):216-220, PMID: 30484821. En algunas realizaciones, la queratodermia palmoplantar está mediada por la interleucina 22 (IL-22).

- 5 [0034] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la paquioniquia congénita. El nexo entre la paquioniquia congénita y la IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Yang et al. "Keratin 17 in disease pathogenesis: from cancer to dermatoses" J Pathol. Febrero de 2019;247(2):158-165, PMID: 30306595. En algunas realizaciones, la paquioniquia congénita está mediada por la interleucina 22 (IL-22).
- 10 [0035] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es esteatocistoma múltiple. El nexo entre esteatocistoma múltiple e IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Yang et al. "Keratin 17 in disease pathogenesis: from cancer to dermatoses" J Pathol. Febrero de 2019;247(2):158-165, PMID: 30306595. En algunas realizaciones, el esteatocistoma múltiple está mediado por la interleucina 22 (IL-22).
- 15 [0036] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es liquen plano cutáneo. El nexo entre el liquen plano cutáneo y la IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Chen et al. "Immunoexpression of interleukin-22 and interleukin-23 in oral and cutaneous lichen planus lesions: a preliminary study" Mediators Inflamm. 2013;2013:801974, PMID: 24376306. El nexo entre el liquen plano cutáneo y CXCL10 puede encontrarse, por ejemplo, en Domingues et al. "The dysfunctional innate immune response triggered by Toll-like receptor activation is restored by TLR7/TLR8 and TLR9 ligands in cutaneous lichen planus" Br J Dermatol. Enero de 2015;172(1):48-55, PMID: 24976336 y Wenzel et al. "CXCR3 <-> ligand-mediated skin inflammation in cutaneous lichenoid graft-versus-host disease" J Am Acad Dermatol. 2008 Mar;58(3):437-42, PMID: 18280341. En algunas realizaciones, el liquen plano cutáneo está mediado por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, el liquen plano cutáneo está mediado por la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10).
- 20 [0037] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es un linfoma cutáneo de células T. En algunas realizaciones, el linfoma cutáneo de células T está mediado por la interleucina 22 (IL-22), la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10), la metalopéptidasa de matriz 12 (MMP12) o una combinación de las mismas. El nexo entre el linfoma cutáneo de células T y la IL-22 y/o la MMP12 puede encontrarse, por ejemplo, en Litvinov et al. "The Use of Transcriptional Profiling to Improve Personalized Diagnosis and Management of Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL)". Clin Cancer Res. 15 de enero de 2015;21(12):2820-9, PMID: 25779945. El nexo entre el linfoma cutáneo de células T y el CXCL10 puede encontrarse, por ejemplo, en Mehul et al. "Proteomic analysis of stratum corneum in Cutaneous T-Cell Lymphomas and psoriasis" Exp Dermatol. marzo de 2019;28(3):317-321, PMID: 30637808. En algunas realizaciones, el linfoma cutáneo de células T está mediado por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, el linfoma cutáneo de células T está mediado por la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10). En algunas realizaciones, el linfoma cutáneo de células T está mediado por la metalopéptidasa de matriz 12 (MMP12).
- 25 [0038] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la hidradenitis supurativa. El nexo entre la hidradenitis supurativa y la IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Rumberger et al. "Transcriptomic analysis of hidradenitis suppurativa skin suggests roles for multiple inflammatory pathways in disease pathogenesis" Inflamm Res. octubre de 2020;69(10):967-973, PMID: 32661800. En algunas realizaciones, la hidradenitis supurativa está mediada por la interleucina 22 (IL-22).
- 30 [0039] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es una dermatitis de contacto. En algunas realizaciones, la dermatitis de contacto está mediada por la interleucina 22 (IL-22), la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10), la metalopéptidasa de matriz 12 (MMP12) o una combinación de las mismas. El nexo entre la dermatitis de contacto y la IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Robb et al. "Prostaglandin E 2 stimulates adaptive IL-22 production and promotes allergic contact dermatitis" J Allergy Clin Immunol. Enero de 2018;141(1):152-162, PMID: 28583370. El nexo entre la dermatitis de contacto y CXCL10 puede encontrarse, por ejemplo, en Brans et al. "Stratum corneum levels of inflammatory mediators and natural moisturizing factor in patch test reactions to thiurams and fragrances and their possible role in discrimination between irritant and allergic reactions to hapten mixtures" Contact Dermatitis. 21 de noviembre de 2020, PMID: 33222241. El nexo entre la dermatitis de contacto y MMP12 puede encontrarse, por ejemplo, en Meguro et al. "SOCS3 Expressed in M2 Macrophages Attenuates Contact Hypersensitivity by Suppressing MMP-12 Production" J Invest Dermatol. marzo de 2016;136(3):649-657, PMID: 27015453. En algunas realizaciones, la dermatitis de contacto está mediada por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, la dermatitis de contacto está mediada por la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10). En algunas realizaciones, la dermatitis de contacto está mediada por la metalopéptidasa de matriz 12 (MMP12).
- 35 [0040] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es ictiosis. El nexo entre la ictiosis y la IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Czarnowicki et al. "The Major Orphan Forms of Ichthyosis Are Characterized by Systemic T-Cell Activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 Polarization in Blood" J Invest Dermatol. octubre de 2018;138(10):2157-2167, PMID: 29660300. En algunas realizaciones, la ictiosis está mediada por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, la ictiosis es ictiosis vulgar, ictiosis ligada a X, eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa (BCIE), eritrodermia ictiosiforme congénita no bullosa (NBCIE), ictiosis laminar, ictiosis arlequín, síndrome de

ictiosis o ictiosis adquirida.

[0041] En general, los trastornos de la queratinización son un grupo de trastornos de la cornificación. El nexo entre un trastorno de la queratinización y la IL-22 puede encontrarse, por ejemplo, en Yang et al. "Keratin 17 in disease pathogenesis: from cancer to dermatoses" J Pathol. febrero de 2019;247(2):158-165, PMID: 30306595. En algunas realizaciones, el trastorno de la queratinización está mediado por IL-22. En algunas realizaciones, el trastorno de la queratinización se selecciona entre ictiosis, queratodermia palmoplantar, queratosis pilari y dermatosis acantolítica.

[0042] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es rosácea, artritis psoriásica, fibrosis dérmica, morfea, nevos de Spitz, dermatofitosis o acné vulgar. En algunos casos, la enfermedad cutánea es la rosácea. En algunas realizaciones, la rosácea está mediada por la interleucina 22 (IL-22) o la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10), o una combinación de las mismas. El nexo entre la rosácea y la IL-22 y la CXCL10 puede encontrarse, por ejemplo, en Buhl, et al., J. Invest. Derm., 135(9), P2198-2208 (2015), PMID: 25848978. En algunas realizaciones, la rosácea está mediada por la interleucina 22 (IL-22). En algunas realizaciones, la psoriasis es rosácea por quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10). En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es psoriasis mediada por S100a12. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la artritis psoriásica mediada por S100a12. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es fibrosis dérmica mediada por S100a12. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es morfea mediada por S100a12. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la dermatitis atópica mediada por S100a12. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es nevos de Spitz mediados por S100a12.

[0043] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es psoriasis mediada por Defb4. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la artritis psoriásica mediada por Defb4. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es dermatofitosis mediada por Defb4. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es el acné vulgar mediado por Defb4. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es la hidradenitis supurativa mediada por Defb4.

[0044] En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es psoriasis mediada por Serpinb4. En algunas realizaciones, la enfermedad cutánea es artritis psoriásica mediada por Serpinb4.

[0045] De acuerdo con la invención, el inhibidor de JAK es un inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0046] De acuerdo con la invención, el análogo de la vitamina D3 es el calcipotriol o el maxacalcitol.

[0047] En algunas realizaciones, (a) el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran secuencialmente.

[0048] En algunas realizaciones, (a) el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran por lo menos una vez al día.

[0049] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día.

[0050] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra dos veces al día.

[0051] En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día.

[0052] En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra dos veces al día.

[0053] En algunas realizaciones, (a) el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran como formulaciones separadas.

[0054] En algunas realizaciones, (a) el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran como una única formulación.

[0055] En algunas realizaciones, (a) el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran una vez al día.

[0056] En algunas realizaciones, (a) el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran dos veces al día.

[0057] En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad sinérgica.

5 [0058] En algunas realizaciones, hay un efecto sinérgico entre el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el análogo de vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 [0059] La presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad cutánea en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar tópicamente a un área afectada del paciente (a) un inhibidor de JAK, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un análogo de vitamina D3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende además administrar un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un corticosteroide.

15 [0060] En algunas realizaciones, se proporcionan métodos como se describe en la presente, en donde (a) el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz.

[0061] En algunas realizaciones, se proporcionan métodos como se describe en la presente, en donde (b) el análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz.

20 [0062] En algunas realizaciones de cada una de las mencionadas anteriormente, el paciente es un paciente humano.

[0063] En algunas realizaciones, (a) el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de vitamina D3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran una vez al día.

25 [0064] En algunas realizaciones, (a) el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de vitamina D3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran por lo menos dos veces al día.

30 [0065] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el análogo de vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran cada uno en una formulación tópica. En algunas realizaciones, cada formulación tópica es una pomada, una crema o una loción. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el análogo de vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se encuentran en una única formulación. En algunas realizaciones, la formulación única es una crema o una loción. En algunas realizaciones, la formulación tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0.

Vitamina D3 y análogos de la vitamina D3 para su uso en métodos y formulaciones tópicas

40 [0066] En realizaciones de la invención, (b) es un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol.

[0067] En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es calcipotriol.

45 [0068] En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es maxacalcitol.

Formulaciones de vitamina D3 o análogos de la vitamina D3 para su uso en métodos

50 [0069] En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol, se administra en una formulación tópica. En algunas realizaciones, la formulación tópica es una espuma, una pomada, una loción o una crema.

55 [0070] En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol, se administra como una formulación tópica que comprende de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 0,1% del análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre en peso de la formulación. En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol, se administra como una formulación tópica que comprende de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 0,02% del análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre en peso de la formulación. En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol, se administra como una formulación tópica que comprende de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 0,005% del análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre en peso de la formulación. En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol, se administra como una formulación tópica que comprende de aproximadamente 0,0004% a aproximadamente 0,005% del análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre en peso de la formulación.

[0071] En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es calcipotriol, que se administra como una formulación tópica que comprende aproximadamente 50 µg de calcipotriol por gramo de la formulación.

[0072] En algunas realizaciones, la formulación tópica es una espuma, una pomada, una loción o una crema. En algunas realizaciones, la formulación tópica comprende además dipropionato de betametasona. En algunas realizaciones, el dipropionato de betametasona está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg por gramo de la formulación.

[0073] En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3 es maxacalcitol, que se administra como una formulación tópica que comprende aproximadamente 6 µg, aproximadamente 12,5 µg/g, aproximadamente 25 µg o aproximadamente 50 µg por gramo de la formulación. En algunas realizaciones, la formulación tópica es una pomada.

15 Inhibidores de JAK para uso en métodos y formulaciones tópicas

[0074] Un inhibidor de JAK, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto que inhibe JAK1, JAK2, JAK3, y/o TYK2. Un inhibidor de JAK, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede seleccionarse entre un inhibidor de JAK1, un inhibidor de JAK2, un inhibidor de JAK3, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de JAK1/JAK2, un inhibidor pan-JAK, un inhibidor de JAK1/TYK2, y un inhibidor de JAK1/JAK3, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente. De acuerdo con la presente invención, el inhibidor de JAK es un inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0075] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre ruxolitinib y CTP-543, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0076] Un inhibidor de JAK1 puede ser un inhibidor selectivo de JAK1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. JAK1 desempeña una función central en una serie de vías de señalización de citoquinas y factores de crecimiento que, cuando están desreguladas, pueden dar como resultado o contribuir a estados de enfermedad. Por ejemplo, en la artritis reumatoide los niveles de IL-6 están elevados, una enfermedad en la que se ha sugerido que tiene efectos perjudiciales (véase, por ejemplo, Fonesca, et al., Autoimmunity Reviews, 8:538-42, 2009). Como la IL-6 señala, por lo menos en parte, a través de JAK1, la IL-6 puede inhibirse indirectamente a través de JAK1, lo que da como resultado un beneficio clínico potencial (véase, por ejemplo, Guschin, et al. Embo J 14:1421, 1995; y Smolen, et al. Lancet 371:987, 2008). En otras enfermedades autoinmunes y cánceres, los niveles sistémicos elevados de citoquinas inflamatorias que activan JAK1 también pueden contribuir a la enfermedad y/o a los síntomas asociados. Por lo tanto, los pacientes con tales enfermedades pueden beneficiarse de la inhibición de JAK1. Los inhibidores selectivos de JAK1 pueden ser eficaces a la vez que evitan los efectos innecesarios y potencialmente indeseables de la inhibición de otras JAK quinasas, como se describe en la presente. Un inhibidor de JAK1 puede ser selectivo para JAK1 preferentemente sobre JAK2 (por ejemplo, tener una relación de IC₅₀ entre JAK2/JAK1 >1). Los compuestos o sales proporcionados y descritos en la presente pueden ser aproximadamente 10 veces más selectivos para JAK1 que para JAK2. Los compuestos o sales proporcionados en la presente pueden ser aproximadamente 3 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces o aproximadamente 20 veces más selectivos para JAK1 que para JAK2 según se calcula midiendo la IC₅₀ a 1 mM de ATP (véase el Ejemplo 1).

[0077] Un inhibidor de JAK2 puede ser un inhibidor selectivo de JAK2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un inhibidor de JAK2 puede ser aproximadamente 3 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces o aproximadamente 20 veces más selectivo para JAK2 que para JAK1, JAK3 y TYK2 según se calcula midiendo la IC₅₀ a 1 mM de ATP.

[0078] Un inhibidor de JAK3 puede ser un inhibidor selectivo de JAK3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un inhibidor de JAK3 puede ser aproximadamente 3 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces o aproximadamente 20 veces más selectivo para JAK2 que para JAK1, JAK2 y TYK2 según se calcula midiendo la IC₅₀ a 1 mM ATP.

[0079] Un inhibidor de TYK2 puede ser un inhibidor selectivo de TYK2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un inhibidor de TYK2 puede ser aproximadamente 3 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces o aproximadamente 20 veces más selectivo para TYK2 que para JAK1, JAK2 y JAK3 según se calcula midiendo la IC₅₀ a 1 mM de ATP.

[0080] De acuerdo con la invención, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un inhibidor de JAK1/JAK2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

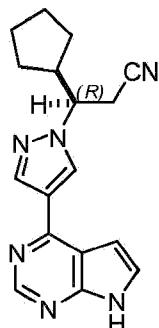
[0081] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK1/JAK2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

selectivo para JAK1 y JAK2 sobre JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK1/JAK2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es selectivo para JAK1 y JAK2 sobre JAK3. En algunas realizaciones, los compuestos o sales son aproximadamente 10 veces más selectivos para JAK1 y JAK2 que para JAK3. En algunas realizaciones, los compuestos o sales son aproximadamente 3 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces o aproximadamente 20 veces más selectivos para JAK1 y JAK2 que para JAK3 según se calcula midiendo la IC₅₀ a 1 mM de ATP.

[0082] Un inhibidor de JAK1/TYK2 puede ser aproximadamente 3 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces o aproximadamente 20 veces más selectivo para JAK1 y TYK2 que para JAK2 y JAK3, según se calcula midiendo la IC₅₀ a 1 mM de ATP.

[0083] Un inhibidor de JAK1/JAK3 puede ser aproximadamente 3 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces o aproximadamente 20 veces más selectivo para JAK1 y JAK3 que para JAK2 y TYK2, según se calcula midiendo la IC₅₀ a 1 mM de ATP.

[0084] De acuerdo con la presente invención, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El ruxolitinib es un inhibidor de JAK1/JAK2. El ruxolitinib tiene una IC₅₀ de menos de 10 nM a 1 mM de ATP en JAK1 y JAK2. El ruxolitinib puede elaborarse mediante el procedimiento descrito en el documento US 7,598,257 (Ejemplo 67), presentado el 12 de diciembre de 2006.



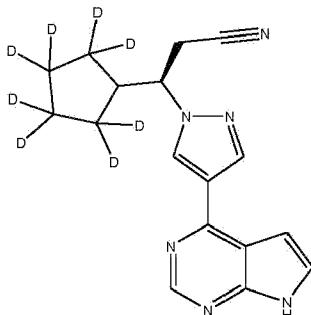
Ruxolitinib

[0085] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es la sal de ácido fosfórico 1:1 de ruxolitinib. La sal de ácido fosfórico puede elaborarse como se describe en la Patente de Estados Unidos 8,722,693.

[0086] En algunas realizaciones, el ruxolitinib o la sal del mismo se administra como una formulación tópica. En algunas realizaciones, la formulación tópica comprende de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 3,0%, de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 1,5%, de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 1%, de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,5%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 3,0%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2,0%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1,5%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1,0%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 0,5%, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 2,0%, en peso de la formulación respecto a la base libre de ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la formulación tópica comprende de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,5% en peso de la formulación respecto a la base libre de ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente un 0,05%, aproximadamente un 0,06%, aproximadamente un 0,07%, aproximadamente un 0,08%, aproximadamente un 0,09%, aproximadamente un 0,1%, aproximadamente un 0,15%, aproximadamente un 0,2%, aproximadamente un 0,25%, aproximadamente un 0,3%, aproximadamente un 0,35%, aproximadamente un 0,4%, aproximadamente un 0,45%, aproximadamente un 0,5%, aproximadamente un 0,55%, aproximadamente un 0,6%, aproximadamente un 0,65%, aproximadamente un 0,7%, aproximadamente un 0,75%, aproximadamente un 0,8%, aproximadamente un 0,85%, aproximadamente un 0,9%, aproximadamente un 0,95%, aproximadamente un 1,0%, aproximadamente un 1,05%, aproximadamente un 1,1%, aproximadamente un 1,15%, aproximadamente un 1,2%, aproximadamente un 1,25%, aproximadamente un 1,3%, aproximadamente un 1,35%, aproximadamente un 1,4%, aproximadamente un 1,45%, aproximadamente un 1,5%, aproximadamente un 1,55%, aproximadamente un 1,6%, aproximadamente un 1,65%, aproximadamente un 1,7%, aproximadamente un 1,75%, aproximadamente un 1,8%, aproximadamente un 1,85%, aproximadamente un 1,9%, aproximadamente un 1,95%, aproximadamente un 2,0%, aproximadamente un 2,5% o aproximadamente un 3,0% en peso de la formulación respecto a la base libre de ruxolitinib o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0087] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser cualquiera de los compuestos de la Patente de Estados Unidos 9,249,149, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es CTP-543 (que tiene la siguiente estructura), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10



15

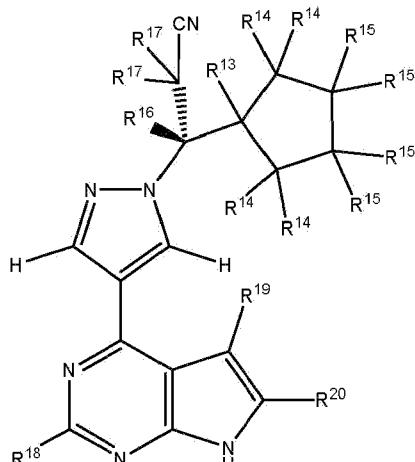
[0088] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula IV:

25

30

35

40



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹³ se selecciona entre H y D;
 cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre H y D, siempre que cada R¹⁴ unido a un carbono común sea el mismo;
 cada R¹⁵ se selecciona independientemente entre H y D, siempre que cada R¹⁵ unido a un carbono común sea el mismo;
 R¹⁶ se selecciona entre H y D;
 cada R¹⁷ es el mismo y se selecciona entre H y D; y
 R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre H y D; siempre que cuando R¹³ sea H, cada R¹⁴ y cada R¹⁵ sean H, R¹⁶ sea H y cada uno de R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ sea H, entonces cada R¹⁷ sea D.
 CTP-543 es un compuesto de Fórmula IV, que es un inhibidor de JAK1/JAK2.

[0089] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula IV seleccionado entre los siguientes compuestos 100-130 de la tabla siguiente (en donde R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son cada uno H), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula IV seleccionado entre los siguientes compuestos 200-231 de la tabla siguiente (en donde R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son cada uno D), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

ES 3 025 481 T3

	Compuesto	R ¹³	Cada R ¹⁴	Cada R ¹⁵	R ¹⁶	Cada R ¹⁷
5	100	H	H	H	D	H
10	101	H	H	H	H	D
15	102	H	H	H	D	D
20	103	H	H	D	H	H
25	104	H	H	D	D	H
30	105	H	H	D	H	D
35	106	H	H	D	D	D
40	107	H	D	H	H	H
45	108	H	D	H	D	H
50	109	H	D	H	H	D
55	110	H	D	H	D	D
60	111	H	D	D	H	H
65	112	H	D	D	D	H
	113	H	D	D	H	D
	114	H	D	D	D	D
	115	D	H	H	H	H
	116	D	H	H	D	H
	117	D	H	H	H	D
	118	D	H	H	D	D
	119	D	H	D	H	H
	120	D	H	D	D	H
	121	D	H	D	H	D
	122	D	H	D	D	D
	123	D	D	H	H	H
	124	D	D	H	D	H
	125	D	D	H	H	D
	126	D	D	H	D	D
	127	D	D	D	H	H
	128	D	D	D	D	H
	129	D	D	D	H	D
	130	D	D	D	D	D
	200	H	H	H	D	H
	201	H	H	H	H	D
	202	H	H	H	D	D
	203	H	H	D	H	H
	204	H	H	D	D	H
	205	H	H	D	H	D
	206	H	H	D	D	D
	207	H	D	H	H	H

(continuación)

	Compuesto	R ¹³	Cada R ¹⁴	Cada R ¹⁵	R ¹⁶	Cada R ¹⁷
5	208	H	D	H	D	H
	209	H	D	H	H	D
10	210	H	D	H	D	D
	211	H	D	D	H	H
15	212	H	D	D	D	H
	213	H	D	D	H	D
20	214	H	D	D	D	D
	215	D	H	H	H	H
25	216	D	H	H	D	H
	217	D	H	H	H	D
30	218	D	H	H	D	D
	219	D	H	D	H	H
35	220	D	H	D	D	H
	221	D	H	D	H	D
40	222	D	H	D	D	D
	223	D	D	H	H	H
45	224	D	D	H	D	H
	225	D	D	H	H	D
50	226	D	D	H	D	D
	227	D	D	D	H	H
55	228	D	D	D	D	H
	229	D	D	D	H	D
60	230	D	D	D	D	D
	231	H	H	H	H	H

- [0090] El baricitinib es un inhibidor de JAK1/JAK2.
- [0091] El oclacitinib es un inhibidor de JAK1/JAK2.
- [0092] El momelotinib es un inhibidor de JAK1/JAK2.
- [0093] El AH057 es un inhibidor de JAK1/JAK2.
- [0094] El gandotinib es un inhibidor de JAK2.
- [0095] El fedratinib es un inhibidor de JAK2.
- [0096] El lestaurtinib es un inhibidor de JAK2.
- [0097] El pacritinib es un inhibidor de JAK2, que también inhibe la tirosina quinasa 3 similar a fms (FLT3).
- [0098] El CHZ868 es un inhibidor de JAK2.
- [0099] El upadacitinib es un inhibidor de JAK1.
- [0100] El filgotinib es un inhibidor de JAK1.

