

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de liberación prolongada que comprende
 - (i) {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - (ii) una primera hipromelosa caracterizada por tener una viscosidad aparente a una concentración de 2% en agua de 80 cP a 120 cP;
 - (iii) una segunda hipromelosa, caracterizada por tener una viscosidad aparente a una concentración de 2% en agua de 3000 cP a 5600 cP, en donde la forma de dosificación comprende 8% a 20% de la primera y segunda hipromelosas;
 - (iv) 16% a 22% en peso de celulosa microcristalina; y
 - (v) 45% a 55% en peso de monohidrato de lactosa.

en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona una relación de concentración en plasma pico media ($C_{\text{máx}}$) con respecto a una concentración en plasma de 12 horas media ($C_{12\text{h}}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de 9 a 40.
2. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 1, en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona una relación de concentración en plasma pico media ($C_{\text{máx}}$) con respecto a una concentración en plasma de 12 horas media ($C_{12\text{h}}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de 15 a 30.
3. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 1, en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo después de un alimento con alto contenido de grasas proporciona una relación de concentración en plasma pico media ($C_{\text{máx}}$) con respecto a una concentración en plasma de 12 horas media ($C_{12\text{h}}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de 10 a 70.

4. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 1, en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo después de un alimento con alto contenido de grasas proporciona una relación de concentración en plasma pico media ($C_{m\acute{a}x}$) con respecto a una concentración en plasma de 12 horas media (C_{12h}) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de 15 a 50.
5. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 1, en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo después de un alimento con alto contenido de grasas proporciona una relación de concentración en plasma pico media ($C_{m\acute{a}x}$) con respecto a una concentración en plasma de 12 horas media (C_{12h}) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de 25 a 45.
6. Un comprimido de liberación prolongada, que comprende {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un formador de matriz de liberación prolongada, en donde:
 - (a).la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona una concentración en plasma pico media ($C_{m\acute{a}x}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de $0,191 \mu M \pm 0,10 \mu M$; o
 - (b).la administración oral de uno o más comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona un tiempo medio hasta alcanzar la concentración en plasma pico ($T_{m\acute{a}x}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de 0,5 horas a 3 horas; o
 - (c).la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona una semivida media ($t_{1/2}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de 1 hora a 20 horas; o

- (d).la administración oral de uno o más comprimidos de liberación prolongada a un individuo después de un alimento con alto contenido de grasas proporciona una semivida media ($t_{1/2}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de 1 hora a 7 horas; o
- (e).cualquier combinación de (a) - (d).
7. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 6, en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo después de un alimento con alto contenido de grasas proporciona una semivida media ($t_{1/2}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de 2 a 5 horas.
 8. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 6, en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona una semivida media ($t_{1/2}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de 4,9 h $\pm$ 2,6 h.
 9. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 6, en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona una concentración en plasma pico media ($C_{m\acute{a}x}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de 0,191 μ M $\pm$ 0,10 μ M.
 10. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 6, en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma pico ($T_{m\acute{a}x}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de 0,5 horas a 3 horas.
 11. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 6, en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona una semivida media ($t_{1/2}$) de {1-{1-[3-

fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo de 1 hora a 20 horas.

12. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 6, en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo después de un alimento con alto contenido de grasas proporciona una semivida media ($t_{1/2}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo de 1 hora a 7 horas.
13. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 1, en donde el comprimido comprende del 10% al 15% en peso de la primera y segunda hipromelosas.
14. El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 6, en donde el al menos un formador de matriz de liberación prolongada es una primera hipromelosa caracterizada por tener una viscosidad aparente a una concentración del 2% en agua de 80 cP a 120 cP y una segunda hipromelosa, caracterizada por que tiene una viscosidad aparente a una concentración de 2% en agua de 3000 cP a 5600 cP, y en donde el comprimido comprende 10% a 15% en peso de la primera y segunda hipromelosas.
15. El comprimido de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el comprimido comprende 100 mg en una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. El comprimido de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el comprimido comprende 200 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
17. El comprimido de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el comprimido comprende 300 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-

d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El comprimido de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el comprimido comprende 600 mg en base a una base libre de 1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. El comprimido de liberación prolongada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la sal es la sal del ácido adípico de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo.
20. Un comprimido de liberación prolongada, que comprende:
 - (i) {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - (ii) una primera hipromelosa caracterizada por tener una viscosidad aparente a una concentración del 2% en agua de 80 cP a 120 cP;
 - (iii) una segunda hipromelosa, caracterizada por tener una viscosidad aparente a una concentración del 2% en agua de 3000 cP a 5600 cP, en donde la tableta comprende 10% a 15% en peso de la primera y segunda hipromelosas;
 - (iv) 16% a 22% en peso de celulosa microcristalina; y
 - (v) 45% a 55% en peso de lactosa monohidrato;
 en donde:
 - (a). la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona una relación de concentración en plasma pico media ($C_{máx}$) con respecto a una concentración en plasma de 12 horas media (C_{12h}) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de 15 a 30; o
 - (b). la administración oral de uno o más comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma pico ($T_{máx}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirroló[2,3-

d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de 0,5 horas a 3 horas; o

- (c). la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona una semivida media ($t_{1/2}$) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo de 1 hora a 20 horas; o
- (d). cualquier combinación de (a), (b) y (c).

- 21.** El comprimido de liberación prolongada de la reivindicación 20, en donde dicha sal es sal de ácido adípico de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo.