

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS TÓPICAS QUE COMPRENDEN 2-[3-[4-AMINO-3-(2-FLUORO-4-FENOXI-FENIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-1-IL]PIPERIDINA-1-CARBONIL]-4,4-DIMETILPENT-2-ENONITRIL

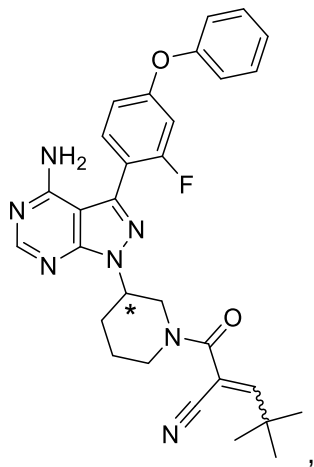
Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 62/958.616, presentada el 8 de enero de 2020, y la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 63/003.536, presentada el 1 de abril de 2020, los contenidos de cada una de las cuales se incorporan por referencia en la presente memoria en su totalidad.

La presente divulgación se dirige a composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden 2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo (Compuesto (I), también conocido como PRN473) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a métodos de uso del mismo, p. ej., en el tratamiento de diversos trastornos dermatológicos.

El Compuesto (I) es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). La enzima BTK es un miembro de la familia Tec de tirosina quinasas no de receptor. La BTK se expresa en la mayoría de las células hematopoyéticas, incluidas las células B, los mastocitos y los macrófagos. La BTK desempeña un papel en el desarrollo y la activación de las células B. La actividad de la BTK se ha implicado en la patogénesis de varios trastornos y afecciones, tales como los cánceres hematológicos relacionados con las células B (p. ej., el linfoma no de Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica de células B) y las enfermedades autoinmunes (p. ej., artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, pénfigo, IBD, lupus y asma).

El Compuesto (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y varias formas sólidas de cualquiera de los anteriores pueden inhibir la BTK y ser útiles en el tratamiento de trastornos y afecciones mediadas por la actividad de la BTK, incluyendo

varios trastornos dermatológicos. El Compuesto (I) se divulga como, p. ej., el Compuesto 125A/125B en la Tabla 1 de WO 2012/158764 y tiene la siguiente estructura:



donde *C es un centro estereoquímico.

Las composiciones farmacéuticas tópicas son útiles para tratar diversos trastornos dermatológicos. Estas formulaciones permiten la administración local de un ingrediente farmacéutico activo (API), mejorando potencialmente la eficacia y reduciendo los efectos adversos asociados a la administración sistémica del API. Sin embargo, muchos ingredientes farmacéuticos activos son difíciles de formular como suspensiones o soluciones (p. ej., geles, pomadas o cremas) adecuadas para su aplicación en la piel de un paciente que sufre un trastorno dermatológico. De forma ilustrativa, algunos API presentan una estabilidad química y física insuficiente en las formulaciones tópicas, lo que reduce su vida útil y su perfil de seguridad.

Las formulaciones tópicas estables pueden mejorar la vida útil y ofrecer una mejor estabilidad química y física y, en algunas modalidades, una mejor eficacia, particularmente en el tratamiento de trastornos dermatológicos utilizando inhibidores de BTK tal como el Compuesto (I). En consecuencia, existe una necesidad en la técnica de formulaciones tópicas estables que comprenden el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales formulaciones pueden ser útiles en el

tratamiento de trastornos dermatológicos, incluyendo, pero no limitado a, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, lupus cutáneo, lupus eritematoso cutáneo, dermatitis, lupus discoide, dermatitis atópica, penfigoide bulloso, reacción cutánea relacionada con medicamentos, urticaria crónica idiopática, urticaria crónica espontánea, dermografismo sintomático, alopecia, alopecia areata, vitíligo, pioderma gangrenoso, penfigoide membranoso, epidermólisis bullosa adquirida, Síndrome de Steven Johnson, TEN Necrólisis epidérmica tóxica, erupciones por medicamentos, foliculitis decalvante, pseudofoliculitis de la barba, vasculitis leucocitoclástica, hidradenitis supurativa, pustulosis palmar plantar, dermatitis liquenoide, dermatitis herpetiforme, rosácea, eritema de la rosácea, rosácea papulopustular, dermatosis neutrofílica, prurito asociado a la enfermedad renal crónica, prurito inducido por la enfermedad renal en fase terminal, acné, micosis fungoide y síndrome dulce.

En la presente memoria se describen novedosas composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y métodos de uso y fabricación del mismo. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas se utilizan para tratar a un sujeto que padece un trastorno dermatológico, p. ej., aplicando la composición a al menos una parte de la piel del sujeto.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica para su aplicación en la piel de un sujeto, comprendiendo la composición farmacéutica tópica:

un compuesto elegido entre el isómero (E), el isómero (Z) y una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo (Compuesto (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; y

al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

en donde la composición está en una forma elegida entre suspensiones, soluciones y combinaciones de las mismas.

5 En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está micronizado. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una distribución de tamaño de partícula D_{90} que varía de aproximadamente 5 y aproximadamente 10 micrómetros.

En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma amorfa del Compuesto (I).

10 En algunas modalidades, el compuesto es una forma cristalina del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (I) del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

15 En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

20 En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonilo)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica está en la forma de una suspensión.

25 En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas están en una forma elegida entre geles, pomadas y cremas.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica para su aplicación en la piel de un sujeto, en donde la composición farmacéutica tópica está en la forma de una suspensión que comprende:

un compuesto elegido entre el isómero (E), el isómero (Z) y una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo (Compuesto (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende:

- un vehículo;
- un humectante y/o un emoliente;
- un agente humectante; y
- un espesante.

En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está micronizado. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una distribución de tamaño de partícula D_{90} que varía de 5 a 10 micrómetros.