- [0101] El abrocitinib es un inhibidor de JAK1.
- [0102] El itacitinib es un inhibidor de JAK1.
- 5 [0103] Los compuestos de la Tabla 1 son inhibidores selectivos de JAK1 (por ejemplo, selectivos sobre JAK2, JAK3 y TYK2). En la Tabla 1 se muestran los valores de IC₅₀ obtenidos mediante el método del Ejemplo 1 a 1 mM de ATP.

Tabla 1.

Nº de Comp.	Prep.	Nombre	Estructura	IC ₅₀ de JAK1 (nM)	JAK2 / JAK1
15	1 Itacitinib; US 2011/ 0224190 (Ejemplo 1)	{1-[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo		+	>10
30	2 US 2011/ 0224190 (Ejemplo 154)	4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxamida		+	>10
55	3 US 2011/ 0224190 (Ejemplo 85)	[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetonitrilo		+	>10

(continuación)

Nº de Comp.	Prep.	Nombre	Estructura	IC ₅₀ de JAK1 (nM)	JAK2 / JAK1
5					
10	4 US 2014/03430 30 (Ejemplo 7)	4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida		+++	>10
15					
20	5 US 2014/01211 98 (Ejemplo 20)	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il}tetrahidro-2H-piran-2-il)acetonitrilo		++	>10
25					
30	6 US 2010/0298334 (Ejemplo 2) ^a	3-[1-(6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo		+	>10
35					
40	7 US 2010/0298334 (Ejemplo 13c)	3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo		+	>10
45					
50	8 US 2011/0059951 (Ejemplo 12)	4-[(4-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperazin-1-il)carbonil]-3-fluoro-benzonitrilo		+	>10

55

60

65

(continuación)

Nº de Comp.	Prep.	Nombre	Estructura	IC ₅₀ de JAK1 (nM)	JAK2 / JAK1
9	US 2011/0059951 (Ejemplo 13)	4-[(4-{3-ciano-2-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propil}piperazin-1-il)carbonil]-3-fluorobenzo-nitrilo		+	>10
10	US 2012/0149681 (Ejemplo 7b)	[trans-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(4-[(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)carbonil]piperazin-1-il)ciclobutil]acetonitrilo		+	>10
11	US 2012/0149681 (Ejemplo 157)	{trans-3-(4-[(4-[(3-hidroxiazetidin-1-il)methyl]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxy)piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo		+	>10

(continuación)

Nº de Comp.	Prep.	Nombre	Estructura	IC ₅₀ de JAK1 (nM)	JAK2 / JAK1
12	US 2012/0149681 (Ejemplo 161)	{trans-3-(4-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil}-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi} piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo		+	>10
13	US 2012/0149681 (Ejemplo 162)	{trans-3-(4-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil}-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi} piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo		+	>10
14	US 2012/0149682 (Ejemplo 20) ^b	4-(4-{(dimetilamino)methyl}-5-fluorofenoxy) piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-yl]butanonitrilo		+	>10

55

60

65

(continuación)

Nº de Comp.	Prep.	Nombre	Estructura	IC ₅₀ de JAK1 (nM)	JAK2 / JAK1
15	US 2013/0018034 (Ejemplo 18)	5-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpirazina-2-carboxamida		+	>10
16	US 2013/0018034 (Ejemplo 28)	4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida		+	>10
17	US 2013/0018034 (Ejemplo 34)	5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpirazina-2-carboxamida		+	>10
18	US 2013/0045963 (Ejemplo 45)	{1-(cis-4-{[6-(2-hidroxietil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi}ciclohexil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo		+	>10
19	US 2013/0045963 (Ejemplo 65)	{1-(cis-4-{[4-[(etilamino)methyl]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}ciclohexil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo		+	>10
20	US 2013/0045963 (Ejemplo 69)	{1-(cis-4-{[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}ciclohexil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo		+	>10

(continuación)

Nº de Comp.	Prep.	Nombre	Estructura	IC ₅₀ de JAK1 (nM)	JAK2 / JAK1
5					
10	21 US 2013/ 0045963 (Ejemplo 95)	{1-(cis-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]metil}-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}ciclohexil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrilo		+	>10
15					
20	22 US 2013/ 0045963 (Ejemplo 95)	{1-(cis-4-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]metil}-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}ciclohexil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrilo		+	>10
25					
30					
35	23 US 2014/ 0005166 (Ejemplo 1)	{trans-3-(4-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]metil}-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}piperidin-1-yl)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil]acetonitrilo		+	>10
40					
45					
50					
55	24 US 2014/ 0005166 (Ejemplo 14)	{trans-3-(4-[(2R)-2-hidropipropyl]amino) metil}-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}piperidin-1-yl)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil]acetonitrilo		+	>10
60					

(continuación)

Nº de Comp.	Prep.	Nombre	Estructura	IC ₅₀ de JAK1 (nM)	JAK2 / JAK1
5					
10					
15	25 US 2014/ 0005166 (Ejemplo 15)	{trans-3-(4-{[(2S)-2-hidroxipropil]amino} metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi} piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo		+	>10
20					
25					
30					
35	26 US 2014/ 0005166 (Ejemplo 20)	{trans-3-(4-{[4-(2-hidroxietil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi} piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo		+	>10
40					
45	<p>+ significa <10 nM (véanse las condiciones de ensayo del Ejemplo 1) ++ significa ≤ 100 nM (véanse las condiciones de ensayo del ejemplo 1). +++ significa ≤ 300 nM (véanse las condiciones de ensayo del ejemplo 1).</p>				
50	<p>^aDatos del enantiómero 1 ^bDatos del enantiómero 2</p>				

[0104] La síntesis y la preparación del {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoyl]piperidin-4-il}-3[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo y la sal de ácido adípico del mismo pueden encontrarse, por ejemplo, en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2011/0224190, presentada el 9 de marzo de 2011, la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2013/0060026, presentada el 6 de septiembre de 2012, y la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2014/0256941, presentada el 5 de marzo de 2014.

[0105] La síntesis y la preparación de la 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida y la sal de ácido fosfórico de la misma pueden encontrarse, por ejemplo, en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US 2014/0343030, presentada el 16 de mayo de 2014.

[0106] La síntesis del ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il}tetrahidro-2H-piran-2-il)acetonitrilo y la caracterización de las formas anhidra y de monohidrato del mismo se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2014/0121198, presentada el 31 de octubre de 2013 y la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2015/0344497, presentada el 29 de abril de 2015.

[0107] Los compuestos de la Tabla 1 se preparan mediante los procedimientos sintéticos descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2011/0224190, presentada el 9 de marzo de 2011, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2014/0343030, presentada el 16 de mayo de 2014, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2014/0121198, presentada el 31 de octubre de 2013, Publicación de Patente de Estados Unidos No. 2010/0298334,

5 presentada el 21 de mayo de 2010, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2011/0059951, presentada el 31 de agosto de 2010, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2012/0149681, presentada el 18 de noviembre de 2011, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2012/0149682, presentada el 18 de noviembre de 2011, Publicación de Patente de Estados Unidos 10 2013/0018034, presentada el 19 de junio de 2012, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2013/0045963, presentada el 17 de agosto de 2012, y Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2014/0005166, presentada el 17 de mayo de 2013.

Un inhibidor de JAK1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2011/0224190, 15 presentada el 9 de marzo de 2011, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2014/0343030, presentada el 16 de mayo de 2014, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2014/0121198, presentada el 31 de octubre de 2013, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2010/0298334, presentada el 21 de mayo de 2010, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2011/0059951, presentada el 31 de agosto de 2010, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2012/0149681, presentada el 18 de noviembre de 2011, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2012/0149682, presentada el 18 de noviembre de 2011, Publicación de Patente de Estados Unidos 20 2013/0018034, presentada el 19 de junio de 2012, Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2013/0045963, presentada el 17 de agosto de 2012, y la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2014/0005166, presentada el 17 de mayo de 2013. El brepocitinib es un inhibidor de JAK1/JAK2. El ATI-501 (Aclaris) es un inhibidor de JAK1/JAK3.

[0108] El ATI-1777 (Aclaris) es un inhibidor de JAK1/JAK3.

25 [0109] El ATI-502 (Aclaris) es un inhibidor de JAK1/JAK3.

[0110] El tofacitinib inhibe JAK1 y JAK3.

30 [0111] El delgocitinib es un inhibidor de pan-JAK.

[0112] El peficitinib es un inhibidor de pan-JAK.

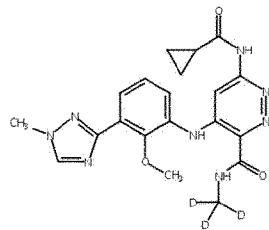
35 [0113] El gusacitinib es un inhibidor de pan-JAK que también inhibe SYK.

40 [0114] La cucurbitacina I es un inhibidor de pan-JAK que también inhibe STAT3.

[0115] El cerdulatinib es un inhibidor pan-JAK, que también inhibe la tirosina quinasa del bazo (SYK).

45 [0116] El decernotinib es un inhibidor de JAK3.

[0117] El BMS-986165 tiene la siguiente estructura:



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El BMS-986165 es un inhibidor de TYK2.

55 [0118] El ritlecitinib (Pfizer) es un inhibidor de JAK3, que también inhibe TEC.

60 [0119] En algunas realizaciones, se proporcionan los métodos como se describe en la presente, en donde el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre ruxolitinib CTP-543, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0120] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre ruxolitinib y CTP-543, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 [0121] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto marcado isotópicamente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto "marcado isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto en el que uno o más átomos se sustituyen o reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente divulgación incluyen, entre otros, ^{2}H (también escrito como D de deuterio), ^{3}H (también escrito como T de tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación pueden sustituirse por átomos de deuterio, como $-\text{CD}_3$ sustituyéndose por $-\text{CH}_3$.

[0122] Por consiguiente, en algunas realizaciones, el inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto, en donde uno o más átomos de hidrógeno en el compuesto se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0123] En algunas realizaciones, se proporcionan los métodos como se describe en la presente, en donde el inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cualquiera de los inhibidores de JAK, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en la presente.

[0124] En algunas realizaciones, se proporcionan los métodos como se describe en la presente, en donde (a) el inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz.

[0125] En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una formulación tópica. En algunas realizaciones, la formulación tópica comprende de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 3,0%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2,0%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1,5%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1,0%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 0,5%, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 2,0%, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,5%, o de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,0% en peso de la formulación respecto a la base libre del inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la formulación tópica comprende de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,5% en peso de la formulación respecto a la base libre del inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente un 0,05%, aproximadamente un 0,1%, aproximadamente un 0,15%, aproximadamente un 0,2%, aproximadamente un 0,25%, aproximadamente un 0,3%, aproximadamente un 0,35%, aproximadamente un 0,4%, aproximadamente un 0,45%, aproximadamente un 0,5%, aproximadamente un 0,55%, aproximadamente un 0,6%, aproximadamente un 0,65%, aproximadamente un 0,7%, aproximadamente un 0,75%, aproximadamente un 0,8%, aproximadamente un 0,85%, aproximadamente un 0,9%, aproximadamente un 0,95%, aproximadamente un 1,0%, aproximadamente un 1,05%, aproximadamente un 1,1%, aproximadamente un 1,15%, aproximadamente un 1,2%, aproximadamente un 1,25%, aproximadamente un 1,3%, aproximadamente un 1,35%, aproximadamente un 1,4%, aproximadamente un 1,45%, aproximadamente un 1,5%, aproximadamente un 1,55%, aproximadamente un 1,6%, aproximadamente un 1,65%, aproximadamente un 1,7%, aproximadamente un 1,75%, aproximadamente un 1,8%, aproximadamente un 1,85%, aproximadamente un 1,9%, aproximadamente un 1,95%, aproximadamente un 2,0%, aproximadamente un 2,5%, o aproximadamente 3,0% en peso de la formulación respecto a la base libre del inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Formulaciones en crema de Ruxolitinib

[0126] En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una formulación en crema que comprende el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0127] En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una formulación en crema que comprende fosfato de ruxolitinib.

[0128] En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma de una formulación en crema. En algunas realizaciones, la formulación en crema es una emulsión de aceite en agua. En algunas realizaciones, la formulación en crema se describe en la Patente de Estados Unidos 10.758.543. En particular, los Ejemplos 3-6 de la Patente de Estados Unidos 10.758.543 (y en particular las Tablas 3-5 y el texto que las acompaña). En algunas realizaciones, la crema comprende de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 3,0%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 3,0%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente

un 1,5%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1,0%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 0,5%, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 2,0%%, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,5%, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,4%, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,3%, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,2%, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,1%, de aproximadamente un 0,6% a aproximadamente un 2,0%%, de aproximadamente un 0,6% a aproximadamente un 1,5%, de aproximadamente un 0,6% a aproximadamente un 1,4%, de aproximadamente un 0,6% a aproximadamente un 1,3%, de aproximadamente un 0,6% a aproximadamente un 1,2%, de aproximadamente un 0,6% a aproximadamente un 1,1%, de aproximadamente un 0,7% a aproximadamente un 2,0%%, de aproximadamente un 0,7% a aproximadamente un 1,5%, de aproximadamente un 0,7% a aproximadamente un 1,4%, de aproximadamente un 0,7% a aproximadamente un 1,3%, de aproximadamente un 0,7% a aproximadamente un 1,2%, de aproximadamente un 0,7% a aproximadamente un 1,1%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 2,0%%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 1,4%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 1,3%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 1,2%, de aproximadamente un 0,8% a aproximadamente un 1,1%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 2,0%%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 1,4%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 1,3%, de aproximadamente un 0,8% a aproximadamente un 1,2%, de aproximadamente un 0,7% a aproximadamente un 1,2%, de aproximadamente un 0,7% a aproximadamente un 1,1%, de aproximadamente un 0,8% a aproximadamente un 2,0%%, de aproximadamente un 0,8% a aproximadamente un 1,5%, de aproximadamente un 0,8% a aproximadamente un 1,4%, de aproximadamente un 0,8% a aproximadamente un 1,3%, de aproximadamente un 0,8% a aproximadamente un 1,2%, de aproximadamente un 0,8% a aproximadamente un 1,1%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 2,0%%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 1,4%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 1,3%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 1,2%, de aproximadamente un 0,9% a aproximadamente un 1,1%, de aproximadamente un 1,0% a aproximadamente un 1,5%, de aproximadamente un 1,0% a aproximadamente un 1,4%, de aproximadamente un 1,0% a aproximadamente un 1,3%, de aproximadamente un 1,0% a aproximadamente un 1,2%, de aproximadamente un 1,0% a aproximadamente un 1,1%, o de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,0% en peso de la emulsión respecto a la base libre de ruxolitinib o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la emulsión de aceite en agua comprende de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,5% en peso de la emulsión respecto a la base libre de ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la emulsión de aceite en agua comprende aproximadamente un 0,05%, aproximadamente un 0,1%, aproximadamente un 0,15%, aproximadamente un 0,2%, aproximadamente un 0,25%, aproximadamente un 0,3%, aproximadamente un 0,35%, aproximadamente un 0,4%, aproximadamente un 0,45%, aproximadamente un 0,5%, aproximadamente un 0,55%, aproximadamente un 0,6%, aproximadamente un 0,65%, aproximadamente un 0,7%, aproximadamente un 0,75%, aproximadamente un 0,8%, aproximadamente un 0,85%, aproximadamente un 0,9%, aproximadamente un 0,95%, aproximadamente un 1,0%, aproximadamente un 1,05%, aproximadamente un 1,1%, aproximadamente un 1,15%, aproximadamente un 1,2%, aproximadamente un 1,25%, aproximadamente un 1,3%, aproximadamente un 1,35%, aproximadamente un 1,4%, aproximadamente un 1,45%, aproximadamente un 1,5%, aproximadamente un 1,55%, aproximadamente un 1,6%, aproximadamente un 1,65%, aproximadamente un 1,7%, aproximadamente un 1,75%, aproximadamente un 1,8%, aproximadamente un 1,85%, aproximadamente un 1,9%, aproximadamente un 1,95%, o un 2,0% en peso de la emulsión respecto a la base libre de ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.

[0129] En algunas realizaciones, la formulación en crema tiene un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0.

[0130] En algunas realizaciones, la formulación en crema tiene un pH de aproximadamente 2,8 a aproximadamente 3,9.

[0131] En algunas realizaciones, la formulación en crema tiene un pH de aproximadamente 2,8 a aproximadamente 3,6.

[0132] En algunas realizaciones, la crema comprende una emulsión de aceite en agua, que comprende ruxolitinib.

[0133] En algunas realizaciones, la crema comprende una emulsión de aceite en agua, que comprende fosfato de ruxolitinib. En algunas realizaciones, la crema es una emulsión de aceite en agua como se describe en el documento US 2015/0250790. En particular, los Ejemplos 3-6 del documento US 2015/0250790 (y en particular las Tablas 3-5 y el texto que las acompaña).

[0134] En algunas realizaciones, el componente oleoso está presente en una cantidad de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40% en peso de la emulsión.

[0135] En algunas realizaciones, el componente oleoso está presente en una cantidad de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 24% en peso de la emulsión.

[0136] En algunas realizaciones, el componente oleoso está presente en una cantidad de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 24% en peso de la emulsión.

[0137] En algunas realizaciones, el componente oleoso está presente en una cantidad de aproximadamente un 18% a aproximadamente un 24% en peso de la emulsión.

- [0138] En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre vaselinas, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y aceites de silicona.
- 5 [0139] En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre vaselina blanca, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona.
- 10 [0140] En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende un componente de agente oclusivo.
- [0141] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- 15 [0142] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% en peso de la emulsión.
- 20 [0143] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende una o más sustancias seleccionadas entre ácidos grasos (por ejemplo, ácido lanolínico), alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol lanolínico), aceites y ceras de hidrocarburos (por ejemplo, vaselina), alcoholes polihídricos (por ejemplo, propilenglicol), siliconas (por ejemplo, dimeticona), esteroles (por ejemplo, colesterol), grasa vegetal o animal (por ejemplo, manteca de cacao), cera vegetal (por ejemplo, cera carnauba) y éster de cera (por ejemplo, cera de abeja).
- 25 [0144] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende una o más sustancias seleccionadas entre alcoholes grasos del ácido lanolínico, alcohol lanolínico, vaselina, propilenglicol, dimeticona, colesterol, manteca de cacao, cera de Carnauba y cera de abejas.
- [0145] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende vaselina.
- 30 [0146] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende vaselina blanca.
- [0147] En algunas realizaciones, la vaselina blanca está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- 35 [0148] En algunas realizaciones, la vaselina blanca está presente en una cantidad de aproximadamente un 7% en peso de la emulsión.
- [0149] En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende un componente de agente endurecedor.
- 40 [0150] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 8% en peso de la emulsión.
- [0151] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 6% en peso de la emulsión.
- 45 [0152] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de aproximadamente un 4% a aproximadamente un 7% en peso de la emulsión.
- [0153] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcoholes grasos.
- 50 [0154] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcoholes grasos C₁₂₋₂₀.
- [0155] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcoholes grasos C₁₆₋₁₈.
- 55 [0156] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcohol cetílico y alcohol estearílico.
- 60 [0157] En algunas realizaciones, el alcohol cetílico está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- [0158] En algunas realizaciones, el alcohol cetílico está presente en una cantidad de aproximadamente un 3% en peso de la emulsión.

- [0159] En algunas realizaciones, el alcohol estearílico está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- 5 [0160] En algunas realizaciones, el alcohol estearílico está presente en una cantidad de aproximadamente un 1,75% en peso de la emulsión.
- [0161] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico y alcohol cetosterílico.
- 10 [0162] En algunas realizaciones, el alcohol cetosterílico está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 30% en peso de la emulsión.
- [0163] En algunas realizaciones, el alcohol cetosterílico está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20% en peso de la emulsión.
- 15 [0164] En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende un componente emoliente.
- [0165] En algunas realizaciones, el componente emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- 20 [0166] En algunas realizaciones, el componente emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 13% en peso de la emulsión.
- [0167] En algunas realizaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre aceites minerales y triglicéridos.
- 25 [0168] En algunas realizaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre aceite mineral ligero y triglicéridos de cadena media.
- 30 [0169] En algunas realizaciones, el aceite mineral ligero está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- [0170] En algunas realizaciones, el aceite mineral ligero está presente en una cantidad de aproximadamente un 4% en peso de la emulsión.
- 35 [0171] En algunas realizaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona.
- [0172] En algunas realizaciones, la dimeticona está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- 40 [0173] En algunas realizaciones, la dimeticona está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% en peso de la emulsión.
- [0174] En algunas realizaciones, los triglicéridos de cadena media están en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- [0175] En algunas realizaciones, los triglicéridos de cadena media están en una cantidad de aproximadamente un 7,0% en peso de la emulsión.
- 50 [0176] En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 65% en peso de la emulsión.
- [0177] En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60% en peso de la emulsión.
- 55 [0178] En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 55% en peso de la emulsión.
- [0179] En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 9% en peso de la emulsión.
- 60 [0180] En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 6% en peso de la emulsión.

[0181] En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 5% en peso de la emulsión.

5 [0182] En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente un 4% a aproximadamente un 7% en peso de la emulsión.

10 [0183] En algunas realizaciones, la emulsión comprende un componente emulsionante y un componente de agente endurecedor, en donde la cantidad combinada del componente emulsionante y el componente de agente endurecedor es de por lo menos un 8% en peso de la emulsión.

15 [0184] En algunas realizaciones, el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán.

20 [0185] En algunas realizaciones, el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de estearato de glicerilo, y polisorbato 20.

[0186] En algunas realizaciones, el estearato de glicerilo está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.

25 [0187] En algunas realizaciones, el estearato de glicerilo está presente en una cantidad de aproximadamente un 3% en peso de la emulsión.

[0188] En algunas realizaciones, el polisorbato 20 está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.

30 [0189] En algunas realizaciones, el polisorbato 20 está presente en una cantidad de aproximadamente un 1,25% en peso de la emulsión.

[0190] En algunas realizaciones, el componente emulsionante comprende un surfactante no iónico.

35 [0191] En algunas realizaciones, el surfactante no iónico es cetomacrogol 1000 o poloxámero 407.

[0192] En algunas realizaciones, el cetomacrogol 1000 está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.

40 [0193] En algunas realizaciones, el cetomacrogol 1000 está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso de la emulsión.

[0194] En algunas realizaciones, el poloxámero es el poloxámero 407.

45 [0195] En algunas realizaciones, el poloxámero 407 está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.

[0196] En algunas realizaciones, el componente emulsionante comprende además estearato de glicerilo y estearato de PEG-100, como Arlachel™ 165.

50 [0197] En algunas realizaciones, el estearato de glicerilo y el estearato de PEG-100 están presentes en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.

[0198] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un componente de agente estabilizador.

55 [0199] En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5% en peso de la emulsión.

[0200] En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% en peso de la emulsión.

60 [0201] En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 0,5% en peso de la emulsión.

[0202] En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre polisacáridos.

65 [0203] En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador comprende goma xantana.

