

FORMULACIONES TÓPICAS PARA LA PIEL DE UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DE RUXOLITINIB

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de EE. UU. N.º 63/687.224, presentada el 26 de agosto de 2024, y la solicitud
5 provisional de EE. UU. N.º 63/688.052, presentada el 28 de agosto de 2024, cada uno de los cuales se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

Esta invención se refiere a formulaciones tópicas para la piel que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib, con estabilidad mejorada, y su uso en el tratamiento
10 de trastornos de la piel.

ANTECEDENTES

Las proteínas cinasas (PK) regulan diversos procesos biológicos, incluido el crecimiento celular, la supervivencia, la diferenciación, la formación de órganos, la morfogénesis, la neovascularización, la reparación y la regeneración de tejidos, entre otros. Las proteínas
15 cinasas también desempeñan funciones especializadas en una serie de enfermedades humanas, incluido el cáncer. Las citocinas, polipéptidos de bajo peso molecular o glicoproteínas, regulan muchas vías implicadas en la respuesta inflamatoria del hospedador a la sepsis. Las citocinas influyen en la diferenciación, proliferación y activación celular, y pueden modular las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias para permitir que el hospedador
20 reaccione adecuadamente a los patógenos. La señalización de una amplia gama de citocinas involucra a la familia de cinasas Janus (JAK) de proteínas tirosina cinasas y transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Existen cuatro JAK de mamíferos conocidas: JAK1 (cinasa Janus-1), JAK2, JAK3 (también conocida como Janus cinasa, leucocito; JAKL; y L-JAK) y TYK2 (proteína-tirosina cinasa 2).

25 Las respuestas inmunitarias e inflamatorias estimuladas por citocinas contribuyen a la patogénesis de enfermedades: patologías tales como la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) surgen de la supresión del sistema inmunitario, mientras que una respuesta inmunitaria/inflamatoria hiperactiva o inapropiada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, asma, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, miocarditis) y
30 enfermedades tales como esclerodermia y la osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al.*

(2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

Las deficiencias en la expresión de JAK están asociadas con muchos estados patológicos. Por ejemplo, los ratones Jak1^{-/-} son enanitos al nacer, no pueden mamar y mueren perinatalmente (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Los embriones de
 5 ratón Jak2^{-/-} son anémicos y mueren alrededor del día 12,5 postcoito debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva.

Se cree que la vía JAK/STAT, y en particular, las cuatro JAK, desempeñan un papel en la patogenia de respuesta asmática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas del tracto respiratorio inferior. Múltiples citocinas
 10 que envían señales a través de las JAK se han vinculado a enfermedades/afecciones inflamatorias del tracto respiratorio superior, tales como las que afectan la nariz y los senos nasales (por ejemplo, rinitis y sinusitis), ya sean reacciones alérgicas clásicas o no. La vía JAK/STAT también se ha relacionado con enfermedades/afecciones inflamatorias de los ojos y respuestas alérgicas crónicas.

La activación de JAK/STAT en los cánceres puede ocurrir por estimulación de citocinas (por ejemplo, IL-6 o GM-CSF) o por una reducción de los supresores endógenos de la señalización de JAK, tal como SOCS (supresor de la señalización de citocinas) o PIAS (inhibidor proteico de STAT activado) (Boudny, V., y Kovarik, J., *Neoplasia*. 49:349-355, 2002). La
 15 activación de la señalización de STAT, así como otras vías posteriores a las JAK (por ejemplo, Akt), se ha correlacionado con un mal pronóstico en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., et al. *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Los niveles elevados de citocinas circulantes que envían
 20 señales a través de JAK/STAT cumplen una función causal en la caquexia y/o la fatiga crónica. Como tal, la inhibición de JAK puede ser beneficiosa para los pacientes con cáncer por razones que van más allá de la posible actividad antitumoral.

También se concibe que la inhibición de las cinasas JAK puede tener beneficios terapéuticos en pacientes que padecen trastornos inmunes de la piel, como psoriasis y sensibilización cutánea. En la psoriasis vulgar, la forma más común de psoriasis, se ha
 25 aceptado generalmente que los linfocitos T activados son importantes para el mantenimiento de la enfermedad y sus placas psoriásicas asociadas (Gottlieb, AB, et al, *Nat Rev Drug Disc.*, 4: 19-
 30 34). Las placas psoriásicas contienen un infiltrado inmunitario significativo, que incluye

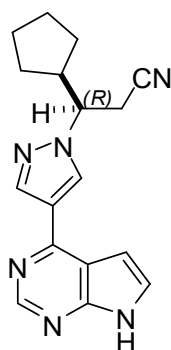
leucocitos y monocitos, así como múltiples capas epidérmicas con mayor proliferación de queratinocitos. Si bien la activación inicial de las células inmunitarias en la psoriasis ocurre por un mecanismo mal definido, se cree que el mantenimiento depende de una serie de citocinas inflamatorias, además de varias quimiocinas y factores de crecimiento (JCI, 113:1664-1675).

- 5 Muchas de estas, incluidas las interleucinas 2, 4, 6, 7, 12, 15, 18 y 23, así como GM-CSF e IFN γ , transmiten señales a través de las cinasas Janus (JAK) (*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74). Por lo tanto, el bloqueo de la transducción de señales a nivel de las cinasas JAK puede resultar en beneficios terapéuticos para pacientes que sufren de psoriasis u otros trastornos inmunitarios de la piel.
- 10 La crema de fosfato de ruxolitinib (1,5 % p/p) (OPZELURA®) está aprobada como formulación tópica para la piel para el tratamiento de la dermatitis atópica y el vitíligo no segmentario. Recientemente se descubrió que pueden formarse cristales de dihidrato de ruxolitinib en lotes de mayor tamaño de crema de ruxolitinib. Por lo tanto, es necesario desarrollar formulaciones mejoradas de crema de ruxolitinib que eviten la aparición de cristales
- 15 de dihidrato de ruxolitinib durante el procesamiento a gran escala. Las formulaciones de la invención están dirigidas a esta necesidad y a otros fines.

COMPENDIO

- Ruxolitinib es un potente inhibidor de JAK1/JAK2. Su nombre químico es (R)-3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo. El ruxolitinib y sus sales
- 20 farmacéuticamente aceptables se describen previamente en la patente de EE. UU. n.º 7.598.257, la patente de EE. UU. n.º 8.722.693 y la patente de EE. UU. n.º 11.905.292, cada una de las cuales se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad. La presente invención describe ruxolitinib y sales farmacéuticamente aceptables de esta adecuadas para la administración tópica y el tratamiento de trastornos de la piel.

4



(ruxolitinib)

En consecuencia, la presente invención proporciona, entre otras cosas, una formulación tópica para la piel, en donde dicha formulación tópica es una emulsión de aceite en agua, que comprende:

aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de una sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib sobre una base libre en peso de la formulación;

un componente acuoso;

un componente oleoso

un componente emulsionante no iónico; y

un ácido farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método para tratar un trastorno cutáneo, que comprende aplicar a una zona de la piel del paciente una formulación tópica para piel descrita en la presente.

La presente invención proporciona también una formulación tópica para la piel descrita en la presente para su uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo en un paciente que lo necesita.

La presente invención proporciona también el uso de una formulación tópica para la piel descrita en la presente para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo en un paciente que lo necesita.

En otras modalidades, la presente invención proporciona un proceso para elaborar las formulaciones tópicas para la piel descritas en la presente divulgación.

Los detalles de una o más modalidades de la invención se establecen en las figuras y la descripción adjuntas que se encuentra a continuación. Otras características, objetos y ventajas

de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada y las figuras y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra una imagen de microscopía que muestra cristales de dihidrato de ruxolitinib en forma de varilla, tal como se observan en la formulación de la crema.

La Figura 2 muestra una imagen de microscopía que muestra el crecimiento de cristales de dihidrato de ruxolitinib en la interfaz de la gota de aceite en la formulación de la crema.

La Figura 3(a) muestra la imagen de microscopía sin procesar para la formulación del Ejemplo 3.

La Figura 3(b) muestra la imagen de microscopía sin procesar de la formulación original sin ácido fosfórico añadido.

La Figura 3(c) muestra la imagen de microscopía de la Figura 3(a) después del análisis de imagen IMAGIC.

La Figura 3(d) muestra la imagen de microscopía de la Figura 3(b) después del análisis de imagen IMAGIC.

La Figura 4(a) muestra un histograma que ilustra la distribución del tamaño de los glóbulos para la formulación del Ejemplo 3.

La Figura 4(b) muestra un histograma que ilustra la distribución del tamaño de los glóbulos para la formulación original sin ácido fosfórico añadido.

La Figura 5 muestra los resultados de un estudio de estabilidad realizado con un analizador de dispersión LUMiSizer® para la formulación del Ejemplo 3 y la formulación original sin ácido fosfórico añadido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El ruxolitinib se puede preparar como se describe en la patente de EE. UU. n.º 7.598.257 y en la patente de EE. UU. n.º 11.905.292, cada una de las cuales se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad. La sal de fosfato, sulfato y maleato de ruxolitinib 1:1 se puede preparar como se describe en la patente de EE. UU. n.º 8.722.693 y en la patente de EE. UU. n.º 11.905.292, cada una de las cuales se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad. Las sales de oxalato, L-tartrato y ácido clorhídrico de ruxolitinib se pueden preparar como se describe en WO 2016063294, que se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad. Las

sales de mesilato, edisilato, napadisilato y acesulfmato de ruxolitinib se pueden preparar como se describe en WO 2023087101, que se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad. Las sales hidrobrómicas y de hidroyodado de ruxolitinib se pueden preparar como se describe en WO2017008772, que se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad.