En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma cristalina del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (I) del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonilo)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, el vehículo no disuelve sustancialmente, individualmente o en combinación, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el vehículo se elige entre agua, aceite mineral y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, el humectante y/o el emoliente retiene el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la piel, p.ej., retiene una cantidad del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en al menos una parte de la piel de un sujeto. el humectante y/o el emoliente comprende al menos un componente elegido entre propilenglicol, glicerina, triglicéridos de cadena media y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el agente humectante mantiene el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo desaglomerado, p. ej., el agente humectante reduce la cantidad de aglomeración en relación con una formulación sustancialmente similar que no contiene el agente humectante. En algunas modalidades, el agente humectante comprende al menos un componente elegido entre sorbitán polietoxilado y ácido oleico (Polisorbato 80), dimeticona (polidimetilsiloxano) y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, el espesante comprende al menos un componente elegido entre polímeros de ácido poliacrílico reticulado (polímeros Carbopol®), aceites

de ricino hidrogenados, ceras microcristalinas y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende:

- 5 un vehículo elegido entre agua, aceite mineral y combinaciones de los mismos;
- un humectante y/o un emoliente que comprenda al menos un componente elegido entre propilenglicol, glicerina, triglicéridos de cadena media y combinaciones de cualquiera de los anteriores;
- un agente humectante que comprende al menos un componente elegido entre sorbitán polietoxilado y ácido oleico (Polisorbato 80), dimeticona (polidimetilsiloxano) y combinaciones de los mismos; y
- 10 un espesante que comprende al menos un componente elegido entre polímeros de ácido poliacrílico reticulado (polímeros Carbopol®), aceites de ricino hidrogenados, ceras microcristalinas y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

- 15 En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica comprende:
 - aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de triglicéridos de cadena media;
 - 20 aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de sorbitán polietoxilado y ácido oleico (Polisorbato 80);
 - aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de glicerina natural;
 - aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 45 % en peso de propilenglicol;

aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % en peso de metilparabeno;

aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,2 % en peso de propilparabeno;

5 aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4 % en peso de un polímero de ácido poliacrílico reticulado;

una cantidad de aproximadamente el 10 % (p/p) de solución de hidróxido de sodio; y

Q.S. hasta 100 de agua.

10 En algunas modalidades, el polímero de ácido poliacrílico reticulado es el polímero Carbopol® 980.

En algunas modalidades, la cantidad de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p) es suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica tópica a un valor en el rango de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8,5.

15 En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en la composición farmacéutica tópica en una cantidad de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 5 % o aproximadamente el 10 %, en peso de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto (I).

20 En algunas modalidades, el compuesto es una forma amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma cristalina del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (I) del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

5 En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonilo)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

10 En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica comprende:

aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 5 %, o aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

aproximadamente el 2 % en peso de triglicéridos de cadena media;

15 aproximadamente el 2 % en peso de sorbitán polietoxilado y ácido oleico (Polisorbato 80);

aproximadamente el 5 % en peso de glicerina natural;

aproximadamente el 10 % en peso de propilenglicol;

aproximadamente el 0,20 % en peso de metilparabeno;

20 aproximadamente el 0,05 % en peso de propilparabeno;

aproximadamente el 0,75 % en peso de un polímero de ácido poliacrílico reticulado;

una cantidad de 10 % (p/p) de solución de hidróxido de sodio; y

Q.S. hasta 100 de agua.

En algunas modalidades, el polímero de ácido poliacrílico reticulado es el polímero Carbopol® 980.

En algunas modalidades, la cantidad de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p) es suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica tópica a un valor en el rango de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica está en forma de gel.

En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma cristalina del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (I) del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonilo)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica comprende:

aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 % en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 20 % en peso de triglicéridos de cadena media;

aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 20 % en peso de cera microcristalina;

5 aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 % en peso de aceite de ricino hidrogenado;

aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 10 % en peso de dimeticona; y

Q.S. hasta 100 de aceite mineral blanco.

10 En algunas modalidades, la dimeticona tiene una viscosidad de 12.500 centistokes (cSt).

En algunas modalidades, el aceite mineral blanco es el Aceite Mineral Blanco Kaydol.

15 En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 5 % o aproximadamente el 10 %, en peso de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma amorfa del Compuesto (I).

20 En algunas modalidades, el compuesto es una forma cristalina del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (I) del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

25 En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonilo)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica comprende:

aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 5 %, o aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

aproximadamente el 2 % en peso de triglicéridos de cadena media;

aproximadamente el 2% a aproximadamente el 20 % en peso de sorbitán polietoxilado y ácido oleico (Polisorbato 80);

aproximadamente el 5 % en peso de glicerina natural;

aproximadamente el 10 % en peso de propilenglicol;

aproximadamente el 0,20 % en peso de metilparabeno;

aproximadamente el 0,05 % en peso de propilparabeno;

aproximadamente el 0,75 % en peso de un polímero de ácido poliacrílico reticulado;

una cantidad de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p); y

Q.S. hasta 100 de agua.

En algunas modalidades, el polímero de ácido poliacrílico reticulado es el polímero Carbopol® 980.

En algunas modalidades, la cantidad de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p) es suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica tópica a un valor en el rango de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica está en forma de gel.

En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma cristalina del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (I) del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonilo)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica comprende: aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de triglicéridos de cadena media;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de cera microcristalina;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso de aceite de ricino hidrogenado;

5 aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso de dimeticona;
y

Q.S. hasta 100 de un aceite mineral.

En algunas modalidades, la dimeticona tiene una viscosidad de 12.500 centistokes (cSt).

10 En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica tópica está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 5 %, o aproximadamente el 10 %, en peso de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto (I).

15 En algunas modalidades, el compuesto es una forma amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma cristalina del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (I) del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

20 En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

25 En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-

1-il)piperidina-1-carbonilo)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica comprende:

aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 5 %, o aproximadamente el 10 %, en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

aproximadamente el 10 % en peso de triglicéridos de cadena media;

aproximadamente el 5 % en peso de cera microcristalina;

aproximadamente el 2 % en peso de aceite de ricino hidrogenado;

aproximadamente el 3% en peso de dimeticona; y

Q.S. hasta 100 de un aceite mineral.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica se presenta en forma de pomada.