- [0204] En algunas realizaciones, la goma xantana está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 5% en peso de la emulsión.
- 5 [0205] En algunas realizaciones, la goma xantana está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6% en peso de la emulsión.
- [0206] En algunas realizaciones, la goma xantana está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,4% en peso de la emulsión.
- 10 [0207] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un componente solvente.
- [0208] En algunas realizaciones, el componente solvente está presente en una cantidad de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 35% en peso de la emulsión.
- 15 [0209] En algunas realizaciones, el componente solvente está presente en una cantidad de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% en peso de la emulsión.
- [0210] En algunas realizaciones, el componente solvente está presente en una cantidad de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 25% en peso de la emulsión.
- 20 [0211] En algunas realizaciones, el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alquilenglicos y polialquilenglicos.
- 25 [0212] En algunas realizaciones, el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre propilenglicol y polietilenglicol.
- [0213] En algunas realizaciones, el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre PEG200, PEG300, PEG400, propilenglicol.
- 30 [0214] En algunas realizaciones, el componente solvente comprende PEG300 y propilenglicol.
- [0215] En algunas realizaciones, el PEG300 está presente en una cantidad de aproximadamente un 7% en peso por peso de la emulsión.
- 35 [0216] En algunas realizaciones, el solvente es una combinación de PEG400 y propilenglicol.
- [0217] En algunas realizaciones, el PEG400 está presente en una cantidad de aproximadamente un 7% en peso de la emulsión.
- 40 [0218] En algunas realizaciones, el propilenglicol está presente en un 6,5% en peso de la emulsión. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende éter monoetílico de dietilenglicol, como Transcutol® P. En algunas realizaciones, el éter monoetílico de dietilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 30% en peso por peso de la emulsión. En algunas realizaciones, el éter monoetílico de dietilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 20% en peso por peso de la emulsión.
- 45 [0219] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además:
- 50 de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 65% de agua en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 9% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 35% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
- de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión.
- 55 [0220] En algunas realizaciones, la emulsión comprende:
- 60 de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 65% de agua en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 9% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 35% de un componente solvente en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión;
- 65 de un 0,5% a un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión respecto a la base libre.

[0221] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además:

5 de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 65% de agua en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 24% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 9% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 35% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5% de un componente de agente estabilizador en peso de
la emulsión.

10 [0222] En algunas realizaciones, la emulsión comprende:

de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 65% de agua en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 24% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
15 de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 9% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 35% de un componente solvente en peso de la emulsión;
de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% de un componente de agente estabilizador en peso de la
emulsión; y
20 de un 0,5% a un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión
respecto a la base libre.

[0223] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además:

25 de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60% de agua en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 6% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% de un componente de agente estabilizador en peso de
la emulsión.

30 [0224] En algunas realizaciones, la emulsión comprende:

35 de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60% de agua en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 6% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de un componente solvente en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% de un componente de agente estabilizador en peso de
la emulsión; y
40 de un 0,5% a un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión
respecto a la base libre.

[0225] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además:

45 de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60% de agua en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 6% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 24% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% de un componente de agente estabilizador en peso de
la emulsión.

50 [0226] En algunas realizaciones, la emulsión comprende:

55 de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60% de agua en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 6% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 24% de un componente solvente en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% de un componente de agente estabilizador en peso de
la emulsión; y
60 de un 0,5% a un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión
respecto a la base libre.

[0227] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además:

65 de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 55% de agua en peso de la emulsión;
de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 24% de un componente oleoso en peso de la emulsión;

de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 5% de un componente emulsionante en peso de la emulsión; de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 25% de un componente solvente en peso de la emulsión; y de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente u 0,5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión.

- 5 [0228] En algunas realizaciones, la emulsión comprende:
- de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 55% de agua en peso de la emulsión;
 - 10 de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 24% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
 - de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 5% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
 - 15 de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 25% de un componente solvente en peso de la emulsión;
 - de aproximadamente un 0,3% a un aproximadamente 0,5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión;
 - de un 0,5% a un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión respecto a la base libre.

[0229] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además:

- 20 de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 55% de agua en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 24% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 4% a aproximadamente un 7% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
- 25 de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 25% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
- de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 0,5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión.

[0230] En algunas realizaciones, la emulsión comprende:

- 30 de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 55% de agua en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 24% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 4% a aproximadamente un 7% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
- 35 de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 25% de un componente solvente en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 0,5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión;
- de un 0,5% a un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión respecto a la base libre.

[0231] En algunas realizaciones:

- 40 el componente oleoso comprende una o varias sustancias seleccionadas independientemente entre vaselinas, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y dimeticonas;
- el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán;
- 45 el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alquilenglicoles y polialquilenglicoles; y
- el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre polisacáridos.

[0232] En algunas realizaciones:

- 50 el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre vaselina blanca, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona;
- el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre estearato de glicerilo y polisorbato 20;
- 55 el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre propilenglicol y polietilenglicol; y
- el componente de agente estabilizador comprende goma xantana.

[0233] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además:

- 60 de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 65% de agua en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 15% de un componente de agente oclusivo en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 8% de un componente de agente endurecedor en peso de la emulsión;
- 65 de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de un componente emoliente en peso de la emulsión;

- de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 9% de un componente emulsionante en peso de la emulsión; y
 de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión.
- 5 de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 35% de un componente solvente en peso de la emulsión; En algunas realizaciones, la emulsión comprende:
 de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 65% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 15% de un componente de agente oclusivo en peso de la emulsión;
- 10 de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 8% de un componente de agente endurecedor en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de un componente emoliente en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 9% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
- 15 de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 35% de un componente solvente en peso de la emulsión; y de un 0,5% a un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión respecto a la base libre.
- 20 [0234] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además:
 de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un componente de agente oclusivo en peso de la emulsión;
- 25 de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 8% de un componente de agente endurecedor en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 12% de un componente emoliente en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 6% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
- 30 de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% de un agente estabilizador en peso de la emulsión; y de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de un componente solvente en peso de la emulsión.
- [0235] En algunas realizaciones, la emulsión comprende:
 de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un componente de agente oclusivo en peso de la emulsión;
- 35 de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 8% de un componente de agente endurecedor en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 12% de un componente emoliente en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 6% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
- 40 de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% de un agente estabilizador en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de un componente solvente en peso de la emulsión; y de un 0,5% a un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión respecto a la base libre.
- 45 [0236] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además:
 de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 55% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un componente de agente oclusivo en peso de la emulsión;
- 50 de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 6% de un componente de agente endurecedor en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 13% de un componente emoliente en peso de la emulsión;
- 55 de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 5% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 0,5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión; y de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 25% de un componente solvente en peso de la emulsión.
- 60 [0237] En algunas realizaciones, la emulsión comprende:
 de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 55% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un componente de agente oclusivo en peso de la emulsión;
- 65 de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 6% de un componente de agente endurecedor en peso de la

emulsión;
 de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 13% de un componente emoliente en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 5% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 0,5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 25% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
 de un 0,5% a un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión respecto a la base libre.

10 [0238] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además:

de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 55% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un componente de agente oclusivo en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 4% a aproximadamente un 7% de un componente de agente endurecedor en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 13% de un componente emoliente en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 4% a aproximadamente un 7% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 0,5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión; y
 de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 25% de un componente solvente en peso de la emulsión.

[0239] En algunas realizaciones, la emulsión comprende:

25 de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 55% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% de un componente de agente oclusivo en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 4% a aproximadamente un 7% de un componente de agente endurecedor en peso de la emulsión;
 30 de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 13% de un componente emoliente en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 4% a aproximadamente un 7% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 0,5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión;
 35 de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 25% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
 de un 0,5% a un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión respecto a la base libre.

[0240] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además:

40 de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 55% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 7% de un componente de agente oclusivo en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 4,5% a aproximadamente un 5% de un componente de agente endurecedor en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 10% de un componente emoliente en peso de la emulsión;
 45 de aproximadamente un 4% a aproximadamente un 4,5% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 0,4% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión; y
 de aproximadamente un 22% de un componente solvente en peso de la emulsión.

[0241] En algunas realizaciones, la emulsión comprende:

50 de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 55% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 7% de un componente de agente oclusivo en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 4,5% a aproximadamente un 5% de un componente de agente endurecedor en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 10% de un componente emoliente en peso de la emulsión;
 55 de aproximadamente un 4% a aproximadamente un 4,5% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 0,4% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 22% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
 de un 0,5% a un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión respecto a la base libre.

60 [0242] En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente como fosfato de ruxolitinib.

65 [0243] En algunas realizaciones, la emulsión comprende un 1,5% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión.

- [0244] En algunas realizaciones, la emulsión comprende un 1,5% de fosfato de ruxolitinib en peso de la emulsión.
- 5 [0245] En algunas realizaciones, la emulsión comprende un 1,1% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión.
- [0246] En algunas realizaciones, la emulsión comprende un 1,1% de fosfato de ruxolitinib en peso de la emulsión.
- 10 [0247] En algunas realizaciones, la emulsión comprende un 0,75% de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la emulsión.
- [0248] En algunas realizaciones, la emulsión comprende un 0,75% de fosfato de ruxolitinib en peso de la emulsión.
- 15 [0249] En algunas realizaciones, la cantidad combinada del componente de agente endurecedor y el componente emulsionante es de por lo menos un 8% en peso de la emulsión.
- [0250] En algunas realizaciones:
- 20 el componente de agente oclusivo comprende una vaselina;
el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre uno o más alcoholes grasos;
el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre aceites minerales y triglicéridos;
- 25 el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán;
el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre polisacáridos; y
el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alquilenglicoles y polialquilenglicoles.
- 30 [0251] En algunas realizaciones:
- 35 el componente de agente oclusivo comprende vaselina blanca;
el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcohol cetílico y alcohol estearílico;
el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona;
- 40 el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre estearato de glicerilo y polisorbato 20;
el componente de agente estabilizador comprende goma xantana; y
el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre propilenglicol y polietilenglicol.
- [0252] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un componente conservante antimicrobiano.
- 45 [0253] En algunas realizaciones, el componente conservante antimicrobiano está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 3% en peso de la emulsión.
- [0254] En algunas realizaciones, el componente conservante antimicrobiano está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1% en peso de la emulsión.
- 50 [0255] En algunas realizaciones, el componente conservante antimicrobiano comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alquilparabenos y fenoxietanol.
- [0256] En algunas realizaciones, el componente conservante antimicrobiano comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre metilparabeno, propilparabeno y fenoxietanol.
- 55 [0257] En algunas realizaciones, el componente conservante antimicrobiano comprende metilparabeno y propilparabeno.
- 60 [0258] En algunas realizaciones, el metilparabeno está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 5% en peso de la emulsión.
- [0259] En algunas realizaciones, el metilparabeno está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% en peso de la emulsión.

- [0260] En algunas realizaciones, el propilparabeno está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 5% en peso de la emulsión.
- 5 [0261] En algunas realizaciones, el propilparabeno está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,05% en peso de la emulsión.
- [0262] En algunas realizaciones, el fenoxyetanol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a 10 aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- 10 [0263] En algunas realizaciones, el fenoxyetanol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,5% en peso de la emulsión.
- [0264] En algunas realizaciones, el fenoxyetanol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a 15 aproximadamente un 10% en peso de la emulsión.
- [0265] En algunas realizaciones, el pH de la crema se ajusta a aproximadamente 4,0, aproximadamente 5,5 o 20 aproximadamente 7,0.
- [0266] En algunas realizaciones, el pH de la crema se ajusta a aproximadamente 4,0, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6,5 o aproximadamente 7,0.
- [0267] En algunas realizaciones, el pH de la crema se ajusta a un intervalo de aproximadamente 6,5 a 25 aproximadamente 7,0.
- [0268] En algunas realizaciones, el pH de la crema se ajusta con trolamina y/o ácido fosfórico. En algunas realizaciones, el pH de la crema se ajusta con trolamina. En algunas realizaciones, el pH de la crema se ajusta con ácido fosfórico. En algunas realizaciones, el pH de la crema se ajusta con trolamina y ácido fosfórico.
- 30 [0269] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un antioxidante.
- [0270] En algunas realizaciones, el antioxidante es hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), o tocoferol, o una combinación de los mismos.
- 35 [0271] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un componente de agente quelante.
- [0272] En algunas realizaciones, el componente de agente quelante comprende edetato disódico.
- [0273] En algunas realizaciones, el edetato disódico está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,001% 40 a aproximadamente un 5% en peso de la emulsión.
- [0274] En algunas realizaciones, el edetato disódico está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 1% en peso de la emulsión.
- 45 [0275] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un estabilizador de calcipotriol.
- [0276] En algunas realizaciones, el estabilizador de calcipotriol es palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico o ácido cítrico, o una combinación de los mismos.
- 50 [0277] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un humectante.
- [0278] En algunas realizaciones, el humectante es glicerol.
- [0279] En algunas realizaciones, el glicerol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,01% a 55 aproximadamente un 20% en peso de la emulsión.
- [0280] En algunas realizaciones, el glicerol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 20% en peso de la emulsión.
- 60 [0281] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un surfactante.
- [0282] En algunas realizaciones, el surfactante es polisorbato 80. En algunas realizaciones, el surfactante es polisorbato 80 y está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 15% en peso 65 de la emulsión. En algunas realizaciones, el surfactante es polisorbato 80 y está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.

[0283] El ruxolitinib puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos 7.598.257 y la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2009/0181959. La sal de fosfato 1:1 de ruxolitinib puede prepararse como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2008/0312259.

[0284] Como se apreciará, algunos componentes de la crema (emulsión) descrita en la presente pueden poseer múltiples funciones. Por ejemplo, una sustancia dada puede actuar tanto como componente emulsionante como agente estabilizador. En algunos de tales casos, la función de un componente dado puede considerarse singular, incluso aunque sus propiedades puedan permitir una funcionalidad múltiple. En algunas realizaciones, cada componente de la formulación comprende una sustancia o mezcla de sustancias diferente.

Formulaciones farmacéuticas (combinaciones de dosis fijas)

[0285] Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas y descritas en la presente pueden usarse en los métodos descritos en la presente divulgación.

[0286] Las concentraciones del inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o ruxolitinib en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o el análogo de vitamina D3 que es calcipotriol o maxacalcitol, o las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, descritos anteriormente, también pueden usarse en las formulaciones de combinación de dosis fija descritas a continuación. Como se usa en la presente, "formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea" y "formulación tópica" se usan indistintamente.

[0287] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) un inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol.

[0288] La presente divulgación proporciona además una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,05%, aproximadamente un 0,06%, aproximadamente un 0,07%, aproximadamente un 0,08%, aproximadamente un 0,09%, aproximadamente un 0,1%, aproximadamente un 0,15%, aproximadamente un 0,2%, aproximadamente un 0,25%, aproximadamente un 0,3%, aproximadamente un 0,35%, aproximadamente un 0,4%, aproximadamente un 0,45%, aproximadamente un 0,5%, aproximadamente un 0,55%, aproximadamente un 0,6%, aproximadamente un 0,65%, aproximadamente un 0,7%, aproximadamente un 0,75%, aproximadamente un 0,8%, aproximadamente un 0,85%, aproximadamente un 0,9%, aproximadamente un 0,95%, aproximadamente un 1,0%, aproximadamente un 1,05%, aproximadamente un 1,1%, aproximadamente un 1,15%, aproximadamente un 1,2%, aproximadamente un 1,25%, aproximadamente un 1,3%, aproximadamente un 1,35%, aproximadamente un 1,4%, aproximadamente un 1,45%, aproximadamente un 1,5%, aproximadamente un 1,55%, aproximadamente un 1,6%, aproximadamente un 1,65%, aproximadamente un 1,7%, aproximadamente un 1,75%, aproximadamente un 1,8%, aproximadamente un 1,85%, aproximadamente un 1,9%, aproximadamente un 1,95%, aproximadamente un 2,0%, aproximadamente un 2,5% o aproximadamente un 3,0% en peso de la formulación respecto a la base libre.

[0289] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) fosfato de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol. La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) de aproximadamente un 0,75% en peso a aproximadamente un 1,5% en peso de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre, y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.

[0290] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) aproximadamente un 0,75% en peso de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre, y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.

[0291] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) aproximadamente un 1,5% en peso de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre, y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.

[0292] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una

- [0313] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) aproximadamente un 0,75% en peso de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre, y (b) aproximadamente un 0,005% en peso de un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.
- [0314] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) aproximadamente un 1,5% en peso de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre, y (b) aproximadamente un 0,005% en peso de un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.
- [0315] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) aproximadamente un 1,1% en peso de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre, y (b) aproximadamente un 0,005% en peso de un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.
- [0316] Las formulaciones descritas en los párrafos anteriores, en donde la vitamina D3, el análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un análogo de la vitamina D3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre calcipotriol y maxacalcitol. En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es calcipotriol. En algunas realizaciones, el análogo de la vitamina D3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es maxacalcitol.
- [0317] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) de aproximadamente un 0,75% en peso a aproximadamente un 1,5% en peso de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre, y (b) aproximadamente un 0,005% en peso de calcipotriol. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.
- [0318] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) aproximadamente un 0,75% en peso de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre, y (b) aproximadamente un 0,005% en peso de calcipotriol. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.
- [0319] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) aproximadamente un 1,5% en peso de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre, y (b) aproximadamente un 0,005% en peso de calcipotriol. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.
- [0320] La presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende (a) aproximadamente un 1,1% en peso de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre, y (b) aproximadamente un 0,005% en peso de calcipotriol. En algunas realizaciones, el ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.
- [0321] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente son cremas. En algunas realizaciones, las formulaciones en crema de ruxolitinib descritas anteriormente también pueden usarse en las formulaciones de combinación de dosis fija descritas a continuación.
- [0322] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente son lociones.
- [0323] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden además agua. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 90% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 80% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 70% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones de, el agua comprende de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 60% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 60% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50% en peso de la formulación farmacéutica.

farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 90%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 80%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 70%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 60%, de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70%, de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 60%, o de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50% en peso de la formulación farmacéutica.

[0324] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente tienen un pH de no más de aproximadamente 3,6. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente tienen un pH de aproximadamente 2,7 a aproximadamente 3,9. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente tienen un pH de aproximadamente 2,7 a aproximadamente 3,6. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente tienen un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente tienen un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente tienen un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente tienen un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.

[0325] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente son emulsiones de aceite en agua.

20 [0326] En algunas realizaciones, la emulsión de aceite en agua comprende agua, un componente oleoso y un componente emulsionante o estabilizador. En algunas realizaciones, la emulsión de aceite en agua comprende agua, un componente oleoso y un componente emulsionante.

25 [0327] En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 90% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 80% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 70% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 60% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 60% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el agua comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 90%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 80%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 70%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 60%, de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70%, de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 60%, o de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50% en peso de la formulación farmacéutica.

40 [0328] En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 90% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 80% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 70% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 60% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 50% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 90%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 80%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 70%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 60%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 50% o de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende un alcohol graso, un aceite de fruto seco y/o un aceite mineral. En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende uno de los componentes oleosos descritos en la presente, incluyendo emolientes, agentes endurecedores u otros componentes oleosos.

60 [0329] En algunas realizaciones, el componente emulsionante o estabilizador comprende de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente emulsionante o estabilizador comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente emulsionante o estabilizador comprende de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente emulsionante o estabilizador comprende de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30% o de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente emulsionante comprende un surfactante no iónico. En algunas

realizaciones, el componente emulsionante o estabilizador comprende un polisorbato, un poloxámero, un alcohol graso, un éter graso de polietilenglicol, ésteres grasos de glicerilo y/o un éster graso de polietilenglicol. En algunas realizaciones, el componente emulsionante o estabilizador comprende uno de los emulsionantes, estabilizadores o surfactantes descritos en la presente.

- 5 [0330] En algunas realizaciones, el componente emulsionante o estabilizador comprende un surfactante no iónico. En algunas realizaciones, el surfactante no iónico es cetomacrogol 1000 o poloxámero 407.
- 10 [0331] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además un componente solvente para disolver el ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende entre aproximadamente un 2% y aproximadamente un 30% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20%, de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 30%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20%, o de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende éter monoetílico de dietilenglicol, como Transcutol® P. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende uno de los componentes solventes descritos en la presente. En algunas realizaciones, el propilenglicol está presente en aproximadamente un 6,5% en peso de la emulsión. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende éter monoetílico de dietilenglicol, como Transcutol® P. En algunas realizaciones, el éter monoetílico de dietilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 30% en peso por peso de la emulsión. En algunas realizaciones, el éter monoetílico de dietilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 20% en peso por peso de la emulsión.
- 25 [0332] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas comprenden además un antioxidante. En algunas realizaciones, el antioxidante es hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), o tocoferol, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el antioxidante comprende de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 10%, de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 5%, de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 2%, de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 1%, o de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso de la formulación farmacéutica.
- 30 [0333] En algunas realizaciones, el pH se ajusta a de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH se ajusta con trolamina.
- 35 [0334] En algunas realizaciones, el componente oleoso está presente en una cantidad de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40% en peso de la emulsión.
- 40 [0335] En algunas realizaciones, el componente oleoso está presente en una cantidad de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% en peso de la emulsión.
- 45 [0336] En algunas realizaciones, el componente oleoso está presente en una cantidad de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 28% en peso de la emulsión.
- 50 [0337] En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre vaselinas, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y aceites de silicona.
- 55 [0338] En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre vaselina blanca, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona.
- 60 [0339] En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende un componente de agente oclusivo.
- 65 [0340] En algunas realizaciones, el agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- [0341] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.

- [0342] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% en peso de la emulsión.
- 5 [0343] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende una o más sustancias seleccionadas entre ácidos grasos (por ejemplo, ácido lanolínico), alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol lanolínico), aceites y ceras de hidrocarburos (por ejemplo, vaselina), alcoholes polihídricos (por ejemplo, propilenglicol), siliconas (por ejemplo, dimeticona), esteroles (por ejemplo, colesterol), grasa vegetal o animal (por ejemplo, manteca de cacao), cera vegetal (por ejemplo, cera de carnauba) y éster de cera (por ejemplo, cera de abejas).
- 10 [0344] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende una o más sustancias seleccionadas entre alcoholes grasos de ácido lanolínico, alcohol lanolínico, vaselina, propilenglicol, dimeticona, colesterol, manteca de cacao, cera de carnauba y cera de abejas.
- 15 [0345] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende vaselina.
- [0346] En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende vaselina blanca.
- 20 [0347] En algunas realizaciones, la vaselina blanca está presente en una cantidad de aproximadamente un 7% en peso de la emulsión.
- 25 [0348] En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende un componente de agente endurecedor.
- [0349] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- 30 [0350] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 8% en peso de la emulsión.
- [0351] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 6% en peso de la emulsión.
- 35 [0352] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcoholes grasos.
- [0353] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcoholes grasos C12-20.
- 40 [0354] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcoholes grasos C16-18.
- [0355] En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcohol cetílico y alcohol estearílico.
- 45 [0356] En algunas realizaciones, el alcohol cetílico está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- [0357] En algunas realizaciones, el alcohol cetílico en una cantidad de aproximadamente un 3% en peso de la emulsión.
- 50 [0358] En algunas realizaciones, el alcohol estearílico está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- [0359] En algunas realizaciones, el alcohol estearílico está presente en una cantidad de aproximadamente un 1,75% en peso de la emulsión.
- 55 [0360] En algunas realizaciones, el componente oleoso comprende un componente emoliente.
- [0361] En algunas realizaciones, el componente emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 20% en peso de la emulsión.
- 60 [0362] En algunas realizaciones, el componente emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% en peso de la emulsión.
- 65 [0363] En algunas realizaciones, el componente emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.