5 Recientemente se descubrió que pueden formarse cristales de dihidrato de ruxolitinib en lotes de mayor tamaño de crema de ruxolitinib (p. ej. 3200 kg, 900 kg). El dihidrato de ruxolitinib se puede caracterizar como se resume en US 20230399331, que se incorpora aquí en su totalidad. Se ha descubierto inesperadamente que la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable puede eliminar la aparición de cristales de dihidrato de ruxolitinib en las formulaciones
10 tópicas para la piel en comparación con lotes que no contienen dicho ácido.

Sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que las sales farmacéuticamente aceptables de ruxolitinib, como el fosfato de ruxolitinib, pueden disociarse en agua en ruxolitinib base libre y la sal de ruxolitinib (por ejemplo, fosfato de ruxolitinib). La base libre de ruxolitinib puede asociarse a la superficie de las gotas de emulsión más grandes de la
15 formulación, lo que conduce a una mayor asociación en la superficie de las gotas y permite la nucleación heterogénea de cristales en la superficie. Debido a que el dihidrato de ruxolitinib es menos soluble que sales como el fosfato de ruxolitinib (1,57 mg/ml frente a 2,06 mg/ml a pH 3), pueden formarse cristales de dihidrato de ruxolitinib. Sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable reduce la cantidad
20 de base libre de ruxolitinib disponible para su acumulación en la interfaz de la gota de emulsión, al desplazar el equilibrio hacia la molécula de ruxolitinib protonada, eliminando así la aparición de cristales de dihidrato de ruxolitinib en las formulaciones tópicas para la piel.

Se proporciona aquí una formulación tópica para la piel, en donde la formulación tópica es una emulsión de aceite en agua, que comprende:

25 aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de una sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib sobre una base libre en peso de la formulación;

un componente acuoso;

un componente oleoso

un componente emulsionante no iónico; y

30 un ácido farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el ácido fosfórico, el ácido cítrico y el ácido láctico.

En algunas modalidades, el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido fosfórico. En algunas modalidades, el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,5 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el ácido farmacéuticamente aceptable es el ácido fosfórico. En algunas modalidades, el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,15 % a aproximadamente 0,25 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,2 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,1 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,15 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,2 % en peso de la formulación.

En algunas modalidades, el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido cítrico o ácido láctico. En algunas modalidades, el ácido cítrico o ácido láctico está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el ácido cítrico o ácido láctico está presente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el ácido cítrico o ácido láctico está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación.

Las formulaciones tópicas para la piel de la divulgación son adecuadas para su administración a la piel de un ser humano con el fin de tratar enfermedades de la piel.

En algunas modalidades, la formulación es una crema.

En algunas modalidades, la formulación es una crema solubilizada.

En algunas modalidades, el dihidrato de ruxolitinib está ausente en la formulación tópica para la piel. En algunas modalidades, el componente acuoso comprende de aproximadamente

10 % a aproximadamente 30 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el componente acuoso comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el componente acuoso comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 27 % en peso de la formulación.

5 En algunas modalidades, el componente acuoso comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 25 % en peso de la formulación.

 En algunas modalidades, el componente acuoso comprende de aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el componente acuoso comprende de aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el componente acuoso comprende de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el componente acuoso comprende de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % de agua en peso de la formulación. En algunas modalidades, el componente acuoso comprende de aproximadamente 45 % a aproximadamente 55 % de agua en peso de la formulación.

 En algunas modalidades, el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación. En algunas modalidades, el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 4 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación.

 En algunas modalidades, la formulación tópica para la piel comprende (en peso de la formulación):

25 aproximadamente 10% a aproximadamente 30% del componente oleoso;
 aproximadamente 40% a aproximadamente 90% del componente acuoso;
 aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib; y
 aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 % de ácido fosfórico.

30 En algunas modalidades, la formulación tópica para la piel comprende (en peso de la

formulación):

aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % del componente oleoso;
 aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % del componente acuoso;
 aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de la sal farmacéuticamente

5 aceptable de ruxolitinib; y

aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 % de ácido fosfórico.

En algunas modalidades, la formulación tópica para la piel comprende (en peso de la formulación):

aproximadamente 20% a aproximadamente 27% del componente oleoso;
 10 aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % del componente acuoso;
 aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de la sal farmacéuticamente

aceptable de ruxolitinib; y

aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 % de ácido fosfórico.

En algunas modalidades, la formulación tópica para la piel comprende (en peso de la

15 formulación):

aproximadamente 10% a aproximadamente 30% del componente oleoso;
 aproximadamente 40% a aproximadamente 90% del componente acuoso;
 aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de la sal farmacéuticamente

aceptable de ruxolitinib; y

20 aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,15 % de ácido fosfórico.

En algunas modalidades, la formulación tópica para la piel comprende (en peso de la formulación):

aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % del componente oleoso;
 aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % del componente acuoso;
 25 aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de la sal farmacéuticamente

aceptable de ruxolitinib; y

aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,1 % de ácido fosfórico.

En algunas modalidades, la formulación tópica para la piel comprende (en peso de la formulación):

30 aproximadamente 20% a aproximadamente 27% del componente oleoso;

aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % del componente acuoso;

aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib; y

aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,1 % de ácido fosfórico.

5 En cada una de las modalidades anteriores, la formulación comprende aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % de agua en peso de la formulación. En cada una de las modalidades anteriores, el componente acuoso comprende aproximadamente 45 % a aproximadamente 50 % de agua en peso de la formulación. En cada una de las tres modalidades anteriores, la formulación comprende aproximadamente 40 % a aproximadamente 10 60 % de agua en peso de la formulación.

En algunas modalidades, el componente oleoso comprende una o más sustancias que se seleccionan independientemente entre petrolatos, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y aceites de silicona.

15 En algunas modalidades, el componente oleoso comprende una o más sustancias que se seleccionan independientemente entre petrolato blanco, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona 350.

En algunas modalidades, el componente oleoso comprende uno o más petrolatos, uno o más alcoholes grasos, uno o más aceites minerales, uno o más triglicéridos y uno o más aceites de silicona.

20 En algunas modalidades, el componente oleoso comprende petrolato blanco, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona 350.

En algunas modalidades, el componente oleoso comprende, en peso de la formulación:

aproximadamente 3% a aproximadamente 5% de uno o más aceites minerales;

25 aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de uno o más petrolatos;

aproximadamente 4% a aproximadamente 6% de uno o más alcoholes grasos;

aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de uno o más aceites de silicona; y

aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 % de uno o más triglicéridos.

En algunas modalidades, el componente oleoso comprende, en peso de la formulación:

30 aproximadamente 3% a aproximadamente 5% de aceite mineral ligero;

aproximadamente 6 % a aproximadamente 8 % de petrolato blanco;

aproximadamente 4% a aproximadamente 6% de una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico;

aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de dimeticona 350; y

5 aproximadamente 4% a aproximadamente 6% de triglicéridos de cadena media.

En algunas modalidades, el componente oleoso comprende, en peso de la formulación:

aproximadamente 4% de aceite mineral ligero;

aproximadamente 7% de vaselina blanca;

aproximadamente 3% de alcohol cetílico;

10 aproximadamente 1,75 % de alcohol estearílico;

aproximadamente 1% de dimeticona 350; y

aproximadamente 5% de triglicéridos de cadena media.

En algunas modalidades, el componente emulsionante no iónico comprende una o más sustancias que se seleccionan independientemente entre ésteres grasos de glicerilo y ésteres

15 grasos de sorbitán. En algunas modalidades, el componente emulsionante no iónico comprende una o más sustancias que se seleccionan independientemente de estearato de glicerilo (es decir, monoestearato de glicerilo) y polisorbato 20. En algunas modalidades, el componente

emulsionante no iónico comprende uno o más ésteres grasos de glicerilo y uno o más ésteres grasos de sorbitán. En algunas modalidades, el componente emulsionante no iónico comprende

20 estearato de glicerilo y polisorbato 20.

En algunas modalidades, el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 % en peso de la formulación. En

algunas modalidades, el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación. En algunas

25 modalidades, el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 4 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación. En algunas

modalidades, el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 3,5 % de estearato de glicerilo en peso de la

formulación y aproximadamente 1 % a aproximadamente 1,5 % de polisorbato 20 en peso de la

30 formulación. En algunas modalidades, el componente emulsionante no iónico está presente en

una cantidad de aproximadamente 3 % de estearato de glicerilo en peso de la formulación y aproximadamente 1,25 % de polisorbato 20 en peso de la formulación.

En algunas modalidades, el componente oleoso y el componente emulsionante no iónico se combinan en una fase oleosa.

5 En algunas modalidades, el componente acuoso comprende agua y una o más sustancias que se seleccionan independientemente entre parabenos de alquilo C_{1-3} , alquilenglicoles, polialquilenglicoles, polisacáridos y agentes quelantes. En algunas modalidades, el componente acuoso comprende agua, uno o más parabenos de alquilo C_{1-3} , uno o más alquilenglicoles, uno o más polialquilenglicoles, uno o más polisacáridos y uno o más
10 agentes quelantes. En algunas modalidades, el componente acuoso comprende agua y una o más sustancias seleccionadas independientemente de metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, polietilenglicol 200, goma xantana y edetato disódico. En algunas modalidades, el componente acuoso comprende agua, metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, polietilenglicol 200, goma xantana y edetato disódico.

15 En algunas modalidades, el componente acuoso comprende, en peso de la formulación: aproximadamente 40% a aproximadamente 60% agua; aproximadamente 10 a aproximadamente 20% de uno o más alquilenglicoles; aproximadamente 5% a aproximadamente 10% de uno o más polialquilenglicoles; aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,2% de uno o más alquilparabenos C_{1-3} ;
20 aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de uno o más polisacáridos; y aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% de uno o más agentes quelantes.

En algunas modalidades, el componente acuoso comprende, en peso de la formulación: aproximadamente 45% a aproximadamente 50% agua; aproximadamente 13 a aproximadamente 17% de uno o más alquilenglicoles;
25 aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de uno o más polialquilenglicoles; aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,2% de uno o más alquilparabenos C_{1-3} ;
aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de uno o más polisacáridos; y aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,07% de uno o más agentes quelantes.