En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma cristalina del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (I) del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-

1-il)piperidina-1-carbonilo)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica en la forma de una crema para su aplicación en la piel de un sujeto, comprendiendo la composición:

aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 45 % en peso de ácido oleico;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de glicerina;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 45 % en peso de propilenglicol;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de alcohol bencílico;

aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5 % en peso de copolímeros de alto peso molecular de ácido acrílico y acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀ reticulados con alil pentaeritritol (un polímero Pemulen™);

una cantidad de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p) suficiente para ajustar el pH a aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8,5; y

Q.S. hasta 100 de agua.

En algunas modalidades, los copolímeros de alto peso molecular de ácido acrílico y acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀ reticulados con alil pentaeritritol (un polímero Pemulen™) son Permulen™ TR-1.

En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma cristalina del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (I) del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

5 En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

10 En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonilo)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica en la forma de una crema comprende:

15 aproximadamente el 0,2 % en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

aproximadamente el 25 % en peso de ácido oleico;

aproximadamente el 5 % en peso de glicerina;

aproximadamente el 5 % en peso de propilenglicol;

20 aproximadamente el 1 % en peso de alcohol bencílico;

aproximadamente el 0,75 % en peso de polímero Pemulen™ TR-1;

una cantidad de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p); y

Q.S. hasta 100 de agua.

En algunas modalidades, la cantidad de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p) es suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica tópica a un valor en el rango de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5.

En algunas modalidades, el compuesto es el Compuesto (I).

5 En algunas modalidades, el compuesto es una forma amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el compuesto es una forma cristalina del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (I) del Compuesto (I). En algunas modalidades, el compuesto es la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

10 En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

15 En algunas modalidades, al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonilo)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto (I) es el isómero (E).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 La **FIG. 1** muestra un difractograma de polvo de rayos X para la Forma cristalina (I) del Compuesto (I), referida en la presente memoria como Forma cristalina (I), mostrando los grados 2θ (2-theta) en el eje X y la intensidad relativa en el eje Y.

La **FIG. 2** muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y una curva térmica de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma cristalina (I) del
25 Compuesto (I).

La **FIG. 3** muestra un difractograma de polvo de rayos X para la Forma cristalina (II) del Compuesto (I), referida en la presente memoria como Forma cristalina (II), mostrando los grados 2θ (2-theta) en el eje X y la intensidad relativa en el eje Y.

La **FIG. 4** muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y una curva térmica de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

Las **FIG. 5A** y **FIG. 5B** representan los resultados de la inhibición de IgG (FcγR) en un modelo de Arthus (macrófagos/neutrófilos) de rata empleando una dosificación de tres días de formulaciones de gel que comprenden el Compuesto (I).

Las **FIG. 6A** y **FIG. 6B** representan los resultados de la inhibición de IgG (FcγR) en un modelo de Arthus (macrófagos/neutrófilos) de rata empleando una dosificación de un día de formulaciones de pomada que comprenden el Compuesto (I).

Las **FIG. 7A** y **FIG. 7B** representan los resultados de la inhibición de IgG (FcγR) en un modelo de Arthus (macrófagos/neutrófilos) de rata empleando una dosificación de tres días de formulaciones de pomada que comprenden el Compuesto (I).

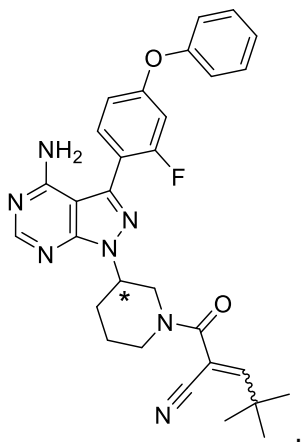
La **FIG. 8** representa gráficamente la cantidad media de Compuesto (I) (ng) administrada a la epidermis y la dermis 24 h después de la aplicación de tres variantes de formulación al 2 % utilizando la Forma cristalina (I) del Compuesto (I), el Compuesto amorfo (I) y la Forma cristalina (II) del Compuesto (I). Los puntos de datos representan la cantidad acumulada de Compuesto (I) de 5 réplicas y 1 donante ($n = 4-5$). Las barras de error representan una desviación estándar. Se eliminaron los valores atípicos estadísticos.

DEFINICIONES:

Tal y como se utiliza en la presente memoria, "un" o "una" entidad se refiere a una o más de esa entidad, p. ej., "un compuesto" se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto, a menos que se indique lo contrario. Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se utilizan indistintamente en la presente memoria.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa aproximadamente, en la región de, más o menos, o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza junto con un rango numérico, modifica dicho rango ampliando los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido con una variación del 5 %.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, "Compuesto (I)" se refiere al isómero (E), al isómero (Z) o a una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo, (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo, o una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) del 2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo, que tiene la siguiente estructura:



donde *C es un centro estereoquímico.

Cuando el Compuesto (I) se denota como (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo, puede contener el correspondiente enantiómero (S) como impureza en menos del

1 % en peso, o una impureza en menos del 5 % en peso. Por consiguiente, cuando el Compuesto (I) se denota como una mezcla de enantiómeros (R) y (S) de 2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo, la cantidad de enantiómero (R) o (S) en la mezcla es superior al 1 % en peso. Del mismo modo, cuando el Compuesto (I) se denota como el isómero (E), puede contener el correspondiente isómero (Z) como impureza en menos del 1 % en peso. Por consiguiente, cuando el Compuesto (I) se denota como una mezcla de los isómeros (E) y (Z) del 2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo, la cantidad del isómero (E) o (Z) en la mezcla es superior al 1 % en peso.

En algunas modalidades, el Compuesto (I) es una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) de 2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, el Compuesto (I) es sustancialmente (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, el Compuesto (I) es al menos aproximadamente el 75 %, p. ej., al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, en peso de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, el Compuesto (I) es al menos aproximadamente el 95 % en peso de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En la presente memoria, el Compuesto (I) puede referirse como un "fármaco", "agente activo", "un agente terapéuticamente activo" o un "API".