- [0364] En algunas realizaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre aceites minerales, triglicéridos y aceites de silicona.
- 5 [0365] En algunas realizaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona.
- [0366] En algunas realizaciones, el aceite mineral ligero está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- 10 [0367] En algunas realizaciones, el aceite mineral ligero está presente en una cantidad de aproximadamente un 4% en peso de la emulsión.
- [0368] En algunas realizaciones, la dimeticona está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% en peso de la emulsión.
- 15 [0369] En algunas realizaciones, los triglicéridos de cadena media están en una cantidad de aproximadamente un 7% en peso de la emulsión.
- 20 [0370] En algunas realizaciones, los triglicéridos de cadena media están en una cantidad de aproximadamente un 10% en peso de la emulsión.
- [0371] En algunas realizaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre aceites minerales, triglicéridos, aceites de silicona y aceites de frutos secos.
- 25 [0372] En algunas realizaciones, el aceite de frutos secos es un aceite de almendra. En algunas realizaciones, el aceite de almendras es un aceite de almendras dulces. En algunas realizaciones, el aceite de almendras dulces está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión. En algunas realizaciones, el aceite de almendras dulces está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso de la emulsión.
- 30 [0373] En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80% en peso de la emulsión.
- [0374] En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 65% en peso de la emulsión.
- 35 [0375] En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 65% en peso de la emulsión.
- 40 [0376] En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- [0377] En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% en peso de la emulsión.
- 45 [0378] En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 6% en peso de la emulsión.
- [0379] En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 5% en peso de la emulsión.
- 50 [0380] En algunas realizaciones, la emulsión comprende un componente emulsionante y un componente de agente endurecedor, en donde la cantidad combinada del componente emulsionante y el componente de agente endurecedor es de por lo menos aproximadamente un 8% en peso de la emulsión.
- 55 [0381] En algunas realizaciones, el componente emulsionante comprende uno o más emulsionantes no iónicos.
- [0382] En algunas realizaciones, el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán.
- 60 [0383] En algunas realizaciones, el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de estearato de glicerilo, y polisorbato 20.
- [0384] En algunas realizaciones, el estearato de glicerilo está presente en una cantidad de aproximadamente un 3% en peso de la emulsión.

- [0385] En algunas realizaciones, el polisorbato 20 está presente en una cantidad de aproximadamente 1,25% en peso de la emulsión.
- 5 [0386] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un componente de agente estabilizador.
- [0387] En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5% en peso de la emulsión.
- 10 [0388] En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% en peso de la emulsión.
- [0389] En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 0,5% en peso de la emulsión.
- 15 [0390] En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre polisacáridos.
- [0391] En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador comprende goma xantana.
- 20 [0392] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un componente solvente. En algunas realizaciones, el componente solvente es un solvente para el inhibidor de JAK (por ejemplo, ruxolitinib), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 [0393] En algunas realizaciones, el componente solvente está presente en una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 35% en peso de la emulsión.
- [0394] En algunas realizaciones, el componente solvente está presente en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25% en peso de la emulsión.
- 30 [0395] En algunas realizaciones, el componente solvente está presente en una cantidad de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% en peso de la emulsión.
- [0396] En algunas realizaciones, el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alquilenglicos y polialquilenglicos.
- 35 [0397] En algunas realizaciones, el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre propilenglicol y polietilenglicol.
- [0398] En algunas realizaciones, el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre PEG200, PEG300, PEG400 y propilenglicol.
- 40 [0399] En algunas realizaciones, el componente solvente comprende PEG300 y propilenglicol.
- [0400] En algunas realizaciones, el PEG300 está presente en una cantidad de aproximadamente un 7% en peso de la emulsión.
- 45 [0401] En algunas realizaciones, el solvente es una combinación de PEG400 y propilenglicol.
- [0402] En algunas realizaciones, el PEG400 está presente en una cantidad de aproximadamente un 7% en peso de la emulsión.
- 50 [0403] En algunas realizaciones, el propilenglicol está presente en aproximadamente un 6,5% en peso de la emulsión.
- 55 [0404] En algunas realizaciones, la emulsión de aceite en agua comprende además:
- de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80% de agua en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
- 60 de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
- de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 35% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
- de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión.
- 65 [0405] En algunas realizaciones, la emulsión de aceite en agua comprende además:

de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 65% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 35% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 6% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
 5 de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión.

[0406] En algunas realizaciones, la emulsión de aceite en agua comprende además:

10 de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 65% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 28% de un componente oleoso en peso de la emulsión; de
 aproximadamente un 3% a aproximadamente un 5% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
 de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
 15 de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión.

[0407] En algunas realizaciones, la emulsión de aceite en agua comprende además:

20 de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 65% de agua en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 28% de un componente oleoso en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 5% de un componente emulsionante en peso de la emulsión;
 de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% de un componente solvente en peso de la emulsión; y
 25 de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 0,5% de un componente de agente estabilizador en peso de la emulsión.

[0408] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente son emulsiones de aceite en agua, la emulsión de aceite en agua comprende agua, un componente oleoso y un componente emulsionante, en donde:

30 el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre vaselinas, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y dimeticonas;
 el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán;
 35 el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alquilenglicoles y polialquilenglicoles; y
 el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre polisacáridos.

[0409] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente son emulsiones de aceite en agua, la emulsión de aceite en agua comprendiendo agua, un componente oleoso y un componente emulsionante, en donde:

45 el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre vaselina blanca, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona;
 el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre estearato de glicerilo y polisorbato 20;
 el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre propilenglicol y polietilenglicol; y
 50 el componente de agente estabilizador comprende goma xantana.

[0410] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un componente conservante antimicrobiano.

[0411] En algunas realizaciones, el componente conservante antimicrobiano está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 3% en peso de la emulsión.

[0412] En algunas realizaciones, el componente conservante antimicrobiano está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1% en peso de la emulsión.

[0413] En algunas realizaciones, el componente conservante antimicrobiano comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alquilparabenos y fenoxietanol.

[0414] En algunas realizaciones, el componente conservante antimicrobiano comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre metilparabeno, propilparabeno y fenoxietanol.

- [0415] En algunas realizaciones, el componente conservante antimicrobiano comprende metilparabeno y propilparabeno.
- 5 [0416] En algunas realizaciones, el metilparabeno está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 5% en peso de la emulsión.
- [0417] En algunas realizaciones, el metilparabeno está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% en peso de la emulsión.
- 10 [0418] En algunas realizaciones, el propilparabeno está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 5% en peso de la emulsión.
- [0419] En algunas realizaciones, el propilparabeno está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,05% en peso de la emulsión.
- 15 [0420] En algunas realizaciones, el fenoxietanol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% en peso de la emulsión.
- 20 [0421] En algunas realizaciones, el fenoxietanol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,5% en peso de la emulsión.
- [0422] En algunas realizaciones, el pH de la crema es de aproximadamente 4 a aproximadamente 8.
- 25 [0423] En algunas realizaciones, el pH de la crema es de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0.
- [0424] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un antioxidante.
- 30 [0425] En algunas realizaciones, el antioxidante es hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), o tocopherol, o una combinación de los mismos.
- 35 [0426] En algunas realizaciones, el hidroxitolueno butilado está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 15% en peso por peso de la emulsión. En algunas realizaciones, el hidroxitolueno butilado está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso de la emulsión. En algunas realizaciones, el hidroxitolueno butilado está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5% en peso de la emulsión.
- 40 [0427] En algunas realizaciones, el butilhidroxianisol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 5% en peso por peso de la emulsión. En algunas realizaciones, el butilhidroxianisol está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 1% en peso de la emulsión.
- [0428] En algunas realizaciones, la emulsión comprende además un estabilizador de calcipotriol.
- 45 [0429] En algunas realizaciones, el estabilizador de calcipotriol es palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, ácido fumárico o ácido cítrico, o una combinación de los mismos.
- [0430] En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea (o, alternativamente, un método de cualquiera de las realizaciones 1-75), en donde la formulación es una emulsión de aceite en agua que comprende aproximadamente un 1,5% en peso de fosfato de ruxolitinib respecto a la base libre, aproximadamente un 0,005% en peso de calcipotriol, aproximadamente un 55% en peso de agua purificada, aproximadamente un 0,05% en peso de EDTA disódico, aproximadamente un 7% en peso de PEG300, aproximadamente un 6,5% en peso de propilenglicol, aproximadamente un 0,1% en peso de metilparabeno, aproximadamente un 0,05% en peso de propilparabeno, aproximadamente un 0,4% en peso de goma xantana, aproximadamente un 7% en peso de vaselina blanca, aproximadamente un 4% en peso de aceite mineral ligero, aproximadamente un 3% en peso de estearato de glicerol SE, aproximadamente un 3% en peso de alcohol cetílico, aproximadamente un 1,75% en peso de alcohol estearílico, aproximadamente un 1% en peso de dimeticona, aproximadamente un 7% en peso de triglicéridos de cadena media, aproximadamente un 1,25% en peso de polisorbato 20 y aproximadamente un 0,5% en peso de fenoxietanol.
- 60 [0431] En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona formulaciones farmacéuticas para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea (o, alternativamente, un método de cualquiera de las realizaciones 1-75), en donde la formulación es una emulsión de aceite en agua que comprende aproximadamente un 1,5% en peso de fosfato de ruxolitinib respecto a la base libre, aproximadamente un 0,005% en peso de calcipotriol, aproximadamente un 55% en peso de agua purificada, aproximadamente un 0,05% en peso de EDTA disódico, aproximadamente un 7% en peso de PEG400, aproximadamente un 6,5% en peso de propilenglicol, aproximadamente un 0,1% en peso de metilparabeno, aproximadamente un 0,4% en peso de goma xantana, aproximadamente un 7%

en peso de vaselina blanca, aproximadamente un 4% en peso de aceite mineral ligero, aproximadamente un 3% en peso de estearato de glicerol SE, aproximadamente un 3% en peso de alcohol cetílico, aproximadamente un 1,75% en peso de alcohol estearílico, aproximadamente un 1% en peso de dimeticona, aproximadamente un 7% en peso de triglicéridos de cadena media, aproximadamente un 1,25% en peso de polisorbato 20 y aproximadamente un 0,5% en peso de fenoxietanol.

5 [0432] En algunas realizaciones, el pH de la formulación farmacéutica descrita en la presente se ajusta con trolamina (triétilanolamina). En algunas realizaciones, el pH de la formulación farmacéutica descrita en la presente se ajusta con ácido fosfórico.

10 [0433] En algunas realizaciones, las formulaciones de emulsión de ruxolitinib descritas anteriormente, también pueden usarse en las formulaciones de combinación de dosis fija descritas a continuación. La formulación tópica descrita anteriormente puede utilizar cualquiera de los análogos de la vitamina D3, e inhibidores de JAK definidos en las reivindicaciones en cualquier combinación adecuada.

15 [0434] Como se usa en el contexto del "tratamiento tópico de una enfermedad cutánea", "tópico" significa administración a la piel.

20 [0435] Las formulaciones farmacéuticas para administración tópica en la piel pueden incluir soluciones, suspensiones, espumas, pomadas, lociones, cremas, geles, espráis, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares. En algunas realizaciones, la composición está formulada para la administración tópica mediante solución, suspensión, gel, crema, pomada, loción, espray, espuma, líquido y polvo.

25 [0436] Para el tratamiento de enfermedades de la piel como las descritas en la presente, son de particular importancia los fármacos tópicos, que son capaces de penetrar la barrera de la piel y proporcionar efectos sistémicos limitados.

30 [0437] Las formulaciones tópicas (dérmicas/intradérmicas) son típicamente soluciones, suspensiones, geles, cremas, pomadas, lociones, espráis y espumas. Las formulaciones tópicas preferidas deben ser física y químicamente estables, no provocar irritación cutánea y administrar el agente activo en la capa adecuada de la piel en concentraciones que den como resultado una respuesta terapéutica, con una exposición sistémica limitada.

35 [0438] En algunas realizaciones, la administración es tópica y está comprendida de formulaciones con uno o más excipientes farmacéuticamente (por ejemplo, dermatológicamente) aceptables. Ejemplos de excipientes dermatológicamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, agentes de ajuste del pH, agentes quelantes, conservantes, cosolventes, potenciadores de la penetración, humectantes, espesantes, gelificantes, agentes formadores de viscosidad, surfactantes, propelentes, fragancias, colorantes, o cualquier combinación o mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la formulación tópica se administra localmente al paciente (por ejemplo, en el sitio de la lesión).

40 [0439] En algunas realizaciones, el agente de ajuste del pH se selecciona entre un ácido, una sal de ácido, una base, una sal de base y un tampón, o cualquier mezcla de los mismos. Los ácidos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácido láctico, ácido acético, ácido cítrico y ácido benzoico, y sales de los mismos. Los tampones ejemplares incluyen, pero no se limitan a, citrato/ácido cítrico, acetato/ácido acético, edetato/ácido edético, lactato/ácido láctico, y similares.

45 [0440] En algunas realizaciones, el agente quelante es un excipiente individual. En algunas realizaciones, el agente quelante es una mezcla de dos o más agentes quelantes. Los agentes quelantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el agente quelante comprende una mezcla de un agente quelante y un antioxidante, en donde el agente quelante y el antioxidante previenen, minimizan o reducen las reacciones de degradación oxidativa en la composición. Los antioxidantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), tocopherol y galato de propilo.

50 [0441] En algunas realizaciones, la composición comprende uno o más conservantes. En algunas realizaciones, la composición comprende una mezcla de dos o más conservantes. En algunas realizaciones, la composición comprende de uno a cinco conservantes. Los conservantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alcohol bencílico, fenonietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e imidazolidinilurea.

55 [0442] En algunas realizaciones, la composición comprende uno o más cosolventes. En algunas realizaciones, la composición comprende una mezcla de dos o más cosolventes. En algunas realizaciones, la composición comprende de uno a cinco cosolventes. Los solventes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, agua, propilenenglicol, éter monoetílico de dietilenenglicol, dimetil isosorbida, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, propanodiol, propilenenglicol, polietilenenglicoles (por ejemplo, polietilenenglicol 200, polietilenenglicol 300, polietilenenglicol 400, y similares).

En algunas realizaciones, el solvente es un agente no soluble en agua. Los agentes no solubles en agua ejemplares incluyen, pero no se limitan a, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y triglicéridos de cadena media.

- 5 [0443] En algunas realizaciones, la composición comprende uno o más potenciadores de la penetración. En algunas realizaciones, la composición comprende una mezcla de dos o más potenciadores de la penetración. En algunas realizaciones, la composición comprende de uno a cinco potenciadores de la penetración. Los potenciadores de la penetración pueden actuar como solventes y como potenciadores de la penetración. Los potenciadores de penetración ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, pirrolidonas, sulfóxidos, alcoholes, dioles y polioles, o cualquier mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, un cosolvente proporcionado en la presente es un potenciador de la penetración.
- 10 [0444] En algunas realizaciones, la composición comprende uno o más agentes espesantes, gelificantes o formadores de viscosidad. En algunas realizaciones, la composición comprende una mezcla de dos o más agentes espesantes, gelificantes o formadores de viscosidad. En algunas realizaciones, la composición comprende de uno a cinco agentes espesantes, gelificantes o formadores de viscosidad. Los agentes espesantes, gelificantes o formadores de viscosidad ejemplares incluyen, pero no se limitan a, derivados celulósicos (por ejemplo, hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC) y polivinilpirrolidona (PVP)).
- 15 [0445] El surfactante es un compuesto que disminuye la tensión superficial entre dos líquidos o entre un líquido y un sólido. El surfactante puede ser una mezcla de dos o más surfactantes. Los surfactantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, éter de alcohol graso etoxilado (por ejemplo, esteareth-2, esteareth-10, esteareth-20, ceteareth-2, ceteareth-10 y similares), ésteres de PEG (por ejemplo, dilaurato de PEG-4, estearato de PEG-20 y similares), ésteres de glicerilo o derivados de los mismos (por ejemplo, dioleato de glicerilo, estearato de glicerilo y similares), éteres poliméricos (por ejemplo, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, poloxámero 407, y similares), derivados de sorbitán (por ejemplo, polisorbato 80, monoestearato de sorbitán, y similares), alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetearílico, y similares), y cera emulsionante (por ejemplo, cera emulsionante NF, mezclas de mezcla de alcohol cetearílico y polisorbato 60, y similares).
- 20 [0446] La administración tópica (por ejemplo, intradérmica) ofrece la ventaja de tratar localmente las enfermedades y/o trastornos cutáneos descritos en la presente, minimizando los posibles efectos adversos asociados a la exposición sistémica y permitiendo una interrupción más fácil de la terapia, en caso necesario. Además, algunas formas de dosificación tópica como cremas, pomadas y geles tienen la ventaja de los excipientes que pueden actuar como emolientes o agentes oclusivos, lo que puede aumentar el bienestar del paciente y el cumplimiento durante el periodo de tratamiento. Otras vías de dosificación, como la oral, la parenteral y la inhalatoria, pueden llevar a niveles de fármaco sistémicos supraterapéuticos, a una probabilidad aumentada de acontecimientos adversos, a interacciones fármaco-fármaco y a la generación de metabolitos activos/tóxicos, que pueden dar como resultado la interrupción del tratamiento y a un cumplimiento inadecuado por los pacientes.
- 25 [0447] Las formulaciones tópicas destinadas a la administración dérmica son típicamente soluciones, suspensiones, geles, cremas, pomadas, lociones, espráis y espumas y pueden contener uno o más portadores convencionales como se describe en la presente. La composición de la formulación debería prepararse con el objetivo de administrar el principio activo a la capa o capas adecuadas de la piel, minimizar la exposición sistémica y prevenir la irritación cutánea. Además, la composición farmacéutica debe ser física y químicamente estable. Dependiendo de la forma de dosificación seleccionada, pueden ser necesarios uno o más excipientes adicionales como los descritos en la presente, por ejemplo, agentes de ajuste del pH, agentes quelantes, conservantes, cosolventes, potenciadores de la penetración, humectantes, espesantes, gelificantes, agentes formadores de viscosidad, surfactantes, propelentes, fragancias, colorantes, o cualquier combinación o mezcla de los mismos.
- 30 [0448] En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales como se describe en la presente. En algunas realizaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados entre, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilen alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, glicerinemonostearato, PEG-glicerinemonostearato y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares.
- 35 [0449] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estériles. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada combinándose con un portador acuoso estéril antes de su administración.
- 40 [0450] Las composiciones de la materia actualmente reivindicada pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales, ejemplos de los cuales se han enumerado anteriormente en la presente.
- 45

Terapias combinadas

[0451] Los métodos descritos en la presente pueden comprender además la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultánea o secuencialmente.

[0452] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antibiótico. En algunas realizaciones, el antibiótico es clindamicina, doxiciclina, minociclina, trimetoprim-sulfametoazol, eritromicina, metronidazol, rifampicina, moxifloxacina, dapsona o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el antibiótico es clindamicina, doxiciclina, minociclina, trimetoprima-sulfametoazol o eritromicina en combinación con metronidazol. En algunas realizaciones, el antibiótico es una combinación de rifampicina, moxifloxacino y metronidazol. En algunos casos, el antibiótico es una combinación de moxifloxacino y rifampicina.

[0453] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un retinóide. En algunas realizaciones, el retinóide es adapaleno, etretinato, acitretina o isotretinoina.

[0454] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un esteroide. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un corticosteroide. En algunas realizaciones, el esteroide es triamcinolona, dexametasona, flucinolona, cortisona, prednisona, prednisolona o flumetolona.

[0455] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inmunosupresor. En algunas realizaciones, el inmunosupresor es metotrexato o ciclosporina A. En algunas realizaciones, el inmunosupresor es micofenolato mofetilo o micofenolato sódico.

[0456] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es ácido azelaico.

[0457] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratamiento tópico. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar la psoriasis, dermatitis atópica, alopecia, vitíligo, síndrome de Reiter, pitiriasis rubra pilaris, epidermolisis bullosa simple, queratodermia palmoplantar, paquioniquia congénita, esteatocistoma múltiple, liquen plano cutáneo, linfoma cutáneo de células T, hidradenitis supurativa, dermatitis de contacto e ictiosis. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar la dermatitis atópica. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es pimecrolimus. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar la psoriasis. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar la alopecia. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar el vitíligo. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar el síndrome de Reiter. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar la pitiriasis rubra pilaris. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar la epidermolisis bullosa simple. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar la queratodermia palmoplantar. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar la paquioniquia congénita. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar el esteatocistoma múltiple. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar el liquen plano cutáneo. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar el linfoma cutáneo de células T. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar la hidradenitis supurativa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar la dermatitis de contacto. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar la ictiosis.

[0458] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es crisaborol.

[0459] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es tacrolimus.

[0460] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es pimecrolimus.

Kits

[0461] La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento y/o prevención de enfermedades cutáneas como se describe en la presente, como psoriasis, alopecia y vitíligo, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en la presente. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los varios componentes convencionales de kits farmacéuticos como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. En el kit también pueden incluirse instrucciones, ya sea como prospectos o como etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

[0462] Se aprecia además que ciertas características de la materia actualmente reivindicada que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única

realización. A la inversa, varias características de la materia actualmente reivindicada que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

5 *Definiciones*

[0463] Como se usa en la presente, "un área de piel afectada" se refiere a un área de la piel del paciente que tiene una enfermedad cutánea como se describe en la presente.

10 [0464] Como se usa en la presente, "fosfato de ruxolitinib" significa la sal de ácido fosfórico de ruxolitinib, en donde el ruxolitinib y el ácido fosfórico están en una proporción de 1:1.

[0465] Como se usa en la presente, "crema" significa una emulsión, forma de dosificación semisólida para aplicación en la piel.

15 [0466] Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo C₃₋₄", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una fracción de hidrocarburo monocíclico no aromático, que tiene 3-4 átomos de carbono, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquenileno como parte de la estructura del anillo. Uno o más átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar enlaces carbonilo. Los grupos cicloalquilo C₃₋₄ ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclobutilo.

20 [0467] Como se usa en la presente, el término "sinergia" o "efecto sinérgico" cuando se usa en relación con una descripción de la eficacia de una combinación de agentes o compuestos, significa cualquier efecto medido de la combinación que es mayor que el efecto predicho de una suma de los efectos de los agentes o compuestos individuales. Por ejemplo, como se describe en la presente, hay efectos sinérgicos de inhibición de IL-22, MMP12 y CXCL10 respectivamente entre (a) un inhibidor de JAK, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) vitamina D3, un análogo de vitamina D3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, lo que significa que los efectos inhibidores totales de la combinación de (a) y (b) son mayores que la suma de los efectos inhibidores de (a) y (b) por separado.

25 [0468] Como se usa en la presente, "estadísticamente significativo" significa un valor p de < 0,05 (preferiblemente < 0,001, y más preferiblemente < 0,0001).

30 [0469] Como se usa en la presente, la frase "farmacéuticamente aceptable" significa aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación, que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con tejidos de humanos y animales. En algunas realizaciones, "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

35 [0470] La materia actualmente reivindicada también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales minerales o de ácidos orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la materia actualmente reivindicada incluyen las sales convencionales no tóxicas del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la materia actualmente reivindicada pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo (MeCN). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977). En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido sulfúrico o una sal de ácido maleico.

40 [0471] Como se usa en la presente, el término "componente emulsionante" se refiere, en un aspecto, a una sustancia, o mezclas de sustancias que mantienen un elemento o partícula en suspensión dentro de un medio fluido. En algunas realizaciones, el componente emulsionante permite que una fase oleosa forme una emulsión cuando se combina con agua. En algunas realizaciones, el componente emulsionante se refiere a uno o más surfactantes no iónicos.

45 [0472] Como se usa en la presente, el término "componente de agente oclusivo" se refiere a un agente hidrófobo o

mezcla de agentes hidrófobos que forma una película oclusiva sobre la piel que reduce la pérdida de agua transepidermica (TEWL) previniendo la evaporación de agua del estrato córneo.