En algunas modalidades, el componente acuoso comprende, en peso de la formulación:
30 aproximadamente 45% a aproximadamente 50% agua;

aproximadamente 14 a aproximadamente 16% de uno o más alquilenglicoles;
 aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de uno o más polialquilenglicoles;
 aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,2% de uno o más alquilparabenos C₁₋₃;
 aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de uno o más polisacáridos; y
 5 aproximadamente 0,04% a aproximadamente 0,06% de uno o más agentes quelantes.

En algunas modalidades, el componente acuoso comprende, en peso de la formulación:
 aproximadamente 45% a aproximadamente 50% agua;

aproximadamente 13 a aproximadamente 17% de propilenglicol;

aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de polietilenglicol 200;

10 aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% de metilparabeno;

aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% de propilparabeno;

aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de goma xantana;

aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,07% de edetato disódico.

En algunas modalidades, el componente acuoso comprende, en peso de la formulación:

15 aproximadamente 45% a aproximadamente 50% agua;

aproximadamente 14 a aproximadamente 16% de propilenglicol;

aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de polietilenglicol 200;

aproximadamente 0,08% a aproximadamente 0,12% de metilparabeno;

aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,08% de propilparabeno;

20 aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de goma xantana; y

aproximadamente 0,04% a aproximadamente 0,06% de edetato disódico.

En algunas modalidades, el componente acuoso comprende, en peso de la formulación:

aproximadamente 45% a aproximadamente 50% agua;

aproximadamente 15% de propilenglicol;

25 aproximadamente 7% de polietilenglicol 200;

aproximadamente 0,1% de metilparabeno;

aproximadamente 0,05% de propilparabeno;

aproximadamente 0,4% de goma xantana; y

aproximadamente 0,05% de edetato disódico.

30 En algunas modalidades, la formulación tópica para la piel comprende además

aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,8% de fenoxietanol. En algunas modalidades, la formulación tópica para la piel comprende además aproximadamente 0,4% a aproximadamente 0,6% de fenoxietanol. En algunas modalidades, la formulación tópica para la piel comprende además aproximadamente 0,5% de fenoxietanol.

5 En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es fosfato de ruxolitinib, cloruro de ruxolitinib, mesilato de ruxolitinib, maleato de ruxolitinib, sulfato de ruxolitinib, edilisato de ruxolitinib, napadisilato de ruxolitinib, acesulfmato de ruxolitinib, oxalato de ruxolitinib, L-tartrato de ruxolitinib, hidrobromuro de ruxolitinib e hidroyodato de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es fosfato de ruxolitinib,
10 cloruro de ruxolitinib, mesilato de ruxolitinib, maleato de ruxolitinib o sulfato de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es fosfato de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es cloruro de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es mesilato de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de
15 ruxolitinib es maleato de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es sulfato de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es edilisato de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es napadisilato de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es acesulfmato de ruxolitinib. En
20 algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es oxalato de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es L-tartrato de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es bromhidrato de ruxolitinib. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es hidroyodado de ruxolitinib.

25 En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso de la formulación sobre una base libre. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib está presente en una cantidad de aproximadamente 0,75 % en peso de la formulación sobre una base libre. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib está presente en una
30 cantidad de aproximadamente 1 % en peso de la formulación sobre una base libre. En algunas

modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5 % en peso de la formulación sobre una base libre.

En algunas modalidades, el pH no es mayor que 3,6. En algunas modalidades, el pH no es mayor que 3,4. En algunas modalidades, el pH de la formulación es menor a aproximadamente 3,3. En algunas modalidades, el pH de la formulación es menor a 3,2. En algunas modalidades, el pH es menor a 3,1. En algunas modalidades, el pH es menor a 3,0. En algunas modalidades, el pH es menor a 2,9. En algunas modalidades, el pH varía de 2,9 a 3,6. En algunas modalidades, el pH de la formulación varía de aproximadamente 2,6 a aproximadamente 3,3.

En algunas modalidades, la formulación tópica para la piel es una emulsión de aceite en agua. En algunas modalidades, la formulación es una crema. En algunas modalidades, la formulación es una crema solubilizada. En algunas modalidades, la formulación tiene un tamaño de gota superior a aproximadamente 3 micras. En algunas modalidades, el tamaño de gota varía desde más de aproximadamente 3 micras hasta menos de aproximadamente 18 micras. En algunas modalidades, el tamaño de gota varía desde aproximadamente 4 micras hasta aproximadamente 7 micras. En algunas modalidades, el tamaño de gota es aproximadamente 6 micras. En algunas modalidades, la distribución del tamaño de gota promedio es aproximadamente 50% superior a 6 micras. En algunas modalidades, la distribución del tamaño de gota promedio debería ser aproximadamente 50% inferior a 6 micras. En algunas modalidades, la distribución del tamaño de gota promedio es aproximadamente 10% superior a 9 micras. En algunas modalidades, la distribución del tamaño de gota promedio es aproximadamente 90% inferior a 9 micras. En algunas modalidades, la distribución del tamaño de gota promedio es al menos aproximadamente 90% superior a 4 micras.

Tal como se utiliza en la presente descripción, 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 modalidades, el componente emulsionante permite que una fase oleosa forme una emulsión cuando se combina con agua. En algunas modalidades, el componente emulsionante hace referencia a uno o más tensioactivos no iónicos.

Tal como se utiliza en la presente descripción, la frase "agente quelante" se refiere a un

compuesto o mezclas de compuestos que tiene la capacidad de unirse fuertemente a iones metálicos.

Tal como se utiliza en la presente descripción, el término "componente emulsionante no iónico" se refiere, en un aspecto, a una sustancia no iónica, o mezclas de sustancias no iónicas que mantienen un elemento o partícula en suspensión dentro de un medio fluido. En algunas modalidades, el componente emulsionante no ionico permite que una fase oleosa forme una emulsión cuando se combina con agua. En algunas modalidades, el componente emulsionante no ionico hace referencia a uno o más tensioactivos no iónicos.

Tal como se utiliza en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal formada mediante la adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptable a un compuesto descrito en la presente. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia.

También se entenderá que los compuestos descritos en la presente pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Se entenderá además que la presente invención abarca todas esas formas solvatadas de los compuestos.

Tal como se utiliza en la presente descripción, "% en peso de la formulación" significa que la concentración porcentual del componente en la formulación es en base peso/peso. Por ejemplo, 1 % p/p del componente A = [(masa del componente A) / (masa total de la formulación)] x 100.

Tal como se utiliza en la presente, "% en peso de la formulación sobre una base libre" de ruxolitinib, o una "sal farmacéuticamente aceptable de este" significa que el % (p/p) se calcula basándose en el peso de ruxolitinib en la formulación total. Por ejemplo, "0,5 % p/p sobre una base libre" de fosfato de ruxolitinib significa que para 100 gramos de formulación total, hay 0,66 gramos de ruxolitinib en la formulación (lo que equivale a 0,5 gramos de la base libre de ruxolitinib).

En algunas modalidades, los componentes están presentes exactamente en los rangos especificados (por ejemplo, el término "aproximadamente" no está presente). En algunas modalidades, "aproximadamente" significa más o menos un 10 % del valor. En algunas

modalidades, "aproximadamente" significa más o menos un 5 % del valor. En algunas modalidades, "aproximadamente" significa más o menos un 2,5 % del valor.

5 Como se apreciará, algunos componentes de las formulaciones tópicas para la piel descritas en la presente pueden poseer múltiples funciones. Por ejemplo, una sustancia determinada puede actuar como componente emulsionante y como agente estabilizador. En algunos casos, la función de un determinado componente puede considerarse singular, aunque sus propiedades permitan múltiples funcionalidades. En algunas modalidades, cada componente de la formulación comprende una sustancia o mezcla de sustancias diferente.

10 Tal como se utiliza en la presente, "componente acuoso" significa una mezcla de sustancias que incluye agua y que puede incluir una mezcla de otras sustancias solubles o miscibles con agua. El componente acuoso puede comprender uno o más codisolventes que son capaces de solubilizar una sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib.

Tal como se usa en la presente descripción, el término "componente" puede referirse a una sustancia o a una mezcla de sustancias.

15 Como se utiliza en la presente descripción, la expresión «ácido graso» hace referencia a un ácido alifático saturado o insaturado. En algunas modalidades, el ácido graso se encuentra en una mezcla de diferentes ácidos grasos. En algunas modalidades, el ácido graso tiene entre ocho y treinta carbonos de media. En algunas modalidades, el ácido graso tiene una media de 12 a 20, 14-20 o 16-18 carbonos. Los ácidos grasos adecuados incluyen, entre otros, ácido
20 cetílico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido erúcido, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido hidroxiesteárico, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido cetoesteárico, ácido isoesteárico, ácido sesquioleico, ácido sesqui-9-octadecanoico, ácido sesquiisooctadecanoico, ácido behénico, ácido isobehénico y ácido araquidónico, o mezclas de estos.

25 Como se utiliza en la presente descripción, la expresión «alcohol graso» hace referencia a un alcohol alifático saturado o insaturado. En algunas modalidades, el alcohol graso es una mezcla de diferentes alcoholes grasos. En algunas modalidades, 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
30 grasos adecuados incluyen, entre otros, el alcohol mirístico, el alcohol estearílico, el alcohol

laurílico, el alcohol palmítico, el alcohol cetílico, el alcohol caprílico, el alcohol caprilílico, el alcohol oleílico, el alcohol linolénico, el alcohol araquidónico, el alcohol behenílico, el alcohol isobehenílico, el alcohol selacílico, el alcohol quimílico y el alcohol linoleílico, o mezclas de estos.