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "solución" con respecto a la forma de una composición farmacéutica tópica incluye emulsiones en donde el API está disuelto en un vehículo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "suspensión" con respecto a la forma de una composición farmacéutica tópica incluye formulaciones en donde el API está disperso/suspendido en un vehículo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, "sustancialmente puro" en relación con una forma isomérica geométrica se refiere a un compuesto, tal como el Compuesto (I), en donde más del 70 % en peso o en moles del compuesto está presente como la forma isomérica dada. Por ejemplo, la frase "el Compuesto (I) es un isómero (E) sustancialmente puro" se refiere al Compuesto (I) que tiene al menos el 70 % en peso o en moles de la forma isomérica (E), y la frase "el Compuesto (I) es un isómero (Z) sustancialmente puro" se refiere al Compuesto (I) que tiene al menos el 70 % en peso o

en moles de la forma isomérica (Z). En algunas modalidades, al menos el 80 % en peso o en moles del Compuesto (I) es la forma (E) o al menos el 80 % en peso o en moles del Compuesto (I) es la forma (Z). En algunas modalidades, al menos el 85% en peso o en moles del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos el 85% en peso o en moles del Compuesto (I) está en la forma (Z). En algunas modalidades, al menos el 90 % en peso o en moles del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos el 90 % en peso o en moles del Compuesto (I) está en la forma (Z). En algunas modalidades, al menos el 95 % en peso o en moles del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos el 95 % en peso o en moles del Compuesto (I) está en la forma (Z). En algunas modalidades, al menos el 97 % en peso o en moles, o el 98% en peso o en moles, del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos el 97 % en peso o en moles, o el 98 % en peso o en moles, del Compuesto (I) está en la forma (Z). En algunas modalidades, al menos el 99 % en peso o en moles del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos el 99 % en peso o en moles del Compuesto (I) está en la forma (Z). Las cantidades relativas de los isómeros (E) y (Z) en una mezcla sólida pueden determinarse de acuerdo con métodos y técnicas estándar conocidos en la técnica.

En algunas modalidades, el Compuesto (I) es una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

En algunas modalidades, el Compuesto (I) es un isómero (E) sustancialmente puro de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, el Compuesto (I) es al menos aproximadamente el 75 %, p. ej., al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, en peso del isómero (E) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-

fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo. En algunas modalidades, el Compuesto (I) es al menos el 95 % en peso del isómero (E) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

5 Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de sal no tóxica de un compuesto de esta descripción. Las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I) de la presente descripción incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales

10 farmacéuticamente aceptables adecuadas son, p. ej., las descritas en Berge, S.M., et al. *J. Pharma. Sci.* 66:1-19 (1977). Los ejemplos no limitantes de las sales farmacéuticamente aceptables descritas en ese artículo incluyen: acetato; bencenosulfonato; benzoato; bicarbonato; bitartrato; bromuro; edetato de calcio; camsilato; carbonato; cloruro; citrato; dihidrocloruro; edetato; edisilato; estolato; esilato;

15 fumarato; gluceptato; gluconato; glutamato; glicolilarsanilato; hexilresorcinato; hidrabamina; hidrobromuro; hidrocloreuro; hidroxinaftoato; yoduro; isetionato; lactato; lactobionato; malato; maleato; mandelato; mesilato; metilbromuro; metilnitrato; metilsulfato; mucato; napsilato; nitrato; pamoato (embonato); pantotenato; fosfato/difosfato; poligalacturonato; salicilato; estearato; subacetato; succinato; sulfato;

20 tanato; tartrato; teociato; trietioduro; benzatina; cloroprocaína; colina; dietanolamina; etilendiamina; meglumina; procaína; aluminio; calcio; litio; magnesio; potasio; sodio; y zinc.

Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos apropiados incluyen: sales formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido perclórico; sales

25

formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico; y sales formadas mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica, tal como el intercambio iónico.

Los ejemplos no limitantes adicionales de sales farmacéuticamente aceptables incluyen

5

sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato,

10

2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato y valerato. Los ejemplos no

limitantes de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta

15

descripción también contempla la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos descritos en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Los ejemplos no limitantes adicionales de sales farmacéuticamente

20

aceptables incluyen cationes de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Otros ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen besilato y sales de glucosamina.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica. Por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable es

25

generalmente seguro e incluye vehículos y excipientes que se consideran generalmente aceptables para el uso farmacéutico en mamíferos.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma o trastorno, o enfermedad, o a una disminución significativa de la actividad en la línea base de una actividad o proceso biológico.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento", cuando se utiliza en relación con un trastorno o afección, incluye cualquier efecto, p. ej., disminuir, reducir, modular, mejorar o eliminar, que da lugar a la mejora del trastorno o afección. La mejora o la disminución de la gravedad de cualquier síntoma del trastorno o afección puede evaluarse fácilmente según los métodos y técnicas estándar conocidos en la técnica.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, un "mamífero" se refiere a los animales domesticados (p. ej., perros, gatos y caballos) y a los seres humanos. En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "DSC" se refiere al método analítico de la calorimetría diferencial de barrido.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "TGA" se refiere al método analítico de análisis termo gravimétrico (también denominado termogravimétrico).

Tal y como se utiliza en la presente memoria, los tamaños de las partículas se expresan en términos de distribución del tamaño de las partículas (PSD) (p. ej., los valores D_{10} , D_{50} y D_{90}). La distribución del tamaño de las partículas puede verse afectada por el estado de hidratación de las mismas. A título ilustrativo, una distribución del tamaño de las partículas en estado húmedo puede diferir de una distribución del tamaño

de las partículas en estado seco y, de manera correspondiente, poseer diferentes valores característicos D_{10} , D_{50} , y D_{90} .

Como comprendería una persona con conocimientos ordinarios de la técnica, los tamaños de las partículas y las distribuciones del tamaño de las partículas de los polvos pueden medirse utilizando diversas técnicas conocidas en la técnica, tales como la difracción láser. En algunas modalidades, las distribuciones del tamaño de las partículas de las formas sólidas del Compuesto (I) se expresan utilizando valores (p. ej., valores D_{10} , D_{50} , y D_{90}) medidos por difracción láser.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, " D_{50} " se refiere a la mediana del diámetro de una distribución del tamaño de las partículas.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, " D_{10} " se refiere al diámetro de partícula en el que el 10 % de una población de partículas posee un diámetro de partícula de D_{10} o inferior.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, " D_{90} " se refiere al diámetro de partícula en el que el 90 % de una población de partículas posee un diámetro de partícula de D_{90} o inferior.