- 5 [0473] Como se usa en la presente, el término "componente de agente endurecedor" se refiere a una sustancia o mezcla de sustancias que aumenta la viscosidad y/o consistencia de la crema o mejora la reología de la crema.
- [0474] Como se usa en la presente, el término "componente emoliente" se refiere a un agente que suaviza o calma la piel o alivia una superficie interna irritada.
- 10 [0475] Como se usa en la presente, el término "componente de agente estabilizador" se refiere a una sustancia o mezcla de sustancias que mejora la estabilidad de la crema y/o la compatibilidad de los componentes en la crema. En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador previene la aglomeración de la emulsión y estabiliza las gotitas en la emulsión de aceite en agua.
- 15 [0476] Como se usa en la presente, el término "componente solvente" es una sustancia líquida o mezcla de sustancias líquidas capaz de disolver un inhibidor de JAK como se describe en la presente, como ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, u otras sustancias en la crema. En algunas realizaciones, el componente solvente es una sustancia líquida o una mezcla de sustancias líquidas en las que el ruxolitinib, o su sal farmacéuticamente aceptable, tiene una solubilidad razonable. Por ejemplo, las solubilidades de ruxolitinib (base libre) o su sal de fosfato (sal 1:1) se notifican en la Tabla 1. En algunas realizaciones, un solvente es una sustancia o mezcla de las mismas, en la que el ruxolitinib, o su sal farmacéuticamente aceptable (cualquiera que se use), tiene una solubilidad de por lo menos aproximadamente 10 mg/ml o mayor, por lo menos aproximadamente 15 mg/ml o mayor, o por lo menos aproximadamente 20 mg/ml o mayor.
- 20 [0477] Como se usa en la presente, la frase "componente conservante antimicrobiano" es una sustancia o mezcla de sustancias, que inhibe el crecimiento microbiano en la crema.
- [0478] Como se usa en la presente, la frase "componente de agente quelante" se refiere a un compuesto o mezcla de compuestos que tiene la capacidad de unirse fuertemente con iones metálicos.
- 25 [0479] Como se usa en la presente, "% en peso de la emulsión" significa que la concentración porcentual del componente en la emulsión es en base a peso/peso. Por ejemplo, 1% en peso del componente A = [(masa del componente A) / (masa total de la emulsión)] x 100.
- 30 [0480] Como se usa en la presente, "% en peso de la emulsión respecto a la base libre" de un inhibidor JAK como se describe en la presente, como ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" significa que el % en peso se calcula sobre la base del peso de ruxolitinib en la emulsión total. Por ejemplo, "1,5% en peso respecto a la base libre" de fosfato de ruxolitinib significa que para 100 gramos de formulación total, hay 1,98 gramos de fosfato de ruxolitinib en la emulsión (lo que equivale a 1,5 gramos de la base libre, ruxolitinib).
- 35 [0481] Como se usa en la presente, "% en peso de la formulación respecto a la base libre" de un inhibidor JAK como se describe en la presente, como ruxolitinib, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo" significa que el % en peso se calcula sobre la base del peso de ruxolitinib en la formulación total. Por ejemplo, "1,5% en peso respecto a la base libre" de fosfato de ruxolitinib significa que para 100 gramos de formulación total, hay 1,98 gramos de fosfato de ruxolitinib en la formulación (lo que equivale a 1,5 gramos de la base libre, ruxolitinib).
- 40 [0482] Como se usa en la presente, el término "componente" puede significar una sustancia o una mezcla de sustancias.
- 45 [0483] Como se usa en la presente, el término "ácido graso" se refiere a un ácido alifático que es saturado o insaturado. En algunas realizaciones, el ácido graso es una mezcla de diferentes ácidos grasos. En algunas realizaciones, el ácido graso tiene entre aproximadamente ocho y aproximadamente treinta carbonos de media. En algunas realizaciones, el ácido graso tiene de aproximadamente 12 a 20, 14-20, o 16-18 carbonos de media. Los ácidos grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido cetílico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido erúcico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido hidroxisteárico, ácido 12-hidroxisteárico, ácido cetoesteárico, ácido isoesteárico, ácido sesquioleico, ácido sesqui-9-octadecanoico, ácido sesquiooctadecanoico, ácido behénico, ácido isobehénico y ácido araquidónico, o mezclas de los mismos.
- 50 [0484] Como se usa en la presente, el término "alcohol graso" se refiere a un alcohol alifático que es saturado o insaturado. En algunas realizaciones, el alcohol graso se encuentra en una mezcla de diferentes alcoholes grasos. En algunas realizaciones, el alcohol graso tiene entre aproximadamente 12 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 14 y aproximadamente 20, o entre aproximadamente 16 y aproximadamente 18 carbonos de media. Los alcoholes grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol estearílico, alcohol laurílico, alcohol palmitílico, alcohol cetílico, alcohol caprilílico, alcohol caprilílico, alcohol oleílico, alcohol linolénico, alcohol araquidónico, alcohol

behenílico, alcohol isobehenílico, alcohol selacílico, alcohol químico y alcohol linoleílico, o mezclas de los mismos.

5 [0485] Como se usa en la presente, el término "polialquilenglicol", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un polímero que contiene unidades monoméricas de oxialquíleno, o copolímero de diferentes unidades monoméricas de oxialquíleno, en donde el grupo alquileno tiene de 2 a 6, de 2 a 4, o de 2 a 3 átomos de carbono. Como se usa en la presente, el término "oxialquíleno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquileno-. En algunas realizaciones, el polialquilenglicol es polietilenglicol.

10 [0486] Como se usa en la presente, el término "éster graso de sorbitán" incluye productos derivados de sorbitán o sorbitol y ácidos grasos y, opcionalmente, unidades de poli (etilenglicol), incluyendo ésteres de sorbitán y ésteres de sorbitán polietoxilados. En algunas realizaciones, el éster graso de sorbitán es un éster de sorbitán polietoxilado.

15 [0487] Como se usa en la presente, el término "éster de sorbitán" se refiere a un compuesto, o mezcla de compuestos, derivado de la esterificación de sorbitol y por lo menos un ácido graso. Los ácidos grasos útiles para derivar los ésteres de sorbitán incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la presente. Los ésteres de sorbitán adecuados incluyen, pero no se limitan a, la serie Span™ (disponible en Uniqema), que incluye Span 20 (monolaurato de sorbitán), 40 (monopalmitato de sorbitán), 60 (monoestearato de sorbitán), 65 (tristearato de sorbitán), 80 (monooleato de sorbitán) y 85 (trioleato de sorbitán). Otros ésteres de sorbitán adecuados son los enumerados en R. C. Rowe y P. J. Shesky, *Handbook of pharmaceutical excipients*, (2006), 5.^a ed.

20 [0488] Como se usa en la presente, el término "éster de sorbitán polietoxilado" se refiere a un compuesto, o mezcla del mismo, derivado de la etoxilación de un éster de sorbitán. La porción de polioxietileno del compuesto puede estar entre el éster graso y la fracción de sorbitán. Como se usa en la presente, el término "éster de sorbitán" se refiere a un compuesto, o mezcla de compuestos, derivado de la esterificación de sorbitol y por lo menos un ácido graso. Los ácidos grasos útiles para derivar los ésteres de sorbitán polietoxilados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la presente. En algunas realizaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 80 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 40 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 unidades de oxietileno. Los ésteres de sorbitán polietoxilados adecuados incluyen, pero no se limitan a, la serie Tween™ (disponible en Uniqema), que incluye Tween 20 (monolaurato de sorbitán POE(20)), 21 (monolaurato de sorbitán POE(4)), 40 (monopalmitato de sorbitán POE(20)), 55 60 (monoestearato de sorbitán POE(20)), 60K (monoestearato de sorbitán POE(20)), 61 (monoestearato de sorbitán POE(4)), 65 (tristearato de sorbitán POE(20)), 80 (monooleato de sorbitán POE(20)), 80K (monooleato de sorbitán POE(20)), 81 (monooleato de sorbitán POE(5)) y 85 (trioleato de sorbitán POE(20)). Como se usa en la presente, la abreviatura "POE" se refiere a polioxietileno. El número que sigue a la abreviatura POE se refiere al número de unidades de repetición de oxietileno en el compuesto. Otros ésteres de sorbitán polietoxilados adecuados incluyen los ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxetilenados enumerados en R. C. Rowe y P. J. Shesky, *Handbook of pharmaceutical excipients*, (2006), 5.^a ed. En algunas realizaciones, el éster de sorbitán polietoxilado es un polisorbato. En algunas realizaciones, el éster de sorbitán polietoxilado es polisorbato 20.

45 [0489] Como se usa en la presente, el término "ésteres grasos de glicerilo" se refiere a mono-, di- o triglicéridos de ácidos grasos. Los ésteres grasos de glicerilo pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos de ácido sulfónico, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ácidos grasos adecuados para derivar glicéridos de ácidos grasos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la presente. En algunas realizaciones, el éster graso de glicerilo es un monoglicérido de un ácido graso que tiene de 12 a 18 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el éster graso de glicerilo es esteárate de glicerilo.

50 [0490] Como se usa en la presente, el término "triglicéridos" se refiere a un triglicérido de un ácido graso. En algunas realizaciones, el triglicérido es triglicérido de cadena media.

55 [0491] Como se usa en la presente, el término "alquilenglicol" se refiere a un grupo de fórmula -O-alquileno-, en donde el grupo alquileno tiene de 2 a 6, de 2 a 4, o de 2 a 3 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el alquilenglicol es propilenglicol (1,2-propanediol).

60 [0492] Como se usa en la presente, el término "polietilenglicol" se refiere a un polímero que contiene unidades monoméricas de etilenglicol de fórmula -O-CH₂-CH₂- . Los polietilenglicoles adecuados pueden tener un grupo hidroxilo libre en cada extremo de la molécula polimérica, o pueden tener uno o más grupos hidroxilo esterificados con un alquillo inferior, por ejemplo, un grupo metilo. También son adecuados los derivados de polietilenglicoles que tienen grupos carboxi esterificables. Los polietilenglicoles útiles en la presente divulgación pueden ser polímeros de cualquier longitud de cadena o peso molecular, y pueden incluir ramificaciones. En algunas realizaciones, el peso molecular medio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 9000. En algunas realizaciones, el peso molecular medio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas realizaciones,

el peso molecular medio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 900. En algunas realizaciones, el peso molecular medio del polietilenglicol es de aproximadamente 400. Los polietilenglicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, el polietilenglicol-200, el polietilenglicol-300, el polietilenglicol-400, el polietilenglicol-600 y el polietilenglicol900. El número que sigue al guion en el nombre se refiere al peso molecular medio del polímero.

[0493] Como se usa en la presente, "contiene" es equivalente a "comprende".

[0494] Como se usa en la presente, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente", usados indistintamente, se refieren a humanos. En algunas realizaciones, el "sujeto", "individuo" o "paciente" necesita dicho tratamiento.

[0495] En algunas realizaciones, los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o formulaciones farmacéuticas de los mismos, formulaciones tópicas de los mismos, como se describe en la presente se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico en un tejido, sistema, animal, individuo o humano.

[0496] Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) como disminuir la gravedad de la enfermedad; o (3) prevenir la enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predisposto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad. En algunas realizaciones, tratar se refiere a inhibir o mejorar la enfermedad. En algunas realizaciones, tratar es prevenir la enfermedad.

[0497] En algunas realizaciones, los componentes están presentes exactamente en los intervalos especificados (por ejemplo, no está presente el término "aproximadamente"). En algunas realizaciones, "aproximadamente" significa más o menos el 10% del valor.

EJEMPLOS

[0498] La materia objeto reivindicada actualmente se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósito ilustrativos y no se pretende que limiten en modo alguno la materia reivindicada actualmente. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos, que pueden cambiarse o modificarse para proporcionar esencialmente los mismos resultados.

[0499] Todos los análisis estadísticos de los experimentos *in vitro* se realizaron con el software GraphPad prism (versión 7) usando la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba U de Mann-Whitney. La expresión génica se analizó con el software de análisis genómico Partek Flow y el software Subio Platform v1.22.5266 usando la prueba t de Welch. Los intervalos de confianza se determinaron al 95%. P<0,05 se consideró "significativo" (*), p<0,01 "altamente significativo" (**). Las vías KEGG se asignaron a genes expresados diferencialmente mediante DAVID v6.8 (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery).

Ejemplo 1. Ensayo de quinasa JAK *in vitro*

[0500] Los inhibidores de JAK1 que pueden usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con citoquinas se prueban para la actividad inhibidora de dianas JAK de acuerdo con el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de JAK1 humana (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) y JAK3 (a.a. 781-1124) con una etiqueta His N-terminal se expresan usando baculovirus en células de insecto y se purifican. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 se evaluó midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó mediante fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). Las IC₅₀ de los compuestos se miden para cada quinasa en las reacciones de 40 µl que contienen la enzima, ATP y 500 nM de péptido en tampón Tris 50 mM (pH 7,8) con 100 mM de NaCl, 5 mM de DTT y 0,1 mg/ml (0,01%) de BSA. Para las mediciones de IC₅₀ de 1 mM, la concentración de ATP en las reacciones es de 1 mM. Las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se detienen con 20 µl de EDTA 45 mM, 300 nM de SA-APC, 6 nM de Eu-Py20 en tampón de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión con el anticuerpo marcado con europio tiene lugar durante 40 minutos y la señal HTRF se midió en un lector de placas Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). En este ensayo se probaron los compuestos de la Tabla 1 y se demostró que tenían los valores de IC₅₀ de la Tabla 1.

Ejemplo 2: Experimento farmacodinámico cutáneo *ex vivo* sobre la combinación de un inhibidor de JAK y un

análogo de la vitamina D3.

Materiales y métodos

5 [0501] El ensayo farmacodinámico descrito en la presente divulgación implica un paradigma similar para provocar respuestas de Th1, Th2 y Th17 que el usado para provocar una respuesta de TH17 publicado por Susan H. Smith, et al., Development of a Topical Treatment for Psoriasis Targeting ROR γ : From Bench to Skin. PlosOne. Publicado: Febrero de 2016. Este paradigma se usó para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos activos en formulaciones tópicas para enfermedades dermatológicas (es decir, psoriasis, vitíligo y alopecia).

10 [0502] La piel humana sana recién extirpada de una cirugía de reducción cosmética puede dermatomizarse a un grosor aproximado de $750 \pm 100\mu\text{m}$ usando un dermatomo Integra®. A continuación, la piel dermatomizada se secciona adicionalmente en biopsias de 7 mm para la dosificación basolateral o tópica, teniendo cuidado de evitar las áreas de grosor variable o estriación. Las biopsias se colocan en insertos Transwell® de membrana permeable de 6,5 mm para dosificación basolateral o tópica. La piel humana se coloca en insertos Transwell®, lado apical del estrato córneo, con un pequeño volumen de colágeno entre el tejido dérmico basal y la membrana permeable. En la FIG. 4 se muestra una representación esquemática de un inserto Transwell®. Se realizó un experimento a escala real con 8 donantes de piel individuales, n=4 para la dosificación basolateral; o 2 donantes de piel individuales para la dosificación tópica. De acuerdo con el Método A para la dosificación basolateral o el Método B para la dosificación tópica quedó utilizarse un donante por combinación del inhibidor de JAK y el análogo de la vitamina D3 a las concentraciones deseadas.

Método A (dosificación basolateral)

25 [0503]

- (i) Se emplean insertos permeables Transwell® (n=4 por tratamiento), con un área superficial media de aproximadamente $0,33 \text{ cm}^2$ y un volumen de 0,5 ml.
- (ii) La piel preparada como se describe en la presente se coloca en los insertos Transwell®, lado apical del estrato córneo, con un pequeño volumen de colágeno entre el tejido dérmico basal y la membrana permeable.
- (iii) Las cámaras basales se llenan con 0,5 ml de medio de cultivo y el fármaco (el inhibidor de JAK y/o el análogo de la vitamina D3) se añade al medio a la concentración final designada para pretratar en una incubadora humidificada durante toda la noche a 37°C (aprox. 16 horas).
- (iv) Al día siguiente, se aspiró al vacío el contenido de las cámaras basales de cada inserto y se sustituyó por 0,5 ml de medio de Cornificación precalentado (aprox. 37°C) que contenía el compuesto de ensayo y cóctel de estimulación recién preparado.
- (v) Los cultivos pueden almacenarse en una incubadora humidificada a una temperatura de 37°C.
- (vi) Los explantes de tejido pueden recogerse a las 24 horas de la estimulación. La mitad del tejido se coloca en RNALater para analizar la producción de citoquinas mediante RT-qPCR.
- (vii) Homogeneización de tejidos: los tubos de tejido se colocaron en el homogeneizador Omni y se hicieron funcionar a 3 ciclos durante 30 segundos a 5 m/s con un tiempo de permanencia de 10 segundos. La homogeneización se repitió 4 veces para un total de 12 ciclos con 1 minuto y 30 segundos en hielo entre cada serie para enfriar la muestra. Despues de la última serie, los tubos de tejido se enfriaron en hielo durante la misma duración.
- (viii) Se realizó RT-PCR en las muestras por duplicado en el programa estándar de RT-qPCR Quant 6 de Applied Biosystems con un umbral de 40 ciclos, utilizando GAPDH como gen constitutivo.

50 [0504] Las concentraciones adecuadas para el inhibidor de JAK y el análogo de vitamina D3 pueden determinarse sobre la base de la IC₅₀ de los compuestos. Por ejemplo, el inhibidor de JAK, ruxolitinib, tiene una IC₅₀ de 50 nM para inhibir la producción de IL-22 estimulada por IL-23 en células T humanas y una IC₅₀ de 281 nM en un ensayo de fosforilación de STAT3 inducida por TPO en sangre total humana (Fridman, et al., J Invest Dermatol, septiembre de 2011;131(9):1838-44 (PMID: 21677670); y Fridman, et al., J Immunol, 1 de mayo de 2010;184(9):5298-307 (PMID: 20363976). De manera similar, el tacalcitol, el calcipotriol y el maxacalcitol disminuyeron la proliferación de líneas celulares de queratinocitos de manera dependiente de la concentración con IC₅₀ de aproximadamente 10-100nM (Takahasi, et al., J Dermatol Sci, febrero de 2003;31(1):21-8 (PMID: 12615360)). Para el inhibidor de JAK (por ejemplo, ruxolitinib, delgocitinib, etc.) y el análogo de la vitamina D3 (por ejemplo, tacalcitol, calcipotriol y maxacalcitol) pueden usarse concentraciones menores (hasta 0) y mayores que las concentraciones de IC₅₀.

Método B (dosificación tópica)

60 [0505]

- (i) Se emplean insertos permeables Transwell® (n=4 por tratamiento), con un área superficial media de aproximadamente $0,33 \text{ cm}^2$ y un volumen de 0,5 ml.
- (ii) La piel preparada como se describe en la presente se coloca en los insertos Transwell®, lado del estrato córneo

basolateral, con un pequeño volumen de colágeno entre el tejido dérmico basal y la membrana permeable.

(iii) Las cámaras basales se llenan con 0,5 ml de medio de cultivo. Se aplica el fármaco (el inhibidor de JAK y/o el análogo de la vitamina D3) por vía tópica en la cara apical de la piel dermatomada (~18 μ l/cm²) para pretratar durante 16 o 24 h, en una incubadora humidificada durante la noche a 37°C.

(iv) Al día siguiente, se aspiró al vacío el contenido de las cámaras basales de cada inserto. El medio se sustituyó por 0,5 ml de medio de cornificación precalentado (aprox. 37°C) que contenía cóctel de estimulación recién preparado.

(v) Los cultivos pueden conservarse en una incubadora humidificada a una temperatura de 37°C.

(vi) Los explantes de tejido pueden recogerse a las 24 horas de la estimulación. La mitad del tejido se coloca en RNALater para analizar la producción de citoquinas mediante RT-qPCR.

(vii) Homogeneización de tejidos: los tubos de tejido se colocaron en el homogeneizador Omni y se hicieron funcionar a 3 ciclos durante 30 segundos a 5 m/s con un tiempo de permanencia de 10 segundos. La homogeneización se repitió 4 veces para un total de 12 ciclos con 1 minuto y 30 segundos en hielo entre cada serie para enfriar la muestra. Después de la última serie, los tubos de tejido se enfriaron en hielo durante el mismo tiempo.

(viii) La RT-PCR se realizó en las muestras por duplicado en el programa estándar de RT-qPCR Quant 6 de Applied Biosystems con un umbral de 40 ciclos, usando GAPDH como gen constitutivo.

Ruxolitinib y calcipotriol - dosificación basolateral (Método A)

[0506] Los experimentos se llevaron a cabo como se ha descrito anteriormente en la sección Materiales y Métodos (Método A) del Ejemplo 2 para fosfato de ruxolitinib y calcipotriol. En las Tablas 2 y 3 se muestra una lista de las condiciones de tratamiento para los donantes 2 y 3 con estimulación para Th1 o Th17 con adición de fosfato de ruxolitinib (calculado respecto a la base libre) y/o calcipotriol, respectivamente.

Tabla 2

Donante 2			
	Calcipotriol (nM)	Ruxolitinib (nM)	Estimulación
a	0	0	No
b	0	0	Th1
c	2250	0	Th1
d	750	0	Th1
e	250	0	Th1
f	83.3	0	Th1
g	27.8	0	Th1
h	0	500	Th1
i	0	166.7	Th1
j	0	55.6	Th1
k	0	18.5	Th1
l	2250	500	Th1
m	2250	18.5	Th1
n	750	166.7	Th1
o	750	55.6	Th1
p	250	166.7	Th1
q	250	55.6	Th1
r	83.3	166.7	Th1
s	83.3	55.6	Th1
t	27.8	500	Th1

Tabla 3

Donante 3			
	Calcipotriol (nM)	Ruxolitinib (nM)	Estimulación
5	a 0	0	No
10	b 0	0	Th17
15	c 2250	0	Th17
20	d 750	0	Th17
25	e 250	0	Th17
30	f 83.3	0	Th17
35	g 27.8	0	Th17
40	h 0	500	Th17
45	i 0	166.7	Th17
50	j 0	55.6	Th17
55	k 0	18.5	Th17
60	l 2250	500	Th17
65	m 2250	18.5	Th17
	n 750	166.7	Th17
	o 750	55.6	Th17
	p 250	166.7	Th17
	g 250	55.6	Th17
	r 83.3	166.7	Th17
	s 83.3	55.6	Th17
	t 27.8	500	Th17

Nota: Después de solubilizar cada uno de los compuestos de prueba en DMSO al 100% a 1000X, los stocks se almacenaron a -20°C.

[0507] Se cuantificaron los niveles de biomarcadores como IL-22, CXCL10 y MMP12 con respecto a los compuestos de prueba y las combinaciones de los mismos y se calcularon los factores de cambio en la expresión génica en comparación con el control no tratado. Inesperada y sorprendentemente, las combinaciones de calcipotriol y ruxolitinib mostraron efectos sinérgicos en la disminución de los niveles de IL-22, CXCL10 y MMP12, como se muestra en las FIG. 1-3. Por ejemplo, las combinaciones probadas disminuyeron significativamente el nivel de IL-22 y tal efecto de disminución es estadísticamente significativo. Las combinaciones probadas también disminuyeron efectivamente el nivel de CXCL10 y tal efecto de disminución es estadísticamente significativo. Las combinaciones probadas disminuyeron efectivamente el nivel de MMP12 y tal efecto de disminución es estadísticamente significativo. Estos resultados son inesperados y sorprendentes por varias razones. Una de ellas es que se sabe que la principal fuente de vitamina D en los humanos es la síntesis cutánea en presencia de luz solar y, hasta la fecha, la eficacia antiinflamatoria de los inhibidores de JAK en enfermedades cutáneas no se ha asociado a la localización geográfica o a la exposición a la luz solar. Otra razón es que se piensa que la eficacia clínica de los análogos de la vitamina D3 se debe principalmente a su capacidad para normalizar la hiperproliferación de los queratinocitos y la modulación de la diferenciación epidérmica, y estos mecanismos son independientes de las citoquinas inflamatorias que utilizan la vía JAK. Véase, Hu et al. "Reciprocal role of vitamin D receptor on β-catenin regulated keratinocyte proliferation and differentiation" J Steroid Biochem Mol Biol. octubre de 2014; 144 Pt A:237-41, PMID: 24239508. Además, un estudio reciente sobre la psoriasis muestra que las biopsias de piel de pacientes con psoriasis tratados con calcipotriol tópico demuestran una disminución significativa de las células T CD8(+) IL-17(+), pero no hubo cambios en la frecuencia de células IL-22(+) o IFN-γ(+) en las lesiones de psoriasis. Véase Dyring-Andersen et al. "The Vitamin D Analogue Calcipotriol Reduces the Frequency of CD8+ IL-17+ T Cells in Psoriasis Lesions. Scand J Immunol" julio de 2015;82(1):84-91, PMID: 25904071. Por lo tanto, es inesperado y sorprendente encontrar el efecto sinérgico entre calcipotriol y ruxolitinib en la disminución de los niveles de IL-22, CXCL10 y MMP12.