5 Como se utiliza en la presente, el término "polialquilenglicol", empleado solo o en combinación con otros términos, hace referencia a un polímero que contiene unidades de monómero de oxialquileno, o copolímero de diferentes unidades de monómero de oxialquileno, donde el grupo alquileno tiene de 2 a 6, de 2 a 4, o de 2 a 3 átomos de carbono. Como se utiliza en la presente descripción, el término «oxialquileno», empleado solo o en combinación con otros
10 términos, hace referencia a un grupo de fórmula -O-alquileno-. En algunas modalidades, el polialquilenglicol es polietilenglicol.

 Como se utiliza en la presente descripción, la expresión «éster graso de sorbitán» incluye productos derivados del sorbitán o sorbitol y ácidos grasos y, opcionalmente, unidades de poli(etilenglicol), incluidos los ésteres de sorbitán y los ésteres de sorbitán polietoxilados. En
15 algunas modalidades, el éster graso de sorbitán es un éster de sorbitán polietoxilado.

 Como se utiliza en la presente descripción, la expresión «éster de sorbitán» hace referencia a un compuesto, o mezcla de compuestos, derivado de la esterificación de sorbitol y al menos un ácido graso. Los ácidos grasos útiles para derivar los ésteres de sorbitán incluyen, entre otros, los descritos en la presente descripción. Los ésteres de sorbitán adecuados
20 incluyen, entre otros, 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 incluyen los que se enumeran en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5.^a ed., que se incorpora en la presente descripción por
25 referencia en su totalidad.

 Como se utiliza en la presente descripción, la expresión «éster de sorbitán polietoxilado» hace referencia a un compuesto, o mezcla de compuestos, derivados 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 utiliza en la presente descripción, la expresión «éster de
30 sorbitán» hace referencia a un compuesto, o mezcla de compuestos, derivado de la

esterificación de sorbitol y al menos un ácido graso. Los ácidos grasos útiles para derivar los ésteres de sorbitán polietoxilados incluyen, entre otros, los descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 200 unidades de oxietileno. En algunas modalidades, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 100 unidades de oxietileno. En algunas modalidades, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 80 unidades de oxietileno. En algunas modalidades, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 40 unidades de oxietileno. En algunas modalidades, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 20 unidades de oxietileno. Los ésteres de sorbitán polietoxilados adecuados incluyen, entre otros, 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)), 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)). En la presente descripción, la abreviatura «POE» hace referencia al polioxietileno. El número que sigue a la abreviatura POE hace referencia 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 polioxietilenados que se enumeran en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5.^a ed., que se incorpora en la presente descripción por referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el éster de sorbitán polietoxilado es un polisorbato. En algunas modalidades, el éster de sorbitán polietoxilado es polisorbato 20.

Como se utiliza en la presente descripción, la expresión «ésteres grasos de glicerilo» hace referencia a monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos de ácidos grasos. Los ésteres grasos de glicerilo pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos de ácido sulfónico, o sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de estos. Los ácidos grasos adecuados para derivar glicéridos de ácidos grasos incluyen, entre otros, los descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el éster graso de glicerilo es un monoglicérido de un ácido

graso que tiene de 12 a 18 átomos de carbono. En algunas modalidades, el éster graso de glicerilo es estearato de glicerilo.

Como se utiliza en la presente descripción, el término «triglicéridos» hace referencia a un triglicérido de un ácido graso. En algunas modalidades, el triglicérido es un triglicérido de cadena media.

Como se utiliza en la presente descripción, el término «alquilenglicol» hace referencia a un grupo de fórmula -O-alquileo-, donde el grupo alquileo tiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono. En algunas modalidades, el alquilenglicol es propilenglicol (1,2-propanediol).

Como se utiliza en la presente descripción, el término «polietilenglicol» hace referencia 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 eterificados con un alquilo inferior, por ejemplo, un grupo metilo. También son adecuados los derivados de polietilenglicoles con grupos carboxílicos esterificables. Los polietilenglicoles útiles en la presente invención pueden ser polímeros de cualquier longitud de cadena o peso molecular, y pueden incluir ramificaciones. En algunas modalidades, el peso molecular medio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 9000. En algunas modalidades, el peso molecular medio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas modalidades, el peso molecular medio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 900. En algunas modalidades, el peso molecular medio del polietilenglicol es de aproximadamente 400. Los polietilenglicoles adecuados incluyen, entre otros, el polietilenglicol-200, el polietilenglicol-300, el polietilenglicol-400, el polietilenglicol-600 y el polietilenglicol-900. El número que sigue al guion en el nombre hace referencia al peso molecular medio del polímero.

Además, se entiende que determinadas características de la invención que, con fines de claridad, se describen en el contexto de modalidades separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola modalidad. Por el contrario, varias características de la invención que se describen, con fines de brevedad, en el contexto de una única modalidad, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Métodos

Las formulaciones tópicas para la piel de la invención son útiles para tratar trastornos de la piel. Se proporciona en la presente un método para tratar un trastorno cutáneo en un paciente que lo necesita, que comprende aplicar a una zona de la piel de dicho paciente una formulación
5 tópica para piel descrita en la presente.

En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es la dermatitis atópica. En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es la psoriasis. En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es el vitíligo no segmentario. En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es sensibilización cutánea, irritación cutánea, erupción cutánea, dermatitis por contacto o sensibilización alérgica
10 por contacto. En algunas modalidades, el trastorno es un trastorno cutáneo ampolloso. En algunas modalidades, el trastorno cutáneo ampolloso es vulgar (PV) o penfigoide ampolloso (BP). En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es la hidradenitis supurativa. En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es liquen plano cutáneo. En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es liquen escleroso. En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es la
15 alopecia. En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es la alopecia areata. En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es alopecia frontal fibrosante. En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es liquen plano pilar. En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es dermatitis seborreica.

Se proporciona en la presente una formulación tópica para la piel para su uso en el
20 tratamiento de un trastorno cutáneo en un paciente que lo necesita.

Se proporciona en la presente el uso de una formulación tópica para la piel para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo en un paciente que lo necesita.

En algunas modalidades, el trastorno de la piel es un trastorno cutáneo ampolloso
25 autoinmune, como el pénfigo vulgar (PV) o el penfigoide ampolloso (BP). En algunas modalidades, el trastorno cutáneo es psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar), dermatitis atópica, erupción cutánea, irritación cutánea, sensibilización cutánea (por ejemplo, dermatitis por contacto o dermatitis alérgica por contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias, incluidos algunos productos farmacéuticos, cuando se aplican tópicamente pueden causar
30 sensibilización de la piel. En algunas modalidades, la coadministración o administración

secuencial de las formulaciones tópicas de la invención junto con el agente que causa una sensibilización no deseada puede ser útil para tratar dicha sensibilización no deseada o dermatitis.

La presente invención proporciona además un método para tratar los efectos secundarios dermatológicos de otros productos farmacéuticos mediante la administración del compuesto de la invención. Por ejemplo, numerosos agentes farmacéuticos provocan reacciones alérgicas no deseadas que pueden manifestarse como erupción acneiforme o dermatitis relacionada. Entre los agentes farmacéuticos que tienen tales efectos secundarios indeseables se incluyen medicamentos contra el cáncer como gefitinib, cetuximab, erlotinib y similares. Las formulaciones de la invención se pueden administrar por vía sistémica o tópica (por ejemplo, localizadas en la proximidad de la dermatitis) en combinación con (por ejemplo, simultánea o secuencialmente) el agente farmacéutico que tiene el efecto secundario dermatológico indeseable. En algunas modalidades, la formulación de la invención se puede administrar por vía tópica junto con uno o más productos farmacéuticos adicionales, donde los otros productos farmacéuticos, cuando se aplican por vía tópica en ausencia de una formulación de la invención, causan dermatitis de contacto, sensibilización alérgica de contacto o un trastorno cutáneo similar. Por consiguiente, la formulación de la invención incluye formulaciones tópicas que comprenden además un agente farmacéutico adicional que puede causar dermatitis, trastornos de la piel o efectos secundarios relacionados.

Tal como se usan en la presente, los términos "individuo" o "paciente", que se usan de forma indistinta, hacen referencia a cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente, ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, a seres humanos.

Tal como se usa en la presente, la expresión "cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico" hace referencia a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que busca en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

Tal como se utiliza en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en una persona que pueda estar predispuesta a padecerla, pero que aún no presenta ni muestra

la patología o los síntomas de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o presenta la enfermedad o síntomas de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la enfermedad y/o sus síntomas); y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o presenta la enfermedad o síntomas de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la enfermedad y/o sus síntomas) tal como reducir la gravedad de la enfermedad.

Terapias combinadas

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de las cinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK tales como, por ejemplo, los descritos en WO 2006/056399, u otros agentes se pueden utilizar en combinación con las formulaciones de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a JAK. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente de forma simultánea o secuencial.

Los ejemplos adicionales de quimioterapéuticos incluyen inhibidores del proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

Los ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Los ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl adecuados incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, de los géneros y especies descritos en las patentes de EE. UU. n.º 5.521.184, WO 04/005281 y n.º de serie de EE. UU. n.º 60/578.491.

Los ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen compuestos y sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de estos, como se describe en las patentes WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

Los ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen compuestos y sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de estos, como se describe en las patentes WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen compuestos y sales aceptables

desde un punto de vista farmacéutico de estos, como se describe en las patentes WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

En algunas modalidades, las formulaciones de la invención pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de cinasas adicionales que incluyen imatinib, en particular, para el tratamiento de pacientes con resistencia a imatinib u otros inhibidores de cinasas.

En algunas modalidades, se administra a un paciente un corticoesteroide tal como dexametasona en combinación con el compuesto de la invención, donde la dexametasona se administra de forma intermitente y no de forma continua.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención hace referencia a formulaciones que comprenden un compuesto activo marcado (radiomarcados, fluorescentes, etc.) que sería útil no solo en técnicas de formación de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar JAK en muestras de tejido, incluidas las humanas, y para identificar ligandos de JAK mediante la inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos JAK que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención incluye además formulaciones de un compuesto marcado isotópicamente. Un compuesto "marcado isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o una cantidad de masa diferente de la masa atómica o cantidad de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para 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 . El radionucleido que se incorpora en los compuestos radiomarcados en la presente dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de competición y marcación de JAK *in vitro*, generalmente serán más útiles compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o ^{35}S . Para las aplicaciones de radioimagenología, generalmente serán más útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br .