EJEMPLOS DE MODALIDADES 1:

Las modalidades no limitantes de la descripción incluyen:

1. Una composición farmacéutica tópica para aplicar a la piel de un sujeto, comprendiendo la composición farmacéutica:

un compuesto elegido entre el isómero (E), el isómero (Z) y una mezcla de los isómeros (E) y (Z) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo (Compuesto (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,
en donde la composición está en una forma elegida entre una suspensión, una
solución y combinaciones de las mismas.

5

2. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 1, en donde la
composición está en la forma de una suspensión.

3. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 1, en donde la
composición es una formulación elegida entre un gel, una pomada y una crema.

10

4. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 2, en donde la
composición comprende:

un compuesto elegido entre el isómero (E), el isómero (Z) y una mezcla de los
isómeros (E) y (Z) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo (Compuesto (I)), o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

15

el al menos un excipiente farmacéutico aceptable comprende:

un vehículo que no disuelva sustancialmente, individualmente o en
combinación, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20

un humectante y/o un emoliente para retener el Compuesto (I) o la sal
farmacéuticamente aceptable del mismo en la piel;

un agente humectante para mantener el Compuesto (I) o la sal
farmacéuticamente aceptable del mismo desaglomerado; y

un espesante.

25

5. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 4, en donde el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) está micronizado.

5 6. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 4, en donde el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) tiene una distribución del tamaño de las partículas D_{90} que oscila entre 5 y 10 micrómetros.

7. La composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las Modalidades 4-6, en donde:

10 el vehículo se elige entre agua, aceite mineral y combinaciones de los mismos;
el humectante y/o emoliente comprende al menos uno de propilenglicol, glicerina, triglicéridos de cadena media y combinaciones de los mismos;

15 el agente humectante comprende al menos uno de sorbitán polietoxilado y ácido oleico (Polisorbato 80), dimeticona (polidimetilsiloxano) y combinaciones de los mismos;
y

el espesante comprende al menos uno de un polímero de ácido poliacrílico reticulado (un polímero Carbopol®), un aceite de ricino hidrogenado, una cera microcristalina y combinaciones de los mismos.

20 8. La composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las Modalidades 4-7, en donde la composición comprende:

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso, del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de triglicéridos de cadena media;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso, de sorbitán polietoxilado y ácido oleico (Polisorbato 80);

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de glicerina natural;

5 aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 45 % en peso de propilenglicol;
aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % en peso de metilparabeno;

aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,2 % en peso de propilparabeno;

10 aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4 %, en peso de un polímero de ácido poliacrílico reticulado (polímero Carbopol® 980);

una cantidad del 10 % (p/p) de solución de hidróxido de sodio para ajustar el pH a aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8,5; y

Q.S. hasta 100 de agua.

15

9. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 8, en donde el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad del 0,1 %, 0,5 %, 2 %, o 5 % o 10 %, en peso de la composición.

20

10. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 8 o 9, en donde la composición comprende:

aproximadamente el 0,1 %, 0,5 %, 2 %, 5 % o 10 %, en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

aproximadamente el 2 %, en peso de triglicéridos de cadena media;

25

aproximadamente el 2 %, en peso de sorbitán polietoxilado y ácido oleico (Polisorbato 80);

aproximadamente el 5 %, en peso de glicerina natural;

aproximadamente el 10 %, en peso de propilenglicol;

5 aproximadamente el 0,20 %, en peso de metilparabeno;

aproximadamente el 0,05 %, en peso de propilparabeno;

aproximadamente el 0,75 %, en peso de un polímero de ácido poliacrílico reticulado (Carbopol® 980);

10 una cantidad del 10 % (p/p) de solución de hidróxido de sodio para ajustar el pH a aproximadamente $5,0 \pm 0,5$; y

Q.S. hasta 100 de agua.

11. La composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las Modalidades 8-10, en donde la composición es una formulación en gel.

15 12. La composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las Modalidades 4-6, en donde la composición comprende:

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 %, en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 %, en peso de triglicéridos de cadena media;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 %, en peso de cera microcristalina;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 %, en peso de aceite de ricino hidrogenado;

aproximadamente del 0,01 % a aproximadamente el 10 %, en peso de dimeticona; y

Q.S. hasta 100 de un aceite mineral.

5 13. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 12, en donde el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad del 0,1 %, 0,5 %, 2 %, 5 % o 10 %, en peso de la composición.

10 14. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 12 o 13, en donde la composición comprende:

aproximadamente el 0,1 % 0,5 %, 2 %, 5 % o 10 %, en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

aproximadamente el 10 %, en peso de triglicéridos de cadena media;

aproximadamente el 5 %, en peso de cera microcristalina;

15 aproximadamente el 2 %, en peso de aceite de ricino hidrogenado;

aproximadamente el 3 %, en peso de dimeticona; y

Q.S. hasta 100 de un aceite mineral.

20 15. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 14, en donde la dimeticona tiene una viscosidad de 12.500 centistokes (cSt).

16. La composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las Modalidades 12-14, en donde la composición es una formulación en pomada.

17. Una composición farmacéutica tópica en la forma de una crema para su aplicación en la piel de un sujeto, comprendiendo la composición:

aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 %, en peso del Compuesto

(I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5

aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 45 %, en peso de ácido oleico;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 %, en peso de glicerina;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 45 %, en peso de propilenglicol;

10

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %, en peso de alcohol bencílico;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %, en peso de copolímeros de ácido acrílico de alto peso molecular y acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀ reticulados con alil pentaeritritol (un polímero Permulen™);

15

una cantidad de 10 % (p/p) de solución de hidróxido de sodio para ajustar el pH a aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8,5; y

Q.S. hasta 100 de agua.