[0508] Además, también se cuantificaron los niveles de otros marcadores génicos con respecto a los compuestos de prueba (ruxolitinib y calcipotriol) y combinaciones de los mismos. Se calcularon los factores de cambio absolutos

en la expresión génica con respecto al control no tratado. La FIG. 6A-6B muestra que las combinaciones de calcipotriol y ruxolitinib provocaron factores de cambio absolutos de >2 o >4 en ciertos genes en comparación con el control no tratado (el blanco indica un factor de cambio absoluto <2, el gris indica un factor de cambio absoluto >2 y el negro indica un factor de cambio absoluto >4). De los genes con el mayor factor de cambio absoluto, los genes de la función de barrera (filagrina/FLG y Loricina/LOR) están implicados en muchas enfermedades dermatológicas; IL-31 y TSLP están implicados en el picor, frecuente en muchas enfermedades dermatológicas, y CAMP y DefB4 son péptidos antimicrobianos implicados en enfermedades cutáneas con alteraciones de la barrera (que pueden aumentar las infecciones).

10 Ruxolitinib y maxacalcitol - dosificación basolateral (Método A)

[0509] Los experimentos se llevaron a cabo como se ha descrito anteriormente en la sección Materiales y Métodos (**Método A**) del Ejemplo 2 para fosfato de ruxolitinib y maxacalcitol. En las Tablas 4 y 5 se muestra una lista de las condiciones de tratamiento para los donantes 2 y 3 con estimulación para Th1 o Th17 con adición de fosfato de ruxolitinib (calculado respecto a la base libre) y/o **maxacalcitol**, respectivamente.

20 **Tabla 4**

	Ruxolitinib (nM)	Maxacalcitol (nM)	Estimulación
a	0	0	No
b	0	0	Th1
c	18.519	0	Th1
d	6.173	0	Th1
e	0	0	Th1
f	0	0	Th1
g	0	540	Th1
h	0	0	Th1
i	18.519	0	Th1
j	18.519	0	Th1
k	18.519	240	Th1
l	18.519	0	Th1
m	6.173	0	Th1
n	6.173	0	Th1
o	6.173	240	Th1
p	6.173	0	Th1

25 **Tabla 5**

	Ruxolitinib (nM)	Maxacalcitol (nM)	Estimulación
a	0	0	No
b	0	0	Th17
c	18.519	0	Th17
d	6.173	0	Th17
e	0	0	Th17
f	0	0	Th17
g	0	540	Th17
h	0	0	Th17
i	18.519	0	Th17
j	18.519	0	Th17

(continuación)

	Ruxolitinib (nM)	Maxacalcitol (nM)	Estimulación
k	18.519	240	Th17
l	18.519	0	Th17
m	6.173	0	Th17
n	6.173	0	Th17
o	6.173	240	Th17
p	6.173	0	Th17

Nota: Después de solubilizar cada uno de los compuestos de prueba en DMSO al 100% a 1000X, los stocks se almacenaron a -20°C.

[0510] Se cuantificaron los niveles de biomarcadores como IL-22 y CXCL10 con respecto a los compuestos de prueba y las combinaciones de los mismos, y se calcularon los factores de cambio de la expresión génica con respecto al control no tratado. Inesperada y sorprendentemente, las combinaciones de maxacalcitol y ruxolitinib mostraron efectos sinérgicos en la disminución de los niveles de IL-22 y CXCL10, como se muestra en la FIG. 7A-7B.

Ruxolitinib y calcipotriol - dosificación tópica (Método B)

[0511] Se prepararon soluciones acuosas de fosfato de ruxolitinib y calcipotriol, solas y en combinación (véase la Tabla 6), usando fosfato de ruxolitinib y calcipotriol de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- (i) Se añadió inicialmente BHT al Transcutol P en un Duran ámbar y se agitó a 500 RPM hasta que fue visualmente homogénea.
- (ii) La solución del Paso (i) se añadió al resto de los excipientes de fase polar en un Duran ámbar y se agitó mediante barra agitadora magnética a 500 RPM hasta que fue visualmente homogénea.
- (iii) Se añadió fosfato de ruxolitinib a la fase polar del Paso (ii) y se agitó durante 5 min a 500 RPM, en este paso el fosfato de ruxolitinib no se disuelve por completo.
- (iv) La suspensión del Paso (iii) se ajustó al pH 6.5 - 7.0 con Trolamina, y durante este paso se disolvió el fosfato de ruxolitinib.
- (v) A la fase polar del Paso (iv) se añadió monohidrato de calcipotriol y se agitó a 500 RPM a 65°C durante 1 hora, luego a temperatura ambiente de laboratorio durante toda la noche, para disolver.
- (vi) Cantidad suficiente con agua al 100%.

Tabla 6

Componente	Vehículo	Ruxolitinib 1,5% en peso + Calcipotriol 0,005% (en peso)	Ruxolitinib 0,75% en peso + Calcipotriol 0,005% (en peso)	Calcipotriol 0,005% (en peso)	Ruxolitinib 1,5% (en peso)	Ruxolitinib 0,75% (en peso)
Fosfato de ruxolitinib	-	1.982	0.99	-	1.982	0.99
Calcipotriol monohidrato	-	0.0052	0.0052	0.0052	-	-
Agua	57.00	55.00	56.00	57.00	55.00	56.00
Transcutol P	27.50	27.50	27.50	27.50	27.50	27.50
PEG 400	6.50	6.50	6.50	6.50	6.50	6.50
Fenoxietanol	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
BHA	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Polioxil 35 aceite de ricino	5.30	5.30	5.30	5.30	5.30	5.30
Ácido fosfórico-Trolamina	A pH 6,5-7,0	A pH 6,5-7,0	A pH 6,5-7,0	A pH 6,5-7,0	A pH 6,5-7,0	A pH 6,5-7,0
2ª adición de agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0512] Las soluciones acuosas mostradas en la Tabla 6 se probaron como se ha descrito anteriormente en la sección Materiales y Métodos (**Método B**) del Ejemplo 2 para fosfato de ruxolitinib y calcipotriol. En las Tablas 7 y 8 se muestra una lista de las condiciones de tratamiento para los donantes 1 y 2 con estimulación para Th1 o Th17 con adición de fosfato de ruxolitinib (calculado respecto a la base libre) y/o calcipotriol, respectivamente.

5

Tabla 7

Donante 1				
	Ruxolitinib (en peso/)	Calcipotriol (en peso/)	Estimulación	Tiempo de pretratamiento
a	0	0	No	16 horas
b	0	0	Th1	16 horas
c	1.5%	0	Th1	16 horas
d	0.75%	0	Th1	16 horas
e	0	0.005%	Th1	16 horas
f	0	0.005%	Th1	16 horas
g	1.5%	0.005%	Th1	16 horas
h	0.75%	0.005%	Th1	16 horas
i	0	0	No	24 horas
j	0	0	Th1	24 horas
k	1.5%	0	Th1	24 horas
l	0.75%	0	Th1	24 horas
m	0	0.005%	Th1	24 horas
n	0	0.005%	Th1	24 horas
o	1.5%	0.005%	Th1	24 horas
p	0.75%	0.005%	Th1	24 horas

Tabla 8

Donante 2				
	Ruxolitinib (en peso/)	Calcipotriol (en peso/)	Estimulación	Tiempo de pretratamiento
a	0	0	No	16 horas
b	0	0	Th17	16 horas
c	1.5%	0	Th17	16 horas
d	0.75%	0	Th17	16 horas
e	0	0.005%	Th17	16 horas
f	0	0.005%	Th17	16 horas
g	1.5%	0.005%	Th17	16 horas
h	0.75%	0.005%	Th17	16 horas
i	0	0	No	24 horas
j	0	0	Th17	24 horas
k	1.5%	0	Th17	24 horas
l	0.75%	0	Th17	24 horas
m	0	0.005%	Th17	24 horas
n	0	0.005%	Th17	24 horas

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(continuación)

Donante 2				
	Ruxolitinib (en peso/)	Calcipotriol (en peso/)	Estimulación	Tiempo de pretratamiento
o	1.5%	0.005%	Th17	24 horas
p	0.75%	0.005%	Th17	24 horas

[0513] Se cuantificaron los niveles de biomarcadores como S100a12, Defb4, Serpinb4, MMP12, IL-22 y CXCL10 con respecto a los compuestos de prueba y combinaciones de los mismos, y se calcularon los factores de cambio de la expresión génica con respecto al control no tratado (**FIG. 8A-8C** y **FIG. 9A-9C**). Inesperada y sorprendentemente, el calcipotriol y el ruxolitinib combinados en una solución de base acuosa aplicada tópicamente mostraron efectos sinérgicos en la disminución de los niveles de S100a12, Defb4, Serpinb4 y MMP12, como se muestra en la **FIG. 8A-8C** y la **FIG. 9A**. S100a12 es un marcador significativo de la actividad de la enfermedad psoriásica (Wilsmann-Theis, D, et al., J Eur Acad Dermatol Venereol, 30(7):1165-70 (2016); doi: 10.1111/jdv.13269). Defb4 codifica la beta-defensina humana 2(hBD2), un péptido antimicrobiano que desempeña una función esencial en los procesos inflamatorios de la piel y es importante en la patogénesis de la psoriasis (Johansen C, et al., J Invest Derm, 136(8):1608-1616 (2016); doi: 10.1016/j.jid.2016.04.012). Serpinb4 contribuye a la inflamación en pacientes con enfermedades cutáneas crónicas, incluyendo la dermatitis atópica (Sivaprasad, U, et al., J Invest Derm 135(1):160-169 (2015); DOI:10.1038/jid.2014.353). Estos resultados son inesperados y sorprendentes por varias razones. Una razón es que es comúnmente conocido en la técnica que la principal fuente de vitamina D en los humanos es la síntesis cutánea en presencia de luz solar y, hasta la fecha, la eficacia antiinflamatoria de los inhibidores de JAK en enfermedades de la piel no se ha asociado a la localización geográfica o la exposición a la luz solar. Otra razón es que se cree que la eficacia clínica de los análogos de la vitamina D3 se debe principalmente a su capacidad para normalizar la hiperproliferación de los queratinocitos y la modulación de la diferenciación epidérmica, y estos mecanismos son independientes de las citoquinas inflamatorias que utilizan la vía JAK. Por lo tanto, es inesperado y sorprendente encontrar el efecto sinérgico entre calcipotriol y ruxolitinib en la disminución de los niveles de S100a12, Defb4, Serpinb4 y MMP12. El calcipotriol y el ruxolitinib combinados en una solución acuosa de aplicación tópica también disminuyeron la expresión génica de IL-22 y CXCL10 (**FIG. 9B-9C**); sin embargo, el alto nivel de ruxolitinib en las soluciones acuosas (0,75% y 1,5%) también tuvo un fuerte efecto sobre la expresión génica, lo que dificulta la evaluación de la sinergia en la aplicación tópica, aunque en la aplicación basolateral (Método A) dicha sinergia se observa a concentraciones más bajas.

Ejemplo 3: Métodos para la preparación de cremas de ruxolitinib y para la preparación de cremas combinadas de ruxolitinib y calcipotriol.

[0514] En la presente se describen métodos para la preparación de cremas de ruxolitinib (Formulaciones Nº1, Nº2, Nº4 y Nº5) que contienen un 1,5% en peso de ruxolitinib respecto a la base libre y preparaciones de cremas combinadas de ruxolitinib y calcipotriol (Formulaciones Nº3 y Nº6) que contienen un 1,5% en peso de ruxolitinib respecto a la base libre y 50 microgramos/g de calcipotriol.

[0515] Para las preparaciones de cremas combinadas de ruxolitinib y calcipotriol, el ruxolitinib se incorporó en la fase acuosa, y el calcipotriol se disolvió primero en triglicéridos de cadena media, y luego se añadió a la emulsión de aceite en agua. Los detalles de los pasos de preparación son los siguientes:

- Preparación de una solución de 1 mg/g de calcipotriol en triglicéridos de cadena media. El calcipotriol se disolvió en triglicéridos de cadena media a 1 mg/g mediante calentamiento a aproximadamente 60°C. Cuando el calcipotriol se hubo disuelto por completo, se detuvo el calentamiento. La solución madre resultante se cubrió con papel de aluminio para evitar la luz.
- Preparación de una fase acuosa. Se mezclaron agua purificada, EDTA disódico, PEG de bajo peso molecular y fosfato de ruxolitinib entre sí de acuerdo con sus respectivos porcentajes en peso como se describe en la Tabla 10 y la mezcla resultante se calentó a de aproximadamente 55°C a aproximadamente 60°C mientras se agitaba para disolver el EDTA disódico y el ruxolitinib para formar una fase acuosa.
- Preparación de una fase de parabeno. Al propilenglicol se añadieron metilparabeno y propilparabeno de acuerdo con sus respectivos porcentajes en peso descritos en la Tabla 10 para formar una mezcla. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 55°C a aproximadamente 60°C mientras se agitaba para disolver el metilparabeno y el propilparabeno y formar una fase de parabeno.
- Preparación de la fase de goma xantana. La goma xantana se mezcló con propilenglicol de acuerdo con los porcentajes en peso respectivos descritos en la Tabla 10 y la mezcla resultante se calentó a de aproximadamente 55°C a aproximadamente 60°C para formar una fase de goma xantana en forma de dispersión.
- Preparación de la fase oleosa. Se mezclaron vaselina blanca, aceite mineral ligero, estearato de glicerol SE, alcohol cetílico, alcohol estearílico, dimeticona, triglicéridos de cadena media y polisorbato 20 de acuerdo con los porcentajes en peso respectivos descritos en la Tabla 10, y la mezcla resultante se calentó a de aproximadamente

65°C a aproximadamente 68°C mientras se agitaba hasta que todos los excipientes se fundieron para formar una fase oleosa.

6. La fase acuosa se calentó a de aproximadamente 65°C a aproximadamente 68°C, mientras se agitaba a aproximadamente 600 - 800 rpm.

5 7. A la fase acuosa calentada se transfirió la fase de parabeno de acuerdo con el porcentaje descrito en la Tabla 10 y la mezcla resultante se agitó bien y se mantuvo a de aproximadamente 65°C a aproximadamente 68°C, con la velocidad de agitación mantenida a aproximadamente 600-800 rpm.

10 8. A la mezcla de la fase acuosa y la fase de parabeno se transfirió la fase de goma xantana de acuerdo con el porcentaje descrito en la Tabla 10 y la mezcla resultante se agitó bien y se mantuvo a de aproximadamente 65°C a aproximadamente 68°C con la velocidad de agitación mantenida a aproximadamente 600-800 rpm.

15 9. Preparación de la emulsión de aceite en agua. A la mezcla de la fase acuosa, la fase de parabeno y la fase de goma xantana se transfirió la fase oleosa de acuerdo con el porcentaje descrito en la Tabla 10. La mezcla resultante se agitó bien y se mantuvo a de aproximadamente 65°C a aproximadamente 68°C con la velocidad de agitación mantenida a aproximadamente 600 - 800 rpm para formar una emulsión de aceite en agua.

10. La emulsión de aceite en agua se enfrió a de aproximadamente 38°C a aproximadamente 40°C.

15 11. A la emulsión de aceite en agua enfriada se le añadió fenoxyetanol de acuerdo con el porcentaje descrito en la Tabla 10. La temperatura de la mezcla resultante se mantuvo a de aproximadamente 38°C a aproximadamente 40°C, y la velocidad de agitación se mantuvo a aproximadamente 600-800 rpm.

20 [0516] Para las cremas combinadas de ruxolitinib y calcipotriol (formulaciones Nº 3 y Nº 6), a la emulsión de aceite en agua se le añadieron solución de calcipotriol en triglicéridos de cadena media y aceite mineral ligero de acuerdo con los porcentajes respectivos descritos en la Tabla 10. La mezcla resultante se mantuvo a de aproximadamente 38°C a aproximadamente 40°C con una velocidad de agitación mantenida a aproximadamente 600 y 800 rpm. Para las cremas sólo de ruxolitinib (Formulación Nº 1, Nº 2, Nº 4 y Nº 5), se añadieron triglicéridos de cadena media y aceite mineral ligero a la emulsión de aceite en agua de acuerdo con los porcentajes respectivos descritos en la Tabla 10. La mezcla resultante se mantuvo a de aproximadamente 38°C a aproximadamente 40°C con una velocidad de agitación mantenida a aproximadamente 600 - 800 rpm. Después de enfriar las mezclas resultantes y detener la agitación, se formaron y recogieron las cremas (Formulaciones Nº 1 a Nº 6).

30 [0517] La Tabla 9 enumera los porcentajes en peso de las diferentes fases de las Formulaciones de crema Nº1 a Nº6. La Tabla 10 enumera los porcentajes en peso de fosfato de ruxolitinib, calcipotriol y excipientes en las Formulaciones de crema Nº 1 a Nº 6.

35 **Tabla 9.** Porcentajes en peso de diferentes fases de las cremas de ruxolitinib (Formulaciones Nº1, Nº2, Nº4 y Nº5), y cremas de combinación de ruxolitinib y calcipotriol (Formulaciones Nº3 y Nº6). Obsérvese que el fosfato de ruxolitinib estaba en una cantidad de un 1,98% en peso para las Formulaciones Nº1 a Nº 6, lo que corresponde a 1,5% en peso de ruxolitinib respecto a la base libre. El calcipotriol estaba en una cantidad de un 0,005% en peso o 50 microgramos/g para las Formulaciones Nº3 y Nº6. Las formulaciones Nº1, Nº2, Nº4 y Nº5 no contienen calcipotriol.

40	Ingrediente	Función	Nº1 (% en peso)	Nº2 (% en peso)	Nº3 (% en peso)	Nº4 (% en peso)	Nº5 (% en peso)	Nº6 (% en peso)
Fase Acuosa								
45	Agua purificada		55.42	53.42	55.42	55.42	53.42	55.42
	EDTA disódico	Agente quelante	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
50	PEG300	Solvente	7	7	7	0	0	0
	PEG400	Solvente	0	0	0	7	7	7
55	Fosfato de ruxolitinib	Activo	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98
Fase de Parabeno								
60	Propilenglicol	Solvente	1.5	3.5	1.5	1.5	3.5	1.5
	Metilparabeno	Conservante antimicrobiano	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	Propilparabeno	Conservante antimicrobiano	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05

(continuación)

		<u>Fase de Goma Xantana</u>						
5	Propilenglicol	Solvente	5	5	5	5	5	5
10	Goma xantana	Agente estabilizador	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
		<u>Fase Oleosa</u>						
15	Vaselina blanca	Agente oclusivo	7	7	7	7	7	7
20	Aceite mineral ligero	Emoliente	2	2	2	2	2	2
25	Estearato de glicerol SE	Emulsionante	3	3	3	3	3	3
30	Alcohol cetílico	Agente endurecedor	3	3	3	3	3	3
35	Alcohol estearílico	Agente endurecedor	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75
40	Dimeticona	Emoliente; Protector de la piel	1	1	1	1	1	1
45	Triglicéridos de cadena media	Emoliente	2	2	2	2	2	2
50	Polisorbato 20	Emulsionante	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
<u>Añadido a la emulsión de aceite en agua a una temperatura más baja (38- 40°C)</u>								
55	Fenoxietanol	Conservante antimicrobiano	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
60	Calcipotriol en triglicéridos de cadena media (1 mg/g)	Activo	0	0	5	0	0	5
65	Triglicéridos de cadena media	Emoliente	5	5	0	5	5	0
	Aceite mineral ligero	Emoliente	2	2	2	2	2	2

Tabla 10. Porcentajes en peso de fosfato de ruxolitinib, calcipotriol y excipientes para las Formulaciones Nº1 a Nº6.

Ingrediente	Nº1	Nº2	Nº3	Nº4	Nº5	Nº6
	(% en peso)					
Fosfato de ruxolitinib	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98
Calcipotriol	0	0	0.005	0	0	0.005
Agua purificada	55.42	53.42	55.42	55.42	53.42	55.42
EDTA disódico	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
PEG300	7	7	7	0	0	0
PEG400	0	0	0	7	7	7
Propilenglicol	6.5	8.5	6.5	6.5	8.5	6.5

(continuación)

Ingrediente	Nº1	Nº2	Nº3	Nº4	Nº5	Nº6
	(% en peso)					
Metilparabeno	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Propilparabeno	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Goma xantana	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Vaselina blanca	7	7	7	7	7	7
Aceite mineral ligero	4	4	4	4	4	4
Estearato de glicerol SE	3	3	3	3	3	3
Alcohol cetílico	3	3	3	3	3	3
Alcohol estearílico	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75
Dimeticona	1	1	1	1	1	1
Triglicéridos de cadena media	7.0	7.0	6.995	7.0	7.0	6.995
Polisorbato 20	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
Fenoxietanol	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[0518] Las formas en crema de las Formulaciones Nº1 a Nº6 son las que se muestran en la FIG. 5. Las Formulaciones en crema Nº1 a Nº3 contenían un 7,0% en peso de PEG 300; mientras que las Formulaciones en crema Nº4 a Nº6 contenían un 7,0% en peso de PEG400. El contenido de propilenglicol en las Formulaciones en crema Nº1, Nº3, Nº4 y Nº6 era del 6,5% en peso, mientras que el contenido de propilenglicol en las Formulaciones en crema Nº2 y Nº5 era del 8,5% en peso. El contenido de ruxolitinib era del 1,5% en peso respecto a la base libre en todas las Formulaciones en crema Nº1 a Nº6. Las Formulaciones Nº 3 y Nº 6 son cremas combinadas de ruxolitinib y calcipotriol que contienen tanto ruxolitinib (1,5% en peso respecto a la base libre) como calcipotriol (0,005% en peso).

[0519] Se preparó una formulación adicional (Formulación Nº7) que contenía un 1,1% en peso de ruxolitinib respecto a la base libre y 0,0005 p/p de calcipotriol.