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto

que tiene incorporado al menos un radionúclido. En algunas modalidades el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el
5 tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a JAK, como el cáncer, que incluye uno o más contenedores que contienen una formulación tópica para la piel de la invención. Dichos kits pueden incluir además uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores aceptables desde un punto de vista farmacéutico, recipientes adicionales, etc., como será
10 fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También se pueden incluir en el kit instrucciones, ya sea en forma de prospectos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes a administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

Modalidades

- 15 1. Una formulación tópica para la piel, en donde la formulación tópica es una emulsión de aceite en agua, que comprende:
- aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de una sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib sobre una base libre en peso de la formulación;
- un componente acuoso;
- 20 un componente oleoso
- un componente emulsionante no iónico; y
- un ácido farmacéuticamente aceptable.
2. La formulación tópica para la piel de la modalidad 1, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el ácido fosfórico, el ácido cítrico y el
25 ácido láctico.
3. La formulación tópica para la piel de la modalidad 1, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido fosfórico.
4. La formulación tópica para la piel según la modalidad 3, en donde el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 % en peso
30 de la formulación.

5. La formulación tópica para la piel según la modalidad 3, en donde el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 % en peso de la formulación.
- 5 6. La formulación tópica para la piel según la modalidad 3, en donde el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,15 % a aproximadamente 0,25 % en peso de la formulación.
7. La formulación tópica para la piel según la modalidad 3, en donde el ácido fosfórico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,2 % en peso de la formulación.
- 10 8. La formulación tópica para la piel de la modalidad 1, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido cítrico o ácido láctico.
9. La formulación tópica para la piel según la modalidad 8, en donde el ácido cítrico o ácido láctico está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación.
- 15 10. La formulación tópica para la piel según la modalidad 8, en donde el ácido cítrico o ácido láctico está presente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación.
11. La formulación tópica para la piel según la modalidad 8, en donde el ácido cítrico o ácido láctico está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación.
- 20 12. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el componente oleoso comprende una o más sustancias que se seleccionan independientemente entre petrolatos, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y aceites de silicona.
- 25 13. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de petrolato blanco, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona 350.
- 30 14. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el componente oleoso comprende uno o más petrolatos, uno o más alcoholes grasos, uno o más aceites minerales, uno o más triglicéridos y uno o más aceites de silicona.

15. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el componente oleoso comprende petrolato blanco, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona 350.

16. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el componente oleoso comprende, en peso de la formulación:

aproximadamente 3% a aproximadamente 5% de uno o más aceites minerales;

aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de uno o más petrolatos;

aproximadamente 4% a aproximadamente 6% de uno o más alcoholes grasos;

aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de uno o más aceites de silicona; y

aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 % de uno o más triglicéridos.

17. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el componente oleoso comprende, en peso de la formulación:

aproximadamente 3% a aproximadamente 5% de aceite mineral ligero;

aproximadamente 6 % a aproximadamente 8 % de petrolato blanco;

aproximadamente 4% a aproximadamente 6% de una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico;

aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de dimeticona 350; y

aproximadamente 4% a aproximadamente 6% de triglicéridos de cadena media.

18. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el componente oleoso comprende, en peso de la formulación:

aproximadamente 4% de aceite mineral ligero;

aproximadamente 7% de vaselina blanca;

aproximadamente 3% de alcohol cetílico;

aproximadamente 1,75 % de alcohol estearílico;

aproximadamente 1% de dimeticona 350; y

aproximadamente 5% de triglicéridos de cadena media.

19. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-18, en donde el componente emulsificante no iónico comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán.

20. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-18, en donde el

componente emulsificante no iónico comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de glicerilestearato y polisorbato 20.

21. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-18, en donde el componente no iónico emulsificante comprende uno o más ésteres grasos de glicerilo y uno o más ésteres grasos de sorbitán.

22. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-18, en donde el componente emulsionante no iónico comprende estearato de glicerilo y polisorbato 20.

23. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-22, en donde el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 % en peso de la formulación.

24. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-22, en donde el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación.

25. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-22, en donde el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 4 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación.

26. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-18, en donde el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 3,5 % de estearato de glicerilo en peso de la formulación y aproximadamente 1 % a aproximadamente 1,5 % de polisorbato 20 en peso de la formulación.

27. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-18, en donde el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % de estearato de glicerilo en peso de la formulación y aproximadamente 1,25 % de polisorbato 20 en peso de la formulación.

28. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-27, en donde el componente oleoso y el componente emulsionante no iónico se combinan en una fase oleosa.

29. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-28, en donde el componente acuoso comprende agua y una o más sustancias que se seleccionan

independientemente entre alquilparabenos C_{1-3} , alquilenglicoles, polialquilenglicoles, polisacáridos y agentes quelantes.

5 30. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-28, en donde el componente acuoso comprende agua, uno o más alquilparabenos C_{1-3} , uno o más alquilenglicoles, uno o más polialquilenglicoles; uno o más polisacáridos y uno o más agentes quelantes.

10 31. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-28, en donde el componente acuoso comprende agua y una o más sustancias seleccionadas independientemente de metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, polietilenglicol 200, goma xantana y edetato disódico.

32. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-28, en donde el componente acuoso comprende agua, metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, polietilenglicol 200, goma xantana y edetato disódico.

15 33. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-28, en donde el componente acuoso comprende, en peso de la formulación:

aproximadamente 40% a aproximadamente 60% agua;

aproximadamente 10 a aproximadamente 20% de uno o más alquilenglicoles;

aproximadamente 5% a aproximadamente 10% de uno o más polialquilenglicoles;

aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,2% de uno o más alquilparabenos C_{1-3} ;

20 aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de uno o más polisacáridos; y

aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% de uno o más agentes quelantes.

34. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-28, en donde el componente acuoso comprende, en peso de la formulación:

aproximadamente 45% a aproximadamente 50% agua;

25 aproximadamente 13 a aproximadamente 17% de uno o más alquilenglicoles;

aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de uno o más polialquilenglicoles;

aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,2% de uno o más alquilparabenos C_{1-3} ;

aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de uno o más polisacáridos; y

aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,07% de uno o más agentes quelantes.

30 35. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-28, en donde el

componente acuoso comprende, en peso de la formulación:

aproximadamente 45% a aproximadamente 50% agua;

aproximadamente 14 a aproximadamente 16% de uno o más alquilenglicoles;

aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de uno o más polialquilenglicoles;

5 aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,2% de uno o más alquilparabenos C₁₋₃;

aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de uno o más polisacáridos; y

aproximadamente 0,04% a aproximadamente 0,06% de uno o más agentes quelantes.

36. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-28, en donde el componente acuoso comprende, en peso de la formulación:

10 aproximadamente 45% a aproximadamente 50% agua;

aproximadamente 13 a aproximadamente 17% de propilenglicol;

aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de polietilenglicol 200;

aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% de metilparabeno;

aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% de propilparabeno;

15 aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de goma xantana;

aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,07% de edetato disódico.

37. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-28, en donde el componente acuoso comprende, en peso de la formulación:

aproximadamente 45% a aproximadamente 50% agua;

20 aproximadamente 14 a aproximadamente 16% de propilenglicol;

aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de polietilenglicol 200;

aproximadamente 0,08% a aproximadamente 0,12% de metilparabeno;

aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,08% de propilparabeno;

aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de goma xantana; y

25 aproximadamente 0,04% a aproximadamente 0,06% de edetato disódico.

38. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-28, en donde el componente acuoso comprende, en peso de la formulación:

aproximadamente 45% a aproximadamente 50% agua;

aproximadamente 15% de propilenglicol;

30 aproximadamente 7% de polietilenglicol 200;

aproximadamente 0,1% de metilparabeno;
aproximadamente 0,05% de propilparabeno;
aproximadamente 0,4% de goma xantana; y
aproximadamente 0,05% de edetato disódico.

- 5 39. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el componente oleoso comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso de la formulación.
- 10 40. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el componente oleoso comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % en peso de la formulación.
41. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el componente oleoso comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 27 % en peso de la formulación.
- 15 42. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el componente oleoso comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 25 % en peso de la formulación.
- 20 43. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 39-42, en donde el componente oleoso comprende una o más sustancias que se seleccionan independientemente entre petrolatos, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y aceites de silicona.
44. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 39-42, en donde el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de petrolato blanco, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona 350.
- 25 45. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 39-42, en donde el componente oleoso comprende uno o más petrolatos, uno o más alcoholes grasos, uno o más aceites minerales, uno o más triglicéridos y uno o más aceites de silicona.
- 30 46. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 39-42, en donde el componente oleoso comprende petrolato blanco, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona 350.

47. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11 y 39-42, en donde el componente acuoso comprende de aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 % en peso de la formulación.
- 5 48. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11 y 39-42, en donde el componente acuoso comprende de aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % en peso de la formulación.
49. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11 y 39-42, en donde el componente acuoso comprende de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % en peso de la formulación.
- 10 50. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 47-49, en donde el componente acuoso comprende agua y una o más sustancias que se seleccionan independientemente entre alquilparabenos C_{1-3} , alquilenglicoles, polialquilenglicoles, polisacáridos y agentes quelantes.
- 15 51. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 47-49, en donde el componente acuoso comprende agua, uno o más alquilparabenos C_{1-3} , uno o más alquilenglicoles, uno o más polialquilenglicoles; uno o más polisacáridos y uno o más agentes quelantes.
- 20 52. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 47-49, en donde el componente acuoso comprende agua y una o más sustancias seleccionadas independientemente de metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, polietilenglicol 200, goma xantana y edetato disódico.
53. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 47-49, en donde el componente acuoso comprende agua, metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, polietilenglicol 200, goma xantana y edetato disódico.
- 25 54. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 47-49, en donde el agua comprende de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % de agua en peso de la formulación.
- 30 55. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 47-49, en donde el agua comprende de aproximadamente 45 % a aproximadamente 55 % de agua en peso de la formulación.

56. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11 y 39-55, el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 % en peso de la formulación.
- 5 57. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11 y 39-55, el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación.
58. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-11 y 39-55, el componente emulsionante no iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 4 % a aproximadamente 5 % en peso de la formulación.
- 10 59. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 56-58, en donde el componente emulsificante no iónico comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán.
60. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 56-58, en donde el componente emulsificante no iónico comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de glicerilestearato y polisorbato 20.
- 15 61. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 56-58, en donde el componente no iónico emulsificante comprende uno o más ésteres grasos de glicerilo y uno o más ésteres grasos de sorbitán.
62. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 56-58, en donde el componente emulsionante no iónico comprende estearato de glicerilo y polisorbato 20.
- 20 63. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-62, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es fosfato de ruxolitinib, cloruro de ruxolitinib, mesilato de ruxolitinib, maleato de ruxolitinib, sulfato de ruxolitinib, edilisato de ruxolitinib, napadisilato de ruxolitinib, acesulfmato de ruxolitinib, oxalato de ruxolitinib, L-tartrato de ruxolitinib, hidrobromuro de ruxolitinib e hidroyodato de ruxolitinib.
- 25 64. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-62, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es fosfato de ruxolitinib.
65. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-62, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es cloruro de ruxolitinib.
- 30 66. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-62, en donde la

sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es mesilato de ruxolitinib.

67. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-62, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es maleato de ruxolitinib.

68. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-62, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib es sulfato de ruxolitinib.

69. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-68, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % en peso de la formulación sobre una base libre.

70. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-68, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,75 % en peso de la formulación sobre una base libre.

71. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-68, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib está presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % en peso de la formulación sobre una base libre.

72. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-68, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib está presente en una cantidad de aproximadamente un 1,5 % en peso de la formulación sobre una base libre.

73. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-72, que comprende además aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,8% de fenoxietanol.

74. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-72, que comprende además aproximadamente 0,4% a aproximadamente 0,6% de fenoxietanol.

75. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-72, que comprende además aproximadamente 0,5% de fenoxietanol.

76. La formulación tópica para la piel según la modalidad 1, en donde la formulación tópica para la piel comprende (en peso de la formulación):

aproximadamente 10% a aproximadamente 30% del componente oleoso;

aproximadamente 40% a aproximadamente 90% del componente acuoso;

aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib; y

aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 % de ácido fosfórico.

77. La formulación tópica para la piel según la modalidad 1, en donde la formulación tópica para la piel comprende (en peso de la formulación):
aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % del componente oleoso;
aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % del componente acuoso;
5 aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib; y
aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 % de ácido fosfórico.
78. La formulación tópica para la piel según la modalidad 1, en donde la formulación tópica para la piel comprende (en peso de la formulación):
10 aproximadamente 20% a aproximadamente 27% del componente oleoso;
aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % del componente acuoso;
aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % de la sal farmacéuticamente aceptable de ruxolitinib; y
aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 % de ácido fosfórico.
- 15 79. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 76-78, en donde el componente acuoso comprende aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % de agua en peso de la formulación.
80. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 76-78, en donde el componente acuoso comprende aproximadamente 45 % a aproximadamente 50 % de
20 agua en peso de la formulación.
81. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-80, en donde el pH de la formulación es aproximadamente 2,6 a aproximadamente 3,3.
82. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-81, en donde la formulación es una crema.
- 25 83. La formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-81, en donde la formulación es una crema solubilizada.
84. Un método para tratar un trastorno cutáneo en un paciente que lo necesita, que comprende aplicar a una zona de la piel de dicho paciente una formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-83.
- 30 85. El método de la modalidad 84, en donde el trastorno cutáneo es dermatitis atópica.

86. El método de la modalidad 84, en donde el trastorno cutáneo es psoriasis.
87. El método de la modalidad 84, en donde el trastorno cutáneo es vitiligo no segmentario.
88. El método de la modalidad 84, en donde el trastorno cutáneo es sensibilización cutánea, irritación cutánea, erupción cutánea, dermatitis por contacto o sensibilización alérgica por contacto.
89. El método de la modalidad 84, en donde el trastorno cutáneo es trastorno cutáneo ampollado.
90. El método de la modalidad 84, en donde el trastorno cutáneo ampollado es vulgar (PV) o penfigoide ampollado (BP).
91. El método de la modalidad 84, en donde el trastorno cutáneo es hidradenitis supurativa.
92. El método de la modalidad 84, en donde el trastorno cutáneo es liquen plano.
93. El método de la modalidad 84, en donde el trastorno cutáneo es liquen escleroso.
94. El método de la modalidad 84, en donde el trastorno cutáneo es alopecia.
95. El método de la modalidad 84, en donde el trastorno cutáneo es alopecia areata.
96. Una formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-83 para su uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo en un paciente que lo necesita.
97. El uso de la formulación tópica para la piel según cualquiera de las modalidades 1-83 para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo en un paciente que lo necesita.

La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente diversos parámetros no esenciales que pueden alterarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. En algunas modalidades, la presente invención proporciona formulaciones tópicas para la piel que comprenden los componentes especificados en las formulaciones de ejemplo (por ejemplo, Ejemplo 3), en donde los componentes están presentes en aproximadamente las cantidades indicadas en las Tablas 2-5.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Ruxolitinib ((3R)-3-Ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo) y (3S)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-

pirazol-1-il]propanonitrilo*Etapla 1. (2E)- y (2Z)-3-Ciclopentilacrilonitrilo*

A una solución de terc-butoxido de potasio 1,0 M en THF (235 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (39,9 ml, 0,246 mol) en THF (300 ml). Se retiró el baño frío y se calentó la reacción a temperatura ambiente, luego se volvió a enfriar a 0 °C, momento en el que se añadió gota a gota una solución de ciclopentanocarbaldehído (22,0 g, 0,224 mol) en THF (60 ml). Se retiró el baño y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 64 horas. La mezcla se repartió entre éter dietílico y agua, el acuoso se extrajo con tres porciones de éter, seguidas de dos porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío* para obtener una mezcla que contenía 24,4 g de isómeros de olefinas que se utilizó sin purificación adicional (89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,69 (dd, 1H, olefina trans), 6,37 (t, 1H, olefina cis), 5,29 (dd, 1H, olefina trans), 5,20 (d, 1H, olefina cis), 3,07-2,95 (m, 1H, producto cis), 2,64-2,52 (m, 1H, producto trans), 1,98-1,26 (m, 16H).

Etapla 2. (3R)- y (3S)-3-Ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (15,0 g, 0,0476 mol) en ACN (300 ml) se añadió 3-ciclopentilacrilonitrilo (15 g, 0,12 mol) (como una mezcla de isómeros cis y trans), seguido de DBU (15 ml, 0,10 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El ACN se evaporó. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con HCl 1,0 N. La capa acuosa se reextrajo con tres porciones de acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánico combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexanos) para obtener un jarabe viscoso transparente, que se disolvió en etanol y se evaporó varias veces para eliminar el acetato de etilo, para obtener 19,4 g de aducto racémico (93%). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa (OD-H, 15% etanol/hexanos) y se utilizaron por separado en la siguiente etapa para generar su producto final correspondiente. Se descubrió que los productos finales (ver Etapa 3) derivados de cada uno de los enantiómeros separados eran inhibidores

activos de JAK; sin embargo, el producto final derivado del segundo pico eluido de la HPLC preparativa fue más activo que su enantiómero.

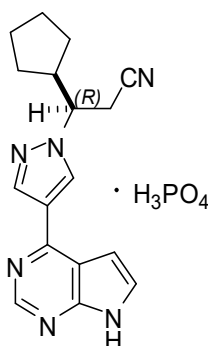
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,26 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,14 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H),
5 1,80-1,15 (m, 7H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS(ES): 437 (M+1).

Etapa 3: (3R)- y (3S)-3-Ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A una solución de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (6,5 g, 0,015 mol, enantiómero R o S como se aisló
10 anteriormente) en DCM (40 ml) se añadió TFA (16 ml) y se agitó durante 6 horas. El solvente y TFA se retiraron *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM y se concentró utilizando un evaporador rotatorio dos veces más para eliminar la mayor cantidad posible de TFA. Después de esto, el residuo se agitó con etilendiamina (4 ml, 0,06 mol) en metanol (30 ml) durante toda la noche. El disolvente se eliminó *al vacío*, se añadió agua y el producto se extrajo en tres porciones de
15 acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con un gradiente de metanol/DCM). La mezcla resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC/MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía 0,15% de NH₄OH) para obtener el producto (2,68 g,
20 58%).

¹H NMR (400 MHz, D₆-dmso): δ 12,11 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,53 (dt, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,68-1,13 (m, 7H); MS(ES):307(M+1).

Ejemplo 2: sal de ácido fosfórico de (ruxolitinib) (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo
25



A un tubo de ensayo se le añadieron (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (153,5 mg) y ácido fosfórico (56,6 mg) seguido de alcohol isopropílico (IPA) (5,75 ml). La mezcla resultante se calentó hasta que quedó transparente, se enfrió a temperatura ambiente y luego se agitó durante otras 2 horas. El precipitado se recogió por filtración y el residuo se lavó con 0,6 ml de IPA frío. El residuo se secó al vacío hasta peso constante para obtener el producto de sal final (171,7 mg).