18. La composición farmacéutica tópica de la Modalidad 18, en donde el polímero Permulen™ es Permulen™ TR-1.

20

19. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 17 o 18, en donde la composición comprende:

aproximadamente el 0,2 %, en peso del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25

aproximadamente el 25 %, en peso de ácido oleico;

aproximadamente el 5 %, en peso de glicerina;

aproximadamente el 5 %, en peso de propilenglicol;

aproximadamente el 1 %, en peso de alcohol bencílico;

aproximadamente el 0,75 %, en peso del polímero Permulen™ TR-1;

5

una cantidad del 10 % (p/p) de solución de hidróxido de sodio para ajustar el pH a aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5; y

Q.S. hasta 100 de agua.

10

20. La composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las Modalidades 1-19, en donde el compuesto es la forma de base libre de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo (Compuesto (I)).

15

21. La composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las Modalidades 1-20, en donde el compuesto es una forma amorfa o cristalina de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo (Compuesto (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

22. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 21, en donde la forma cristalina es la forma cristalina I o la forma cristalina II de la base libre de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo (Compuesto (I)).

25

23. La composición farmacéutica tópica según la Modalidad 21 o 22, en donde al menos el 95 % de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo (Compuesto (I)) es el isómero (E).

24. Un método para tratar un trastorno dermatológico mediado por la tirosina quinasa de Bruton (BTK) en un mamífero que lo necesita, que comprende:

administrar por vía tópica en la piel del mamífero la composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las Modalidades 1-23.

25. Un método para tratar un trastorno dermatológico elegido entre pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, lupus cutáneo, lupus eritematoso cutáneo, dermatitis, lupus discoide, dermatitis atópica, penfigoide bulloso, reacción cutánea relacionada con medicamentos, urticaria crónica idiopática, urticaria crónica espontánea, dermografismo sintomático, alopecia, alopecia areata, vitíligo, pioderma gangrenoso, penfigoide membranoso, epidermólisis bullosa adquirida, Síndrome de Steven Johnson, TEN, Necrólisis epidérmica tóxica, erupciones por medicamentos, foliculitis decalvante, pseudofoliculitis de la barba, vasculitis leucocitoclástica, hidradenitis supurativa, pustulosis palmar plantar, dermatitis liquenoide, dermatitis herpetiforme, rosácea, eritema de la rosácea, rosácea papulopustular, dermatosis neutrofílica, prurito asociado a la enfermedad renal crónica, prurito inducido por la enfermedad renal en fase terminal, acné, micosis fungoide y síndrome dulce en un mamífero que lo necesita, que comprende:

administrar por vía tópica en la piel del mamífero la composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las Modalidades 1-23.

26. El método de la Modalidad 24 o 25, en el que el mamífero es un ser humano.

EJEMPLOS DE MODALIDADES 2:

Las modalidades no limitantes de la descripción incluyen:

5

1. Una composición farmacéutica que comprende:

al menos un compuesto elegido entre 2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

al menos un agente gelificante dependiente del pH,

10

en donde la composición farmacéutica está en la forma de un gel.

2. La composición farmacéutica de la Modalidad 1, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4 % en peso del al menos un agente gelificante dependiente del pH.

15

3. La composición farmacéutica de la Modalidad 1 o 2, en donde el al menos un agente gelificante dependiente del pH se elige entre los polímeros Carbopol®.

20

4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-3, en donde el al menos un agente gelificante dependiente del pH es el polímero Carbopol® 980.

5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde el al menos un compuesto está al menos parcialmente suspendido en el gel.

25

6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-5, en donde el al menos un compuesto está sustancialmente suspendido en el gel.

5

7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-6, en donde el al menos un compuesto está suspendido en el gel.

8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-7, que comprende además al menos un emoliente o humectante.

10

9. La composición farmacéutica de la Modalidad 8, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 65 % en peso del al menos un emoliente o humectante.

15

10. La composición farmacéutica de la Modalidad 8 o 9, en donde el al menos un emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos.

20

11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 8-10, en donde el al menos un emoliente o humectante es glicerina y propilenglicol.

12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-11, que comprende además al menos un conservante.

25

13. La composición farmacéutica de la Modalidad 12, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,7 % en peso del al menos un conservante.

5 14. La composición farmacéutica de la Modalidad 12 o 13, en donde el al menos un conservante se elige entre metilparabeno, propilparabeno y combinaciones de los mismos.

10 15. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 12-14, en donde el al menos un conservante es metilparabeno y propilparabeno.

16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-15, que comprende además al menos un agente lubricante.

15 17. La composición farmacéutica de la Modalidad 16, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso del al menos un agente lubricante.

20 18. La composición farmacéutica de la Modalidad 16 o 17, en donde el al menos un agente lubricante se elige entre los triglicéridos de cadena media.

19. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-18, que comprende además al menos un agente humectante.

20. La composición farmacéutica de la Modalidad 19, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso del al menos un agente humectante.

5

21. La composición farmacéutica de la Modalidad 19 o 20, en donde el al menos un agente humectante es polisorbato 80.

22. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-21, que comprende además al menos un vehículo.

10

23. La composición farmacéutica de la Modalidad 22, en donde el al menos un vehículo se elige entre soluciones acuosas.

15

24. La composición farmacéutica de la Modalidad 22 o 23, en donde el al menos un vehículo es agua purificada.

20

25. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-24, que comprende además una cantidad de una solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p) suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor en el rango de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8,5.

26. La composición farmacéutica de la Modalidad 25, en donde el valor está en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 6.

25

27. La composición farmacéutica de la Modalidad 25 o 26, en donde el valor está en el rango de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5.

28. La composición farmacéutica de una cualquiera de las modalidades 25-
5 27, en donde el valor es aproximadamente 5.

29. La composición farmacéutica de la Modalidad 4, en donde la composición farmacéutica comprende:

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de triglicéridos
10 de cadena media;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de Polisorbato
80;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de glicerina;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 45 % en peso de propilenglicol;

15 aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % en peso de metilparabeno;

aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,2 % en peso de propilparabeno;

20 aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4 % en peso de polímero Carbopol® 980;

una cantidad de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p) suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 6; y

Q.S. hasta 100 de agua purificada.