[0520] Para las preparaciones de cremas combinadas de ruxolitinib y calcipotriol, el ruxolitinib se incorporó en la fase acuosa, y el calcipotriol se disolvió en la fase oleosa líquida tras calentarse, los excipientes sólidos de la fase oleosa se calentaron hasta fundirse, y luego la fase acuosa, la fase oleosa líquida y los excipientes de la fase oleosa sólida fundidos se combinaron y homogeneizaron para producir una formulación, que luego se enfrió. A la formulación enfriada, se añadió el conservante antimicrobiano y la formulación resultante se agitó hasta que fue visualmente homogénea, de la que se ajustó el pH si fue necesario y a la que se añadió agua para completar el volumen según fuera necesario. Los detalles de los pasos de preparación son los siguientes:

- 45 (i) El EDTA se añadió inicialmente al agua en un Duran ámbar y se agitó a 500 RPM hasta que fue visualmente homogénea.
- (ii) El BHA se añadió inicialmente al Transcutol P en un Duran ámbar y se agitó a 500 RPM hasta que fue visualmente homogénea.
- 50 (iii) Las soluciones de los Pasos (i) y (ii) se añadieron al resto de los excipientes de fase acuosa (glicerol) en un Duran ámbar y se agitaron mediante barra agitadora magnética a 500 RPM hasta que fueron visualmente homogéneas.
- (iv) A la fase acuosa del Paso (iii) se le añadió fosfato de ruxolitinib y se agitó durante 5 minutos a 500 RPM, en este paso el fosfato de ruxolitinib no se disuelve completamente.
- 55 (v) La suspensión del Paso (iv) se ajustó a pH 6.0 - 7.0 con trolamina, y durante este paso se disolvió el fosfato de ruxolitinib.
- (vi) En un Duran ámbar separado, al alcohol oleílico y al aceite de almendras dulces se añadió BHT y se puso a agitar a 250 RPM hasta que fue visualmente homogéneo.
- 60 (vii) A los excipientes restantes de la fase oleosa líquida (polisorbato 80 y aceite mineral ligero) se añadió La solución del paso (vi) y se agitó durante 3-5 minutos a 500 RPM hasta que fue visualmente homogénea.
- (viii) A la fase oleosa líquida del Paso (vii) se añadió calcipotriol y se agitó a 500 RPM a 65°C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente de laboratorio durante toda la noche, para disolverlo.
- (ix) Despues de la disolución del calcipotriol en el paso (viii), se dispersó el poloxámero 407 en la solución del paso (viii) agitando a 500 RPM.
- 65 (x) Los excipientes sólidos en fase oleosa se pesaron en un Duran ámbar separado y se colocaron en un baño de

agua a 70°C hasta que se fundieron. La fase acuosa del paso (v), la fase oleosa líquida del paso (ix) y el cabezal homogeneizador (silverson, orificio cuadrado, pantalla de alto cizallamiento) también se colocaron en el baño de agua durante 3 minutos.

(xi) Se combinaron las fases y se homogeneizaron durante 2 minutos a 10.000 RPM.

(xii) La formulación del Paso (xi) se agitó usando una paleta de anclaje IKA a 100 RPM hasta que la formulación se hubo enfriado a la temperatura ambiente del laboratorio.

(xiii) A la formulación del paso (xii) se añadió fenoxietanol y se agitó manualmente hasta que fue visualmente homogénea.

(xiv) Se comprobó el pH de la formulación, se ajustó si era necesario, se completó el volumen con agua y se agitó además manualmente hasta que fue visualmente homogénea.

[0521] La Tabla 11 enumera los porcentajes en peso para la Formulación Nº7.

Tabla 11. Composición de la formulación de crema Nº 7. Obsérvese que el fosfato de ruxolitinib estaba en una cantidad del 1,464% en peso, lo que corresponde al 1,1% en peso de ruxolitinib respecto a la base libre. El calcipotriol estaba en una cantidad del 0,005% en peso.

Excipiente	% en peso	Funcionalidad
Fase acuosa		
Agua purificada	32.021	Solvente
Edetato disódico (EDTA)	0.050	Agente quelante
Butilhidroxianisol (BHA)	0.020	Antioxidante
Transcutol P	16.090	Solvente/Solubilizante
Glicerol	8.045	Humectante
Fosfato de Ruxolitinib	1,464 (1,1% respecto a la base libre)	API
Trolamina ¹	a pH 6,0 - 7,0	Agente tampón
Fase oleosa		
Butilhidroxitolueno (BHT)	0.500	Antioxidante
Alcohol oleílico	5.000	Agente emulsionante
Aceite de almendras dulces	2.000	Emoliente
Polisorbato 80	2.011	Surfactante
Aceite mineral ligero	10.000	Emoliente, solvente
Calcipotriol Monohidrato	0.0052	API
Poloxámero 407	1.000	Surfactante/Estabilizador
Alcohol cetosterílico	12.000	Agente endurecedor, mejorador de la consistencia
Cetomacrogol 1000	1.962	Emulsionante/Surfactante
Arlacel 165 (estearato de glicerilo (y) estearato de PEG-100)	2.538	Emulsionante
Añadido después del enfriamiento		
Fenoxietanol	1.000	Conservante
Trolamina	a pH 6,5 - 7,0 ¹	Agente tampón
Ácido fosfórico		Agente tampón
Agua purificada	Q.S al 100%	Solvente
Total	100.000	

¹La trolamina y el ácido fosfórico pueden usarse para ajustar el pH y puede añadirse agua adicional hasta alcanzar el 100% en peso para la Formulación Nº 7.

Ejemplo 4. Cremas combinadas de ruxolitinib y calcipotriol con otras concentraciones de excipientes.

[0522] Las formulaciones en crema se preparan como se describe en el Ejemplo 3 con el fosfato de ruxolitinib presente en una cantidad de aproximadamente el 0,75% en peso respecto a la base libre con ajustes al porcentaje de agua en el Ejemplo 3 según sea necesario.

[0523] Las formulaciones en crema se preparan como se describe en el Ejemplo 3 con propilenglicol de aproximadamente un 6,5% en peso a aproximadamente un 15% en peso (por ejemplo, aproximadamente un 6,5% en peso, aproximadamente un 7% en peso, aproximadamente un 7,5% en peso, aproximadamente un 8% en peso, aproximadamente un 8,5% en peso, aproximadamente un 9% en peso, aproximadamente un 9,5% en peso, aproximadamente un 10% en peso, aproximadamente un 10,5% en peso, aproximadamente un 11% en peso, aproximadamente un 11,5% en peso, aproximadamente un 12% en peso, aproximadamente un 12,5% en peso, aproximadamente un 13% en peso, aproximadamente un 13,5% en peso, aproximadamente un 14% en peso, aproximadamente un 14,5% en peso o aproximadamente un 15% en peso) con ajustes del porcentaje de agua en el Ejemplo 3 según sea necesario.

[0524] Las formulaciones en crema se preparan como se describe en el Ejemplo 3 con varios polietilenglicoles (PEG) de bajo peso molecular como cosolvente, incluyendo PEG200, PEG300, PEG400, o una combinación de los mismos.

[0525] Las formulaciones en crema se preparan como se describe en el Ejemplo 3 con un contenido de metilparabeno comprendido entre el 0 y aproximadamente un 0,1% en peso, y con un contenido de propilparabeno comprendido entre el 0 y aproximadamente un 0,05% en peso (con ajustes del porcentaje de agua en el Ejemplo 3 según sea necesario).

[0526] Las formulaciones de crema se preparan como se describe en el Ejemplo 3 con un contenido de goma xantana de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 0,6% en peso (con ajustes del porcentaje de agua en el Ejemplo 3 según sea necesario).

[0527] Las formulaciones en crema se preparan como se describe en el Ejemplo 3 con hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA) y tocopherol, usados solos o en combinación, añadidos a la fase oleosa (con ajustes del porcentaje de agua en el Ejemplo 3 según sea necesario).

[0528] Las formulaciones en crema se preparan como se describe en el Ejemplo 3 con palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico o ácido cítrico, o una combinación de los mismos, añadidos para mejorar la estabilidad del calcipotriol.

Ejemplo 5. Cremas combinadas de ruxolitinib y calcipotriol en un modelo murino de enfermedad similar a la psoriasis inducida por IL-23.

[0529] Se probó una formulación de crema combinada (Formulación Nº7 del Ejemplo 3) en un modelo murino establecido de enfermedad similar a la psoriasis inducida por IL-23 (Rizzo HL, et al., "IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17A," J Immunol 186:1495-1502 (2011); T.P. Singh, et al., "IL-23- and Imiquimod-induced models of experimental psoriasis in mice," Curr. Protoc. Immunol. e71, (2019); 10.1002/cpim.71), incluyendo la acantosis y la acumulación de células inflamatorias tanto en la epidermis como en la dermis que llevan al engrosamiento local de la piel. Se injectó IL-23 por vía intradérmica en una oreja los días 0, 2, 4 y 7. El vehículo de crema tópica o la Formulación Nº 7 (Ejemplo 3) se aplicaron tópicamente en una oreja de ratones con psoriasis inducida por IL-23. Se aplicó crema (20 ug por aplicación) en una oreja de ratones con psoriasis inducida por IL-23 (Ejemplo 4). La crema (20 ug por aplicación) se aplicó dos veces al día durante 8 días. Se midió la hinchazón de las orejas con calibres de ingeniero. Se midió una disminución estadísticamente significativa del engrosamiento de las orejas ($p < 0,001$) en los ratones tratados con la Formulación Nº 7 en comparación con los ratones tratados con vehículo (FIG. 10).

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea, que comprende:
 - 5 (a) un inhibidor de JAK1/2, que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - 10 y
 - (b) un análogo de la vitamina D3, que es el calcipotriol o el maxacalcitol.
2. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
 - 15 (i) el inhibidor de JAK1/2 es ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el análogo de la vitamina D3 es calcipotriol;
 - o
 - (ii) el inhibidor de JAK1/2 es ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el análogo de la vitamina D3 es maxacalcitol.
3. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde:
 - 20 (i) la formulación comprende de un 0,05% a un 3,0% o de un 0,05% a un 1,5% en peso del ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respecto a la base libre;
 - 25 o
 - (ii) la formulación comprende un 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,05%, 1,1%, 1,15%, 1,2%, 1,25%, 1,3%, 1,35%, 1,4%, 1,45%, 1,5%, 1,55%, 1,6%, 1,65%, 1,7%, 1,75%, 1,8%, 1,85%, 1,9%, 1,95%, 2,0%, 2,5%, o 3,0% en peso de la formulación respecto a la base libre de ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:
 - 35 (i) la formulación comprende de un 0,0001% en peso a un 0,01% en peso del análogo de la vitamina D3 respecto a la base libre;
 - (ii) la formulación comprende de un 0,0001% en peso a un 0,005% en peso del análogo de la vitamina D3 respecto a la base libre;
 - (iii) la formulación comprende de un 0,0001% en peso a un 0,01% en peso o de un 0,0001% en peso a un 0,005% en peso del análogo de la vitamina D3 respecto a la base libre;
 - 40 o
 - (iv) la formulación comprende un 0,005% en peso del análogo de la vitamina D3 respecto a la base libre.
 5. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:
 - 45 (i) la formulación es una crema o una loción;
 - y/o
 - (ii) la formulación es una emulsión de aceite en agua.
 6. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la formulación comprende agua, un componente oleoso y un componente emulsionante o estabilizador, opcionalmente en donde:
 - 50 (i) el agua comprende de un 5% a un 90%, de un 10% a un 80%, de un 10% a un 70%, de un 10% a un 60%, de un 20% a un 70%, de un 20% a un 60%, o de un 20% a un 50% en peso de la formulación farmacéutica;
 - 55 (ii) el componente oleoso comprende de un 5% a un 90%, de un 5% a un 80%, de un 5% a un 70%, de un 5% a un 60%, de un 5% a un 50%, o de un 5% a un 40% en peso de la formulación farmacéutica;
 - (iii) el componente emulsionante o estabilizador comprende de un 1% a un 30% o de un 5% a un 25% en peso de la formulación farmacéutica;
 - 60 y/o
 - (iv) la formulación farmacéutica comprende además un componente solvente para disolver el ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en donde el componente solvente comprende de un 5% a un 20%, de un 2% a un 30%, de un 5% a un 30%, de un 5% a un 25%, de un 5% a un 20%, o de un 10% a un 20% en peso de la formulación farmacéutica.
 7. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la

formulación tiene un pH de 6,0 a 8,0, de 6,5 a 7,5, o de 6,5 a 7,0, opcionalmente en donde el pH de la formulación se ajusta con trolamina.

5 8. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el inhibidor de JAK1/2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib.

9. Un inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad cutánea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar tópicamente a un área afectada del paciente (a) el inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un análogo de la vitamina D3, que es calcipotriol o maxacalcitol.

10 15 10. El inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

- (i) el inhibidor de JAK1/2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es fosfato de ruxolitinib;
- (ii) el inhibidor de JAK1/2 es ruxolitinib, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el análogo de la vitamina D3 es calcipotriol;
- o
- (iii) el inhibidor de JAK1/2 es ruxolitinib, o su sal farmacéuticamente aceptable, y el análogo de la vitamina D3 es maxacalcitol.

25 11. El inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en donde:

- 30 (i) la enfermedad cutánea es una enfermedad cutánea autoinmune o inflamatoria;
- y/o
- (ii) la enfermedad cutánea:

- 35 (a) es una enfermedad cutánea asociada a Th1 o Th17;
- (b) está mediada por la interleucina 22 (IL-22), la quimiocina 10 con motivo C-X-C (CXCL10), la metalopéptidasa de matriz 12 (MMP12), o una combinación de las mismas;
- (c) está mediada por Defb4, S100a12 o Serpinb4;
- o
- (d) está mediada por filagrina/FLG, Loricina/LOR, IL-31, TSLP, CAMP, CCL17, CCL22, DefB4a, interferón-gamma, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-33, IL-4, o TNFSF18; y/o

- (iii) la enfermedad cutánea:
 - 45 (a) se selecciona entre psoriasis, dermatitis atópica, alopecia, vitíligo, síndrome de Reiter, pítilasis rubra pilaris, epidermolisis bullosa simple, queratodermia palmoplantar, paquioniquia congénita, esteatocistoma múltiple, liquen plano cutáneo, linfoma cutáneo de células T, hidradenitis supurativa, dermatitis de contacto e ictiosis;
 - o
 - (b) es rosácea, artritis psoriásica, fibrosis dérmica, morfea, nevos de Spitz, dermatofitosis o acné vulgar.

50 12. El inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde hay un efecto sinérgico entre el inhibidor de JAK1/2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el análogo de la vitamina D3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 13. El inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde:

- 60 (i) (a) el inhibidor de JAK1/2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de la vitamina D3 se administran por lo menos una vez al día;
- o
- (ii) (a) el inhibidor de JAK1/2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de la vitamina D3 se administran por lo menos dos veces al día.

14. El inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en donde:

- 5 (i) (a) el inhibidor de JAK1/2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de la vitamina D3 se administran simultáneamente;
 o
 (ii) (a) el inhibidor de JAK1/2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de la vitamina D3 se administran secuencialmente.

10 15. El inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-14, en donde (a) el inhibidor de JAK1/2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de la vitamina D3 se administran como formulaciones separadas.

15 16. El inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-13 o 14(i), en donde (a) el inhibidor de JAK1/2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el análogo de vitamina D3 se administran en una única formulación, opcionalmente en donde:

- 20 (i) el inhibidor de JAK1/2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el análogo de la vitamina D3 se administran cada uno en una formulación tópica;
 (ii) el inhibidor de JAK1/2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el análogo de la vitamina D3 se administran en una única formulación tópica;
 o
 (iii) cada formulación tópica es una pomada, una crema o una loción.

25 17. El inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 16(ii), en donde la formulación tópica única es una pomada, una crema o una loción, opcionalmente en donde:

- 30 (i) la formulación tópica única es una crema o una loción;
 o
 (ii) la formulación tópica única es una formulación en crema.

35 18. El inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la formulación tópica única tiene un pH de 6,0 a 8,0, de 6,5 a 7,5, o de 6,5 a 7,0.

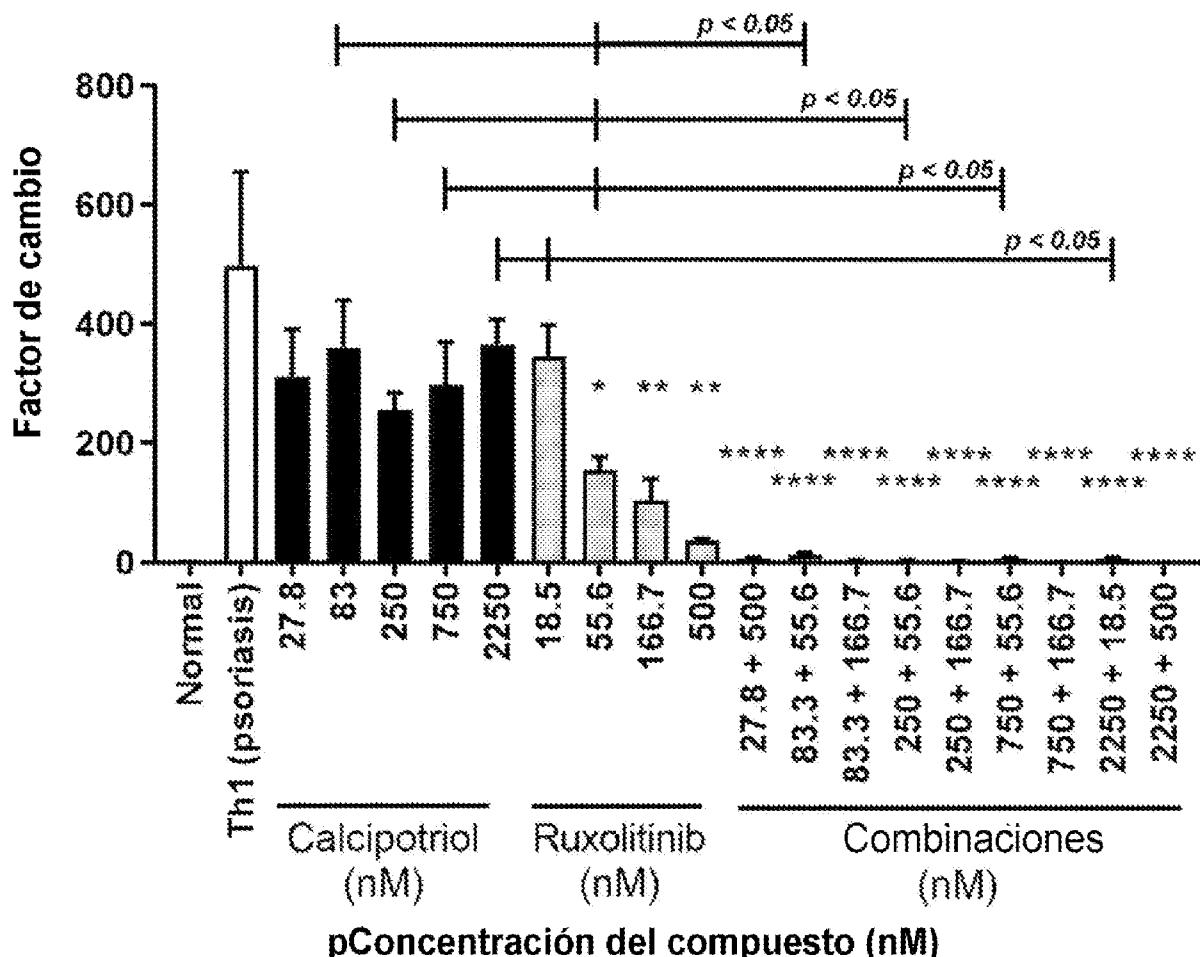
40 19. El inhibidor de JAK1/2 que es ruxolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ruxolitinib, en donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-18, que comprende además administrar un agente terapéutico adicional, opcionalmente en donde el agente terapéutico adicional es un corticosteroide, por ejemplo en donde el corticosteroide es dipropionato de betametasona.

45 50

55

60

65

FIG. 1***IL22***

Concentración del compuesto: concentraciones de ruxolitinib, calcipotriol o una combinación de los mismos;

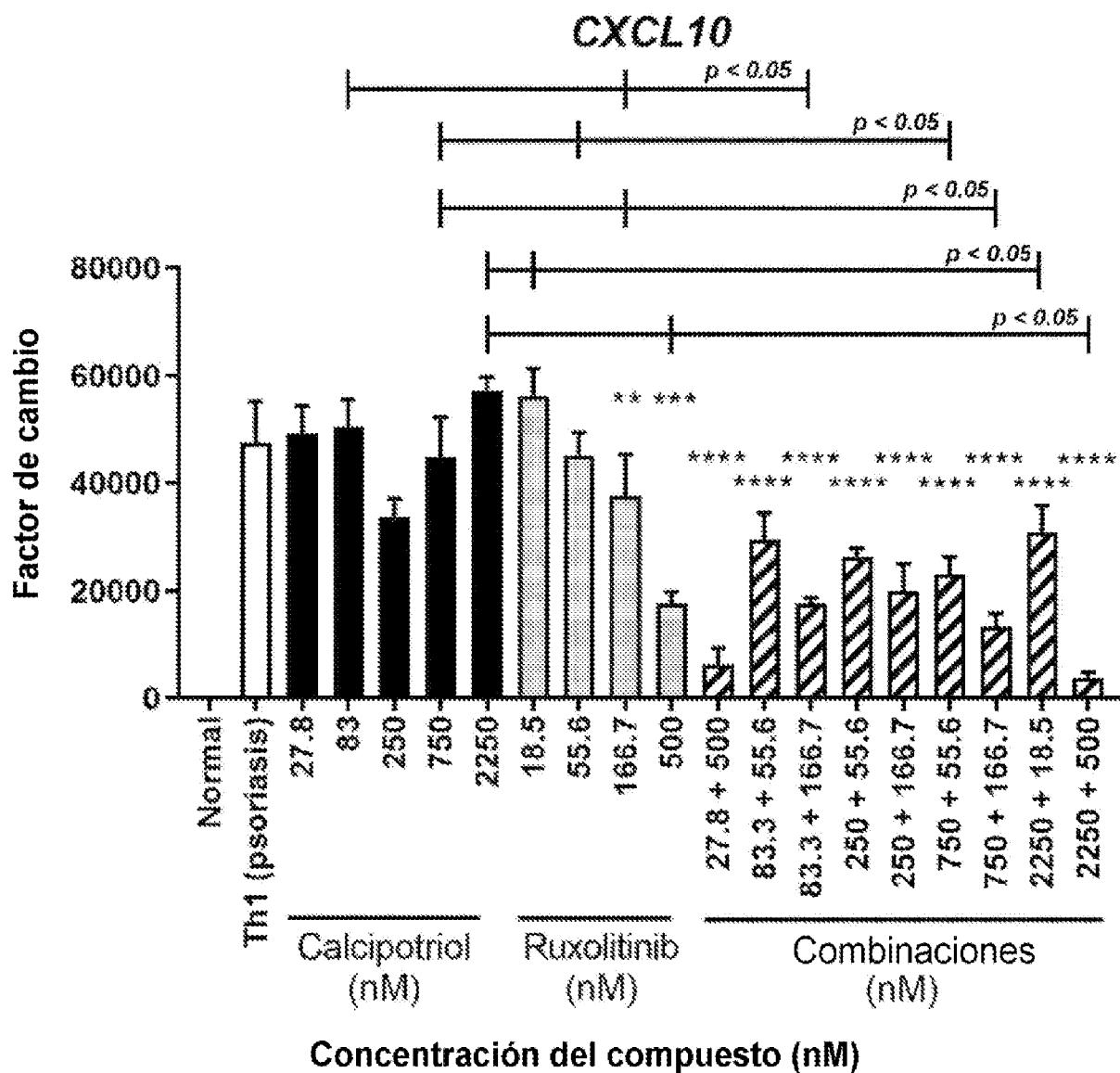
Calcip = Calcipotriol; Rux = Ruxolitinib; Combinaciones = Calcipotriol + Ruxolitinib;

MMP12 = Metaloproteínaasa de matriz 12;

Factor de cambio = aumento de la expresión sobre la piel humana normal (sana) no estimulada;

Media + S.E.M.: *P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001; ****P < 0,0001

FIG. 2



Concentración del compuesto: concentraciones de ruxolitinib, calcipotriol o una combinación de los mismos;