Se demostró mediante ^1H NMR que la sal de ácido fosfórico era una sal 1:1 y la cristalinidad se confirmó mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD). La calorimetría diferencial de barrido (DSC) dio un pico de fusión agudo a unos 198,66 °C. El producto mostró poca pérdida de peso hasta 200 °C según TGA.

Ejemplo 3: Preparación de una formulación tópica para la piel

Se ha observado la presencia de cristales de dihidrato de ruxolitinib en una pequeña cantidad de lotes de crema de ruxolitinib al 1,5 % (p/p) preparada de manera análoga a la formulación de la Tabla 5 de la patente de EE. UU. n.º 10.758.543, que se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad, pero preparada a gran escala (en adelante, la “formulación original”). El dihidrato de ruxolitinib se puede caracterizar como se resume en US 20230399331, que se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad. Cuando están presentes en la crema, los cristales de dihidrato de ruxolitinib se identifican principalmente por su distintivo hábito cristalino en forma de varilla (Figura 1).

Aunque no se pretende estar sujeto a ninguna teoría, se cree que los cristales de dihidrato de ruxolitinib resultan de la disociación del fosfato de ruxolitinib en solución acuosa, seguida de la asociación de las moléculas de base libre en la interfaz de las gotas de aceite de dimeticona (debido a la baja solubilidad acuosa de la base libre y la baja tensión interfacial con

las gotas de dimeticona dentro de la gota de aceite). Esto puede, potencialmente, provocar la alteración de la estructura normalmente ordenada de la superficie de las gotas de aceite, dando lugar a la formación de gotas de silicona en aceite y a la coalescencia de gotas de emulsión más pequeñas y regulares en gotas de aceite más grandes (amorfas). La base libre puede seguir acumulándose en la superficie de la gota hasta que se alcanza una concentración crítica de cristalización, momento en el que puede producirse la cristalización del dihidrato (véase la Figura 2 que muestra el crecimiento de los cristales de dihidrato en la interfaz de la gota de aceite).

Inesperadamente, se ha descubierto que la adición de un ácido como el ácido fosfórico o el cítrico puede estabilizar la formulación contra la formación de cristales. Sin pretender limitarse a ninguna teoría en particular, la adición del ácido puede impulsar la disociación en equilibrio del fosfato de ruxolitinib a la especie protonada, reduciendo así la cantidad de la base libre de ruxolitinib, menos soluble, en la formulación y en la interfaz de la emulsión, y a su vez, mejorando la calidad de la emulsión (por ejemplo, la adición del ácido también ayuda a estabilizar la formulación al lograr un tamaño de gota más pequeño y uniforme en la formulación).

En consecuencia, se preparó un lote de 900 kg de una formulación tópica para la piel a una escala de 900 kg, como se muestra a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Componente	Cantidad por lote (kg)	% de Peso
Fosfato de ruxolitinib ^a	17,8	1,98 (1,50 ^b)
Propilenglicol	135,0	15,00
Metilparabeno	0,90	0,10
Propilparabeno	0,45	0,05
Goma xantana	3,60	0,40
Aceite mineral ligero	36,0	4,00
Estearato de glicerilo SE	27,0	3,00
Polisorbato 20	11,25	1,25

Petrolato blanco	63,0	7,00
Alcohol cetílico	27,0	3,00
Alcohol estearílico	15,75	1,75
Dimeticona 350	9,0	1,00
Triglicéridos, cadena media	45,0	5,00
Agua purificada	438,2	48,69 (48,72) ^c
Ácido fosfórico 85 %	2,07	0,23 (0,1955) ^c
Edetato disódico	0,45	0,05
Polietilenglicol 200	63,0	7,00
Fenoxietanol	4,50	0,50

^a El factor de conversión de sal de fosfato sobre base libre es 0,758

^b Equivalente sobre base libre

^c Ajustado para el agua en 85% de ácido fosfórico

5 Se utilizó el siguiente procedimiento para preparar el lote.

Etapas 1 PREPARACIÓN DE LA FASE OLEOSA

Combinar y calentar a 68-72°C,

aceite mineral ligero

estearato de glicerilo SE

polisorbato 20

petrolato blanco

alcohol cetílico

alcohol estearílico

dimeticona 350

triglicéridos de cadena media

Continuar mezclando hasta que esté listo para usar en la Etapa 6.

Etapas 2 PREPARACIÓN DE LA PRESOLUCIÓN

Combinar en orden:

86,7% del propilenglicol total

polietilenglicol 200

edetato disódico

metilparabeno

propilparabeno

fosfato de ruxolitinib

71,2% del agua purificada total, precalentada a 65-75 °C.

Calentar la mezcla a 68-72 °C y mantenerla a esta temperatura hasta que esté lista para usarla en la Etapa 4.

Etapa 3 PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN DE ÁCIDO FOSFÓRICO

Combinar:

El resto del agua purificada total, precalentada a 65-75 °C

ácido fosfórico (añadido como una solución al 85 %)

Con una velocidad de mezcla de 100 rpm, calentar la mezcla a 68-72 °C. Utilizar esta mezcla en la etapa 4.

Etapa 4 DISOLUCIÓN DE FOSFATO DE RUXOLITINIB

Combinar en el recipiente de procesamiento principal:

Presolución de la Etapa 2

Solución de ácido fosfórico de la Etapa 3

Mezclar la fase acuosa durante 180-240 minutos manteniendo la temperatura a 68-72 °C.

Etapa 5 HIDRATACIÓN DE LA GOMA XANTANA

Transferir:

goma xantana

12,7% del propilenglicol total

Mezclar los contenidos a una temperatura de 68-72°C. Con esto finaliza la fase acuosa.

Etapas 6 COMPOSICIÓN (EMULSIFICACIÓN)

Transferir:

la Fase oleosa de la Etapa 1

al recipiente, manteniendo la temperatura a 68-72°C con recirculación.

Etapas 7 PRIMERA ETAPA DE ENFRIAMIENTO

Iniciar el enfriamiento del contenido del recipiente principal de procesamiento con un punto de ajuste de 40 °C (38-42 °C).

Etapas 8 ADICIÓN DE FENOXIETANOL

En una temperatura del producto de 38-42 °C, añadir:

fenoxietanol

el propilenglicol restante

a la mezcla y mezclar.

Etapas 9 ENFRIAMIENTO FINAL

Enfriar la mezcla hasta alcanzar una temperatura final del producto de 22-25 °C.

La formulación tópica tenía un pH en el rango de 2,6 a 3,3. Se descubrió inesperadamente que la formulación tópica para la piel del Ejemplo 3 no contenía cristales de dihidrato de ruxolitinib durante la preparación de múltiples lotes de 900 kg, incluso durante 18 meses de pruebas de estabilidad a 25 °C y 60 % de humedad relativa y a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

El análisis de imágenes automatizado obtenido mediante el uso de Malvern Morphologi G3 presentado en las Figuras 3(a)-(d) y las Figuras 4(a)-(b) demuestra el efecto de la adición de ácido fosfórico en la reducción del tamaño de las gotas y el ajuste de la distribución del tamaño de las gotas en favor de una emulsión más uniforme. La Figura 3(a) muestra la imagen de microscopía sin procesar para la formulación del Ejemplo 3, mientras que la Figura 3(b) muestra la imagen de microscopía sin procesar para la formulación original sin el ácido fosfórico. Las figuras 3(c) y 3(d) son las mismas imágenes de microscopía que en las figuras 3(a) y 3(b),

respectivamente, después del análisis de imágenes IMAGIC. Las figuras 4(a) y 4(b) son los histogramas que muestran las distribuciones del tamaño de los glóbulos de los lotes para la formulación del Ejemplo 3 y la formulación original, respectivamente. La línea vertical en los gráficos del histograma corresponde a un límite de tamaño de corte de 3,0 μm . Los histogramas representan la dramática disminución del tamaño de los glóbulos observada en la formulación del Ejemplo 3 en comparación con la formulación original.

Además, la mejora en la estabilidad de la emulsión de la formulación del ejemplo 3 gracias a la inclusión de ácido fosfórico se muestra en la Figura 5. Utilizando un analizador de dispersión LUMiSizer®, se comparó la estabilidad de la formulación original con un lote representativo de la formulación del ejemplo 3 para evaluar rápidamente la inestabilidad del producto.

El LUMiSizer gira una muestra de la crema en una celda bajo una fuerza g elevada, simulando rápidamente la estabilidad estática a largo plazo, y mide la deriva de partículas a lo largo de la altura de la muestra para determinar cualquier separación de fases que pueda ocurrir. A través de la evaluación computacional de los datos, se determina un 'Índice de Inestabilidad' del producto; cuanto menor sea el número del Índice de Inestabilidad, más estable será el producto.

Los datos que se muestran en la Figura 5 indican que la formulación del Ejemplo 3 (línea inferior, identificada como RC2) es mucho más estable (número del índice de 0,009) y no se observa separación de fases durante las 10 horas de ejecución en comparación con las formulaciones originales (todas las demás líneas, identificadas como RC1 y RCT): la formulación original se separó rápidamente por fases en la primera hora de la prueba, lo que dio lugar a índices de inestabilidad en el rango de 0,056 a 0,087 al final del periodo de prueba de 10 horas. En la Figura 5, desde la parte superior del gráfico hasta la parte inferior, las formulaciones en orden son las siguientes: RC1-239C4X1, RC1-239D0X1 (dos formulaciones), RC1-239D6X1, RC1-239D8X1 y RC2-RDJ117052.