30. La composición farmacéutica de la Modalidad 29, en donde la composición farmacéutica comprende:

aproximadamente el 2 % en peso de triglicéridos de cadena media;

aproximadamente el 2 % en peso de Polisorbato 80;

5 aproximadamente el 5% en peso de glicerina;

aproximadamente el 10 % en peso de propilenglicol;

aproximadamente el 0,2 % en peso de metilparabeno;

aproximadamente el 0,05 % en peso de propilparabeno;

aproximadamente el 0,75 % en peso de polímero Carbopol® 980;

10 una cantidad de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p) suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 6; y

Q.S. hasta 100 de agua purificada.

15 31. Una composición farmacéutica que comprende:

al menos un compuesto elegido entre 2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

al menos un hidrocarburo saturado,

20 en donde la composición farmacéutica está en la forma de una pomada.

32. La composición farmacéutica de la Modalidad 31, en donde el al menos un hidrocarburo saturado se elige entre aceite mineral, aceite de ricino hidrogenado y combinaciones de los mismos.

33. La composición farmacéutica de la Modalidad 31 o 32, en donde el al menos un hidrocarburo saturado es aceite mineral y aceite de ricino hidrogenado.

34. La composición farmacéutica de la Modalidad 32 o 33, en donde el aceite mineral se elige entre los aceites minerales blancos.

35. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 32-34, en donde el aceite mineral es Aceite Mineral Blanco Kaydol.

36. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 31-35, en donde el al menos un compuesto está al menos parcialmente suspendido en la pomada.

37. La composición farmacéutica de un cualquiera de las Modalidades 31-36, en donde el al menos un compuesto está sustancialmente suspendido en la pomada.

38. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 31-37, en donde el al menos un compuesto está suspendido en la pomada.

39. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 31-38, que comprende además al menos un modificador de la viscosidad.

40. La composición farmacéutica de la Modalidad 39, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso del al menos un modificador de la viscosidad.

41. La composición farmacéutica de la Modalidad 39 o 40, en donde el al menos un modificador de la viscosidad es cera microcristalina.

5

42. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 31-41, que comprende además al menos un agente dispersante.

10

43. La composición farmacéutica de la Modalidad 42, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 30 % en peso del al menos un agente dispersante.

15

44. La composición farmacéutica de la Modalidad 42 o 43, en donde el al menos un agente dispersante se elige entre dimeticona, triglicéridos de cadena media y combinaciones de los mismos.

45. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 42-44, en donde el al menos un agente dispersante es dimeticona y triglicéridos de cadena media.

20

46. La composición farmacéutica de la Modalidad 44 o 45, en donde la dimeticona tiene una viscosidad de 12.500 centistokes (cSt).

25

47. La composición farmacéutica de la Modalidad 32, en donde la composición farmacéutica comprende:

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de triglicéridos de cadena media;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de cera microcristalina;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso de aceite de ricino hidrogenado;

5 aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso de dimeticona;
y

Q.S. hasta 100 de aceite mineral blanco.

10 48. La composición farmacéutica de la Modalidad 47, en donde la
composición farmacéutica comprende:

aproximadamente el 10 % en peso de triglicéridos de cadena media;

aproximadamente el 5 % en peso de cera microcristalina;

aproximadamente el 2 % en peso de aceite de ricino hidrogenado;

aproximadamente el 3 % en peso de dimeticona; y

15 Q.S. hasta 100 de aceite mineral blanco.

49. Una composición farmacéutica que comprende:

20 al menos un compuesto elegido entre 2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo y sales
farmacéuticamente aceptables del mismo; y

al menos un agente de disolución,

en donde la composición farmacéutica está en la forma de una crema.

50. La composición farmacéutica de la Modalidad 49, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 45 % en peso del al menos un agente de disolución.

5

51. La composición farmacéutica de la Modalidad 49 o 50, en donde el al menos un agente de disolución es ácido oleico.

52. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 49-51, en donde el al menos un compuesto está al menos parcialmente disuelto en la crema.

10

53. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 49-52, en donde el al menos un compuesto está sustancialmente disuelto en la crema.

54. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 49-53, en donde el al menos un compuesto está disuelto en la crema.

15

55. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 49-54 que comprende además al menos un gelificante-emulsionante.

20

56. La composición farmacéutica de la Modalidad 55, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso del al menos un gelificante-emulsionante.

25

57. La composición farmacéutica de la Modalidad 55 o 56, en donde el al menos un gelificante-emulsionante se elige entre los polímeros Pemulen™.

58. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 55-57, en donde el al menos un gelificante-emulsionante es Pemulen™ TR-1.

5

59. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 49-58, que comprende además al menos un alcohol.

10

60. La composición farmacéutica de la Modalidad 59, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso del al menos un alcohol.

61. La composición farmacéutica de la Modalidad 59 o 60, en donde el al menos un alcohol es alcohol bencílico.

15

62. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 49-61, que comprende además al menos un emoliente o humectante.

20

63. La composición farmacéutica de la Modalidad 62, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 65 % en peso del al menos un emoliente o humectante.

64. La composición farmacéutica de la Modalidad 62 o 63, en donde el al menos un emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos.

25

65. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 62-64, en donde el al menos un emoliente o humectante es glicerina y propilenglicol.

5

66. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 49-65, que comprende además al menos un vehículo.

67. La composición farmacéutica de la Modalidad 66, en donde el al menos un vehículo se elige entre soluciones acuosas.

10

68. La composición farmacéutica de la Modalidad 66 o 67, en donde el al menos un vehículo es agua purificada.

15

69. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 49-68, que comprende además una cantidad de una solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p) suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor en el rango de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8,5.

20

70. La composición farmacéutica de la Modalidad 69, en donde el valor está en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 6.

71. La composición farmacéutica de la Modalidad 69 o 70, en donde el valor está en el rango de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5.

72. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 69-71, en donde el valor es aproximadamente 5.