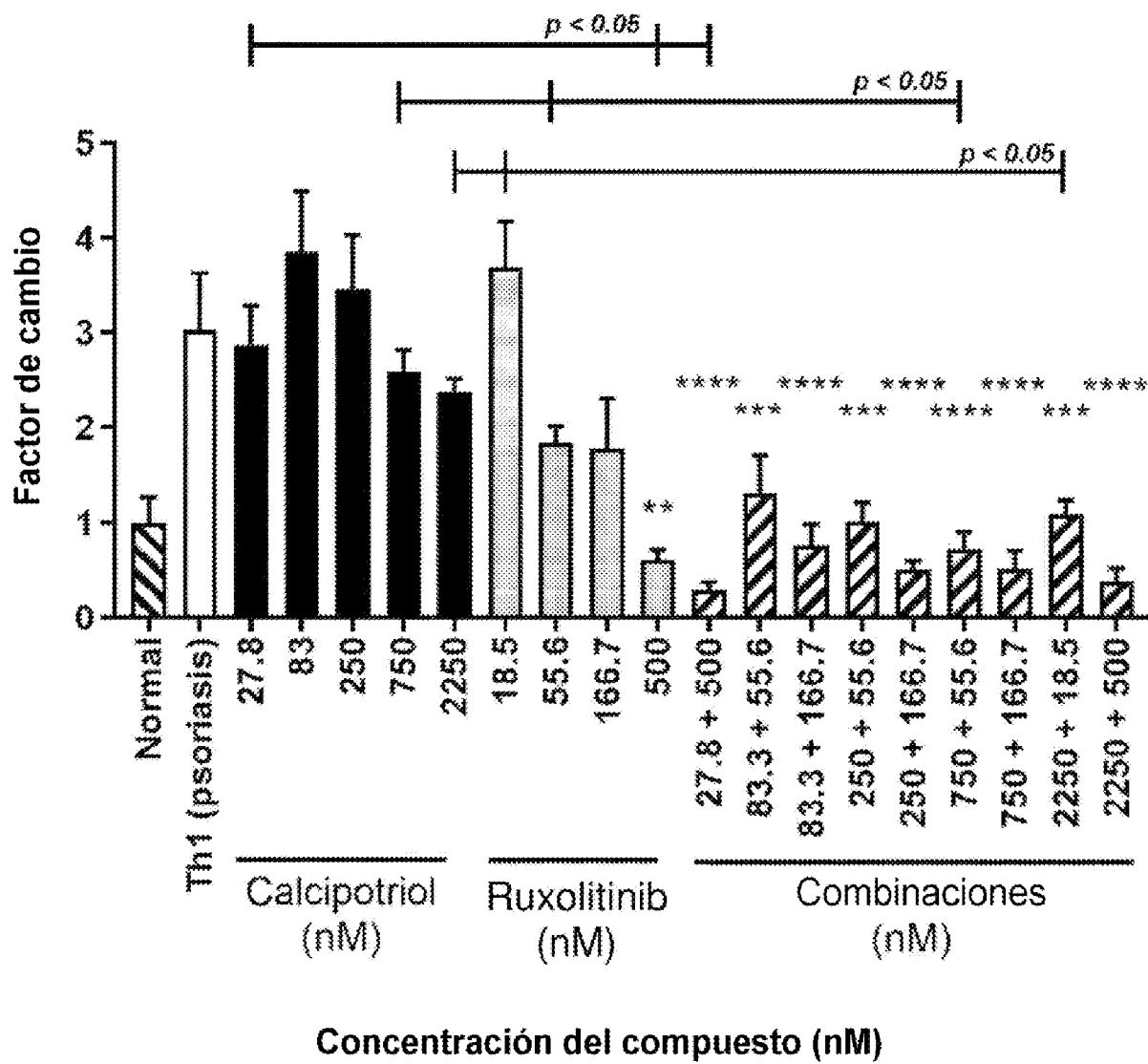
Calcip = Calcipotriol; Rux = Ruxolitinib; Combinaciones = Calcipotriol + Ruxolitinib;

MMP12 = Metaloproteínaasa de matriz 12;

Factor de cambio = aumento de la expresión sobre la piel humana normal (sana) no estimulada;

Media + S.E.M.: *P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001; ****P < 0,0001

FIG. 3

MMP12

Concentración del compuesto: concentraciones de ruxolitinib, calcipotriol o una combinación de los mismos;

Calcip = Calcipotriol; Rux = Ruxolitinib; Combinaciones = Calcipotriol + Ruxolitinib;

MMP12 = Metaloproteínaasa de matriz 12;

Factor de cambio = aumento de la expresión sobre la piel humana normal (sana) no estimulada;

Media + S.E.M.; *P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001; ****P < 0,0001

FIG. 4

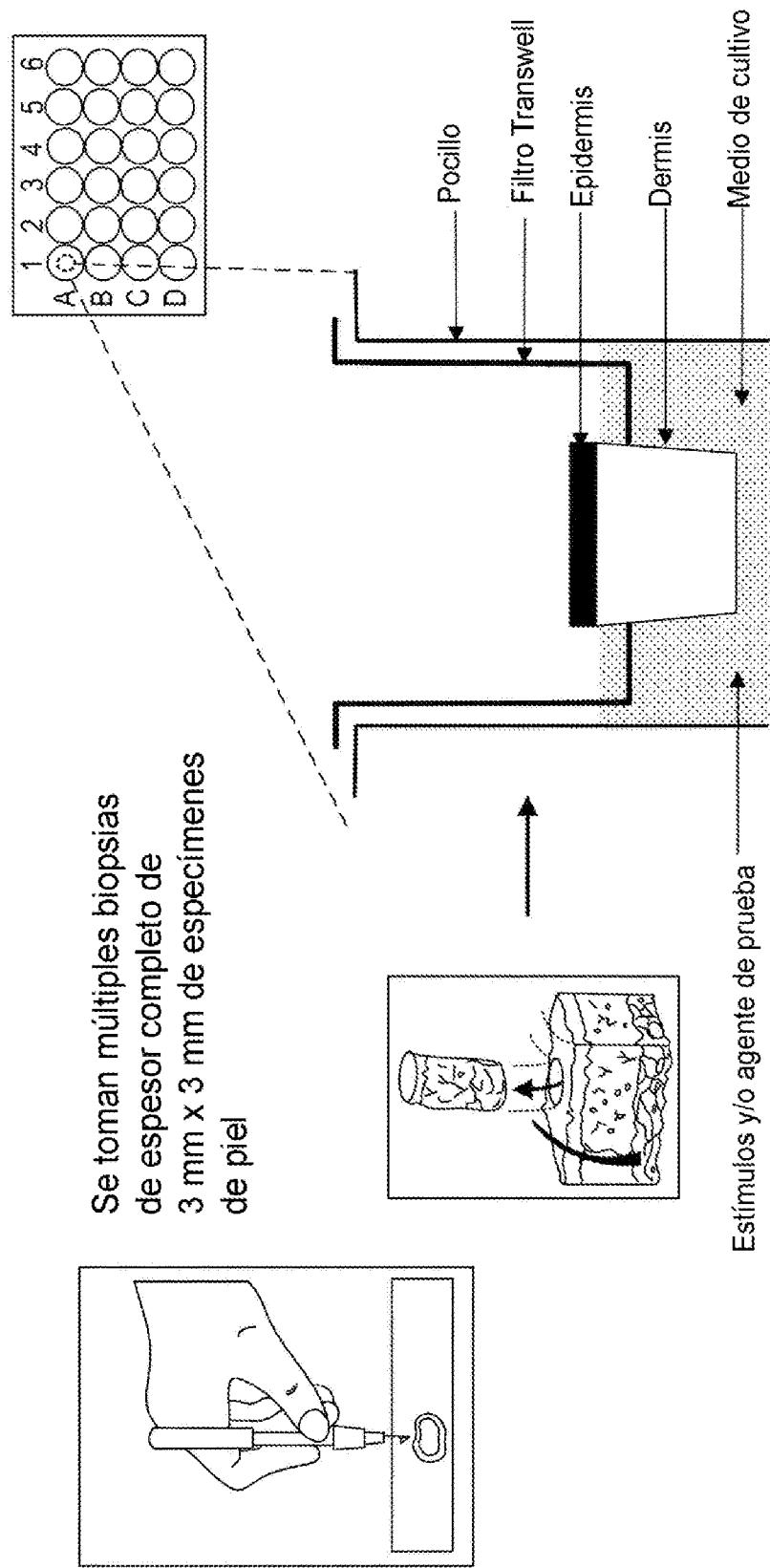


FIG. 5

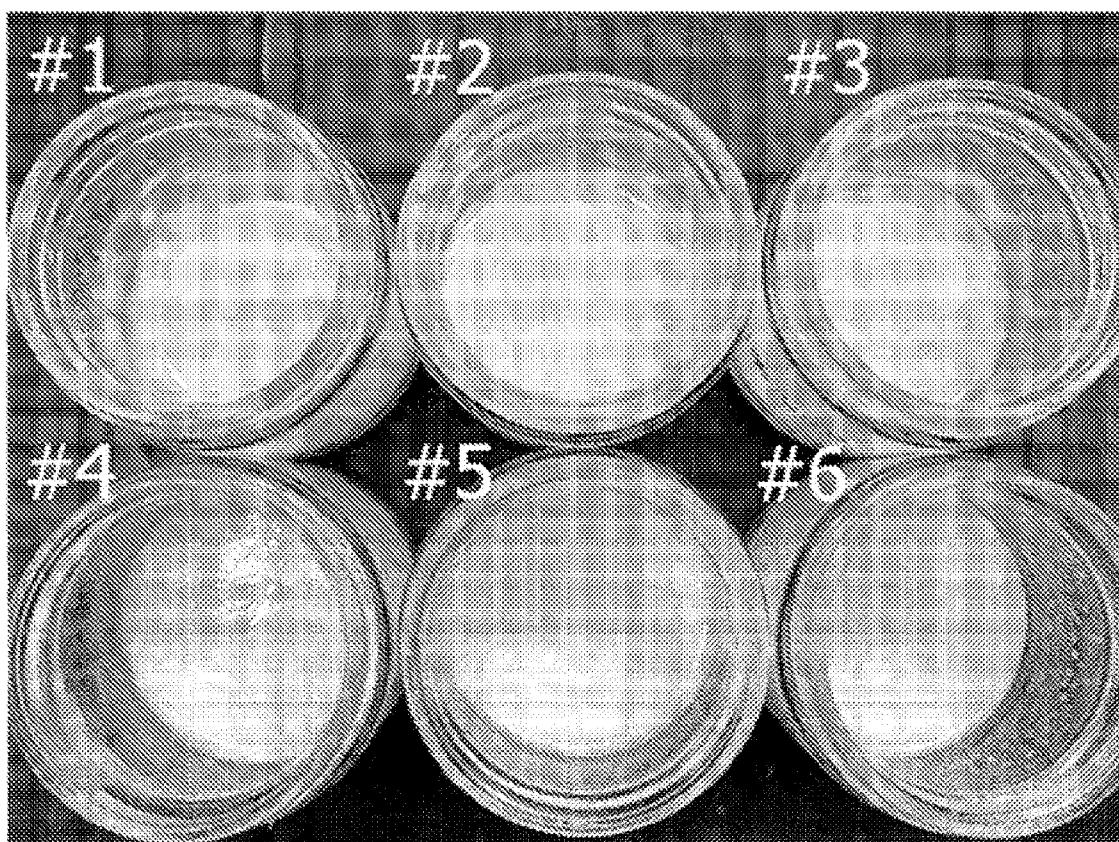


FIG. 6A

Estim, Th1	Grupo de tratamiento		
Gen	Análogo de vitamina D	Inhibidor de JAK	Combinación de JAKi + Vit D
CAMP			
CCL17			
CCL22			
DefB4a			
FLG			
IFNG			
IL17A			
IL22			
IL31			
IL33			
LOR			
MMP12			
S100a12			
SerpinB4			
TNFSF18			
TSLP			

FIG. 6B

Estim, Th17	Grupo de tratamiento		
Gen	Análogo de vitamina D	Inhibidor de JAK	Combinación de JAKi + Vit D
CAMP			
CCL17			
CCL22			
DefB4a			
FLG			
IFNG			
IL17A			
IL17F			
IL22			
IL31			
IL4			
MMP12			
S100a12			
SerpinB4			
TNFSF18			
TSLP			

FIG. 7A

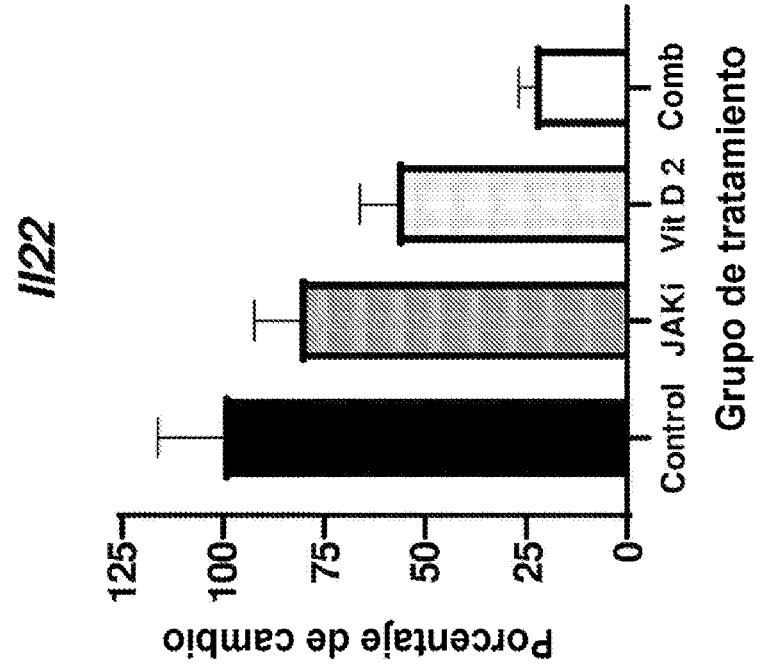


FIG. 7B

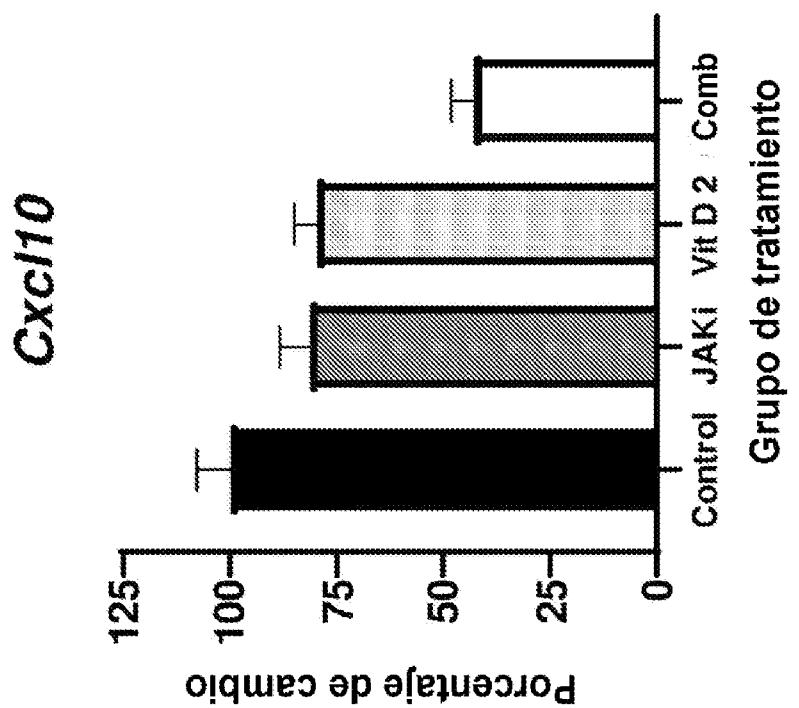


FIG. 8A
S100a12

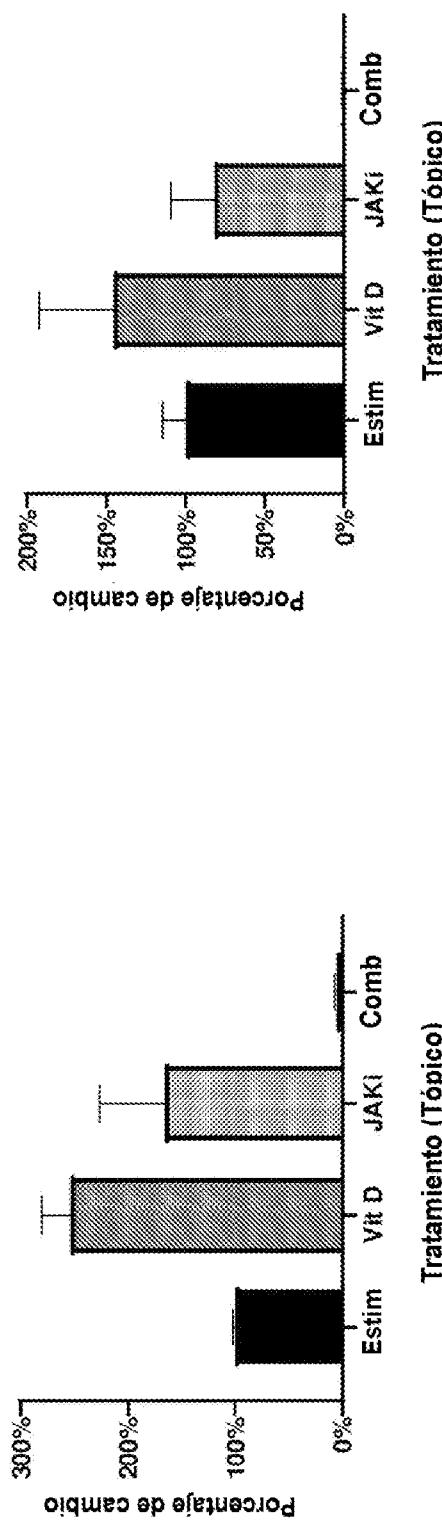


FIG. 8B
Defb4

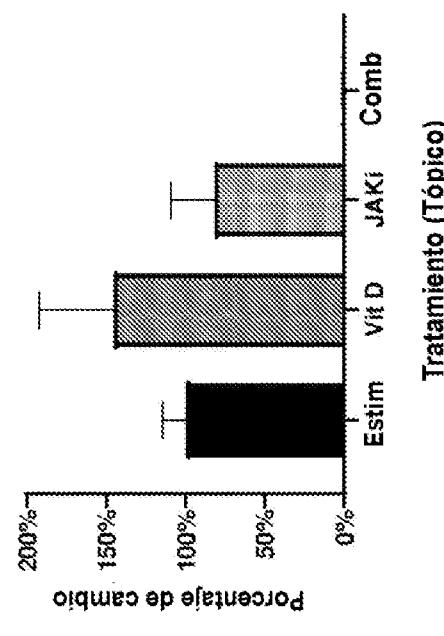


FIG. 8C
Serpina4

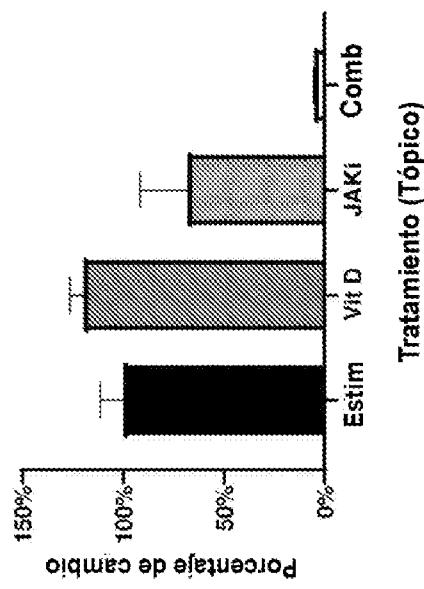


FIG. 9A
Mmp12

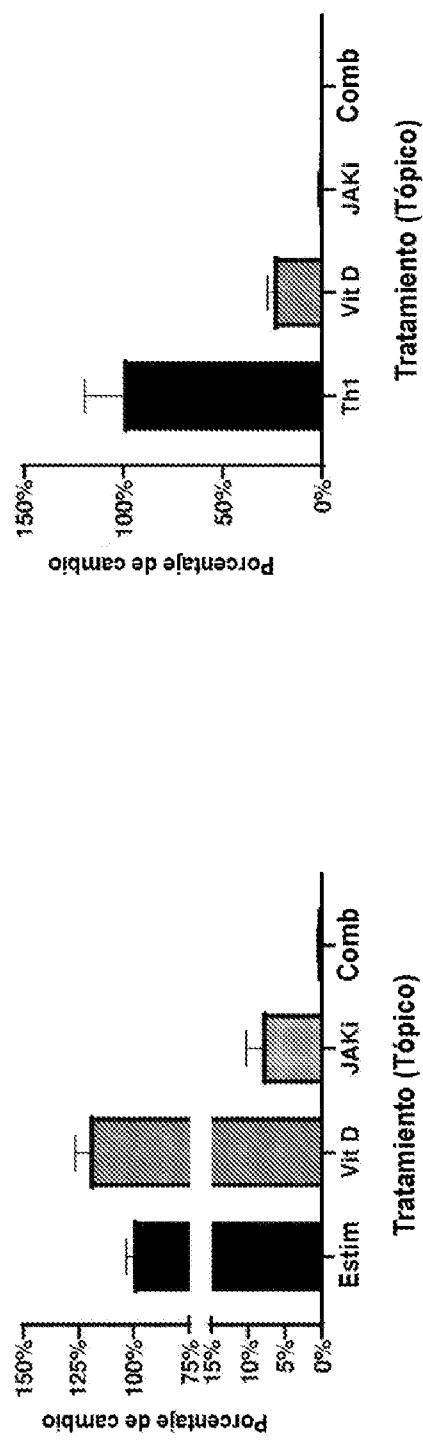


FIG. 9B
Il22

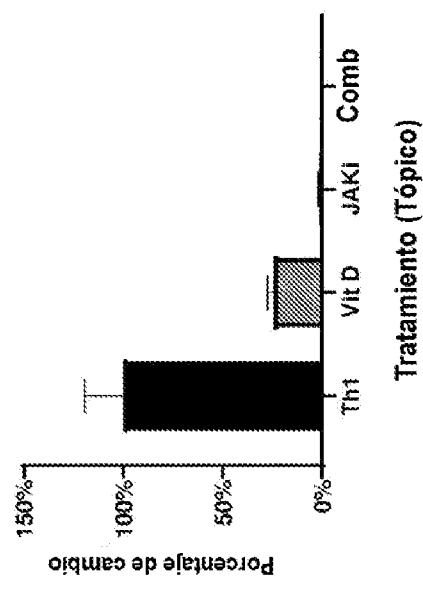


FIG. 9C

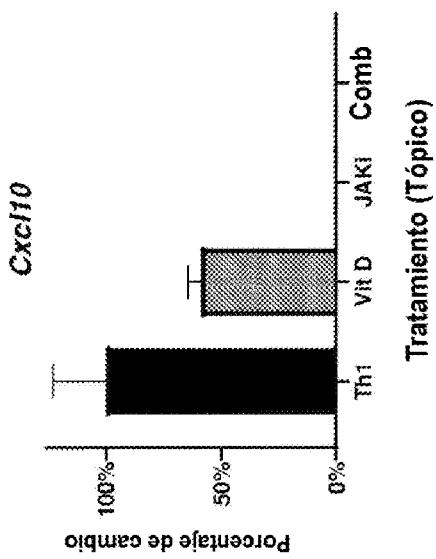


FIG. 10
Engrosamiento de la piel en modelo de LL-23