Además, se preparó un segundo lote de formulación tópica para la piel mediante el proceso descrito en el Ejemplo 3, pero con la composición que se muestra en la Tabla 2. Esto se hizo para demostrar el impacto de reducir las cantidades de fosfato de ruxolitinib y ácido fosfórico en la formulación. La formulación contenía 0,75 % (p/p) de fosfato de ruxolitinib en base

libre y aproximadamente 0,1 % de ácido fosfórico. La formulación debía ser estable frente a la formación de cristales durante 18 meses de pruebas de estabilidad a 25 °C y 60 % de humedad relativa y a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

Tabla 2

Componente	Cantidad por lote (kg)	% de Peso
Fosfato de ruxolitinib ^a	8,91	0,99 (0,75 ^b)
Propilenglicol	135	15,0
Metilparabeno	0,9	0,10
Propilparabeno	0,45	0,05
Goma xantana	3,6	0,40
Aceite mineral ligero	36	4,00
Estearato de glicerilo SE	27	3,00
Polisorbato 20	11,25	1,25
Petrolato blanco	63	7,00
Alcohol cetílico	27	3,00
Alcohol estearílico	15,75	1,75
Dimeticona 350	9	1,00
Triglicéridos, cadena media	45	5,00
Agua purificada	448,2	49,795
Ácido fosfórico 85 %	1,04	0,115 (0,098) ^c
Edetato disódico	0,45	0,05
Polietilenglicol 200	63	7,00
Fenoxietanol	4,5	0,50

5

^a El factor de conversión de sal de fosfato sobre base libre es 0,758

^b Equivalente sobre base libre

^c Ajustado para el agua en 85% de ácido fosfórico

Ejemplo 4. Experimentos de propagación

Para evaluar la eficacia de diversos ácidos para estabilizar la formulación original frente a la formulación de dihidrato de ruxolitinib, se llevaron a cabo experimentos de evaluación en los que se propagaron muestras de la formulación original con cristales de dihidrato de ruxolitinib, seguido de la adición de un ácido y, posteriormente, el seguimiento de la formación de cristales de la formulación mediante microscopía durante siete días. Se utilizó el siguiente procedimiento:

1. Cinco (5) g de 1,5 % (p/p) de crema de ruxolitinib (sobre base libre) de la formulación original se propagaron con aproximadamente 2 mg (0,04 – 0,05 % en peso) del dihidrato de ruxolitinib cristalino.
2. Se añadieron aproximadamente 0,1 – 2,0 equivalentes de ácido cítrico (a 1 equivalente de dihidrato de ruxolitinib) o 0,05 – 5 equivalentes de ácido fosfórico (a 1 equivalente de dihidrato de ruxolitinib) en función de los equivalentes de dihidrato de ruxolitinib propagado.
3. Las muestras se calentaron a 70°C durante una (1) hora con agitación.
4. Las muestras se enfriaron gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente con agitación.
5. Posteriormente, las muestras fueron analizadas mediante microscopía para detectar la presencia de cristales de dihidrato de ruxolitinib.

Los resultados de los experimentos de propagación con ácido cítrico y ácido fosfórico se muestran a continuación en las Tablas 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3

Dihidrato de ruxolitinib (mg)	0	2,1	2,5	2,6	2,2	2,6	2,3
Dihidrato de ruxolitinib (% en peso)	0	0,04	0,05	0,05	0,04	0,05	0,05
Ácido cítrico (mg)	0	0	5,2	10,0	25,1	52,1	100,1
Ácido cítrico (equiv)	0	0	0,1	0,2	0,5	1,0	2,0
Tiempo (días)	Resultados de microscopía (¿Se observaron cristales?)						
0	Sí	Sí	No	No	No	No	No

	(¿Se observaron cristales?)						
0	Sí	No	No	No	No	No	No
5	Sí	No	No	No	No	No	No
11	Sí	No	No	No	No	No	No
14	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
20	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
24	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
28	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
36	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
42	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
50	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
70	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
91	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No

Debido a que no se observaron cristales de dihidrato de ruxolitinib en la Tabla 3 en muestras enriquecidas de crema de ruxolitinib que contenían 1,0 equivalente y 2,0 equivalentes de ácido cítrico, el aditivo de ácido cítrico se redujo aún más a 0,7, 0,8 y 0,9 equivalentes de ácido cítrico, respectivamente, siguiendo el procedimiento detallado anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 5. Sin embargo, se detectaron cristales de dihidrato de ruxolitinib en estas muestras después de menos de 4 semanas, lo que significa que se necesita al menos 1,0 equivalente de ácido cítrico para que la crema de ruxolitinib sea lo suficientemente ácida como para evitar la formación de dihidrato de ruxolitinib cristalino.

Tabla 5

Dihidrato de ruxolitinib (mg)	0	2	2	2	2
Dihidrato de ruxolitinib (%)	0	0,05	0,05	0,05	0,05

en peso)					
Ácido cítrico (mg)	0	0	35	40	45
Ácido cítrico (equiv)	0	0	0,7	0,8	0,9
Tiempo (días)	Resultados de microscopía (¿Se observaron cristales?)				
0	Sí	Sí	No	No	No
4	Sí	Sí	No	No	No
12	Sí	Sí	Sí	No	No
18	Sí	Sí	Sí	No	No
26	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Debido a que no se observaron cristales de dihidrato de ruxolitinib en la Tabla 4 en muestras enriquecidas de crema de ruxolitinib que contenían 0,4 equivalentes y 0,5 equivalentes de ácido fosfórico después de cuatro meses, se necesitan al menos 0,4 equivalentes de ácido fosfórico para que la crema de ruxolitinib sea lo suficientemente ácida como para evitar la formación de dihidrato de ruxolitinib cristalino. Cuando la cantidad de ácido fosfórico añadido se redujo aún más a 0,22, 0,25 y 0,28 equivalentes, se detectaron cristales de dihidrato de ruxolitinib después de menos de 2 semanas (véase la Tabla 6)

Tabla 6

Dihidrato de ruxolitinib (mg)	0	2	2	2	2
Dihidrato de ruxolitinib (% en peso)	0	0,05	0,05	0,05	0,05
Ácido fosfórico (mg,) 1 N de solución acuosa	0	0	55,4	63	70,6
Ácido fosfórico (equiv)	0	0	0,22	0,25	0,28
Tiempo (días)	Resultados de microscopía				

	(¿Se observaron cristales?)				
Sí	Sí	No	No	No	Sí
Sí	Sí	No	No	No	Sí
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Ejemplo 5. Otras formulaciones tópicas para la piel

Se preparan formulaciones adicionales a escala de 900 kg según el procedimiento de fabricación del Ejemplo 3, pero utilizando las cantidades de excipientes y API que se muestran

5 en las Tablas 7-9 a continuación.

Tabla 7

Componente	Cantidad por lote (kg)	% de Peso
Fosfato de ruxolitinib ^a	17,8	1,98 (1,50 ^b)
Propilenglicol	135,0	15,00
Metilparabeno	0,90	0,10
Propilparabeno	0,45	0,05
Goma xantana	3,60	0,40
Aceite mineral ligero	36,0	4,00
Estearato de glicerilo SE	27,0	3,00
Polisorbato 20	11,25	1,25
Petrolato blanco	63,0	7,00
Alcohol cetílico	27,0	3,00
Alcohol estearílico	15,75	1,75
Dimeticona 350	9,0	1,00
Triglicéridos, cadena media	45,0	5,00
Agua purificada	438,2	48,69 (48,78) ^c
Ácido fosfórico 85 %	5,29	0,5882

		(0,5) ^c
Edetato disódico	0,45	0,05
Polietilenglicol 200	63,0	7,00
Fenoxietanol	4,50	0,50

^a El factor de conversión de sal de fosfato sobre base libre es 0,758

^b Equivalente sobre base libre

^c Ajustado para el agua en 85% de ácido fosfórico

5

Tabla 8

Componente	Cantidad por lote (kg)	% de Peso
Fosfato de ruxolitinib ^a	17,8	1,98 (1,50 ^b)
Propilenglicol	135,0	15,00
Metilparabeno	0,90	0,10
Propilparabeno	0,45	0,05
Goma xantana	3,60	0,40
Aceite mineral ligero	36,0	4,00
Estearato de glicerilo SE	27,0	3,00
Polisorbato 20	11,25	1,25
Petrolato blanco	63,0	7,00
Alcohol cetílico	27,0	3,00
Alcohol estearílico	15,75	1,75
Dimeticona 350	9,0	1,00
Triglicéridos, cadena media	45,0	5,00
Agua purificada	438,2	48,69 (48,71) ^c
Ácido fosfórico 85 %	1,06	0,1176 (0,1) ^c
Edetato disódico	0,45	0,05

Componente	Cantidad por lote (kg)	% de Peso
Polietilenglicol 200	63,0	7,00
Fenoxietanol	4,50	0,50

^a El factor de conversión de sal de fosfato sobre base libre es 0,758

^b Equivalente sobre base libre

^c Ajustado para el agua en 85% de ácido fosfórico

5

Tabla 9

Componente	Cantidad por lote (kg)	% de Peso
Fosfato de ruxolitinib ^a	17,8	1,98 (1,50 ^b)
Propilenglicol	135,0	15,00
Metilparabeno	0,90	0,10
Propilparabeno	0,45	0,05
Goma xantana	3,60	0,40
Aceite mineral ligero	36,0	4,00
Estearato de glicerilo SE	27,0	3,00
Polisorbato 20	11,25	1,25
Petrolato blanco	63,0	7,00
Alcohol cetílico	27,0	3,00
Alcohol estearílico	15,75	1,75
Dimeticona 350	9,0	1,00
Triglicéridos, cadena media	45,0	5,00
Agua purificada	438,2	48,69 (48,74)
Ácido fosfórico 85 %	3,18	0,3529 (0,3) ^c
Edetato disódico	0,45	0,05

Triglicérido de cadena media	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Agua purificada	48,92	48,42	47,92	46,92	44,92	46,72	42,72
Edetato disódico	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Polietilenglicol 200	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,70	7,70
Ácido cítrico anhidro	-	0,50	1,00	2,00	4,00	-	4,00
Fosfato de ruxolitinib	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98
Fenoxietanol	0,5	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

(*) La solubilidad del fosfato de ruxolitinib aún no se ha confirmado en estos sistemas.

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Se pretende también que dichas modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia citada en la presente solicitud se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.