25

73. La composición farmacéutica de la Modalidad 49, en donde la composición farmacéutica comprende:

aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 45 % en peso de ácido oleico;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de glicerina;

5 aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 45 % en peso de propilenglicol;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de alcohol bencílico;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de un polímero Pemulen™;

10 una cantidad de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p) suficiente para ajustar el pH a un valor en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 6; y
Q.S. hasta 100 de agua purificada.

74. La composición farmacéutica de la Modalidad 73, en donde la
15 composición farmacéutica comprende:

aproximadamente el 10 % en peso de ácido oleico;

aproximadamente el 5 % en peso de glicerina;

aproximadamente el 5 % en peso de propilenglicol;

aproximadamente el 1 % en peso de alcohol bencílico;

20 aproximadamente el 0,75 % en peso de un polímero Pemulen™;

una cantidad de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/p) suficiente para ajustar el pH a un valor en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 6; y

Q.S. hasta 100 de agua purificada.

75. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 49-74, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso del al menos un compuesto.

5

76. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-74, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso del al menos un compuesto.

10

77. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-74, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del al menos un compuesto.

15

78. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-74, en donde la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente el 0,5 % en peso del al menos un compuesto.

20

79. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-74, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 1 % en peso del al menos un compuesto.

25

80. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-74, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 2 % en peso del al menos un compuesto.

81. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-74, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 5 % en peso del al menos un compuesto.

5

82. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-74, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 10 % en peso del al menos un compuesto.

10

83. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-82, en donde al menos aproximadamente el 95 % en peso del al menos un compuesto es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo.

15

84. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-83, en donde al menos aproximadamente el 95 % en peso del al menos un compuesto es un isómero (E).

20

85. La composición farmacéutica de la Modalidad 83 u 84, en donde el al menos un compuesto es sustancialmente amorfo.

25

86. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 83-85, en donde el al menos un compuesto está micronizado.

87. La composición farmacéutica de la Modalidad 86, en donde el al menos un compuesto tiene una distribución del tamaño de las partículas D_{90} en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 micrómetros.

5

88. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-84, en donde el al menos un compuesto es cristalino.

89. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-88, en donde el al menos un compuesto es la Forma cristalina (I).

10

90. La composición farmacéutica de la Modalidad 89, en donde la Forma cristalina (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos tres valores dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, y $22,1 \pm 0,2$.

15

91. La composición farmacéutica de la Modalidad 89, en donde la Forma cristalina (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X sustancialmente similar al de la FIG. 1.

20

92. La composición farmacéutica de una cualquiera de las modalidades 89-91, en donde la Forma cristalina (I) se caracteriza por un termograma DSC que tiene un pico endotérmico (temperatura de fusión) a aproximadamente 177°C a aproximadamente 178°C .

25

93. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 89-92, en donde la Forma cristalina (I) se caracteriza por un termograma DSC que muestra el inicio de la fusión a aproximadamente 174,8 °C a aproximadamente 175,2 °C.

5

94. La composición farmacéutica de la Modalidad 89, en donde la Forma cristalina (I) se prepara por un proceso que comprende:

añadir metil isobutil cetona a (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo amorfo para formar una solución;

10

agitar la solución para formar un precipitado; y

aislar la Forma cristalina (I) por filtración.

95. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 1-88, en donde el al menos un compuesto es la Forma cristalina (II).

15

96. La composición farmacéutica de la Modalidad 95, en donde la Forma cristalina (II) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos tres valores dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, y $27,5 \pm 0,2$.

20

97. La composición farmacéutica de la Modalidad 95, en donde la Forma cristalina (II) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X sustancialmente similar al de la FIG. 3.

25

98. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 95-97, en donde la Forma cristalina (II) se caracteriza por un termograma DSC que tiene un pico endotérmico (temperatura de fusión) a aproximadamente 170,0 °C a aproximadamente 170,2 °C.

5

99. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 95-98, en donde la Forma cristalina (II) se caracteriza por un termograma DSC que muestra un inicio de fusión a aproximadamente 167,2 °C a aproximadamente 167,6 °C.

10

100. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Modalidades 95-99, en donde la Forma cristalina (II) se caracteriza por una pérdida de masa inferior al 1,5 % en peso entre 35 °C y 220 °C por análisis termogravimétrico.

15

101. La composición farmacéutica de la Modalidad 95, en donde la Forma cristalina (II) se prepara por un proceso que comprende:

disolver (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo amorfo en metil t-butil éter para formar una solución;

agitar la solución para formar un precipitado; y

20

aislar la Forma cristalina (II) por filtración.

25

102. Un método para tratar un trastorno dermatológico en un mamífero que lo necesita, comprendiendo el método administrar por vía tópica en al menos una parte de la piel del sujeto del mamífero al menos una composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las Modalidades 1-101.

103. El método de la Modalidad 102, en donde el trastorno dermatológico está mediado por la BTK.

5 104. El método de la Modalidad 102 o 103, en donde el trastorno dermatológico se elige entre pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, lupus cutáneo, lupus eritematoso cutáneo, dermatitis, lupus discoide, dermatitis atópica, penfigoide bulloso, reacción cutánea relacionada con medicamentos, urticaria crónica idiopática, urticaria crónica espontánea, dermografismo sintomático, alopecia, alopecia areata, vitíligo, pioderma gangrenoso, 10 penfigoide membranoso, epidermólisis bullosa adquirida, Síndrome de Steven Johnson, TEN Necrólisis epidérmica tóxica, erupciones por medicamentos, foliculitis decalvante, pseudofoliculitis de la barba, vasculitis leucocitoclástica, hidradenitis supurativa, pustulosis palmar plantar, dermatitis liquenoide, dermatitis herpetiforme, rosácea, eritema de la rosácea, rosácea papulopustular, dermatosis neutrofílica, prurito asociado 15 a la enfermedad renal crónica, prurito inducido por la enfermedad renal en fase terminal, acné, micosis fungoide y síndrome dulce en un mamífero que lo necesita.

20 105. El método de una cualquiera de las Modalidades 102-104, en donde el trastorno dermatológico es pénfigo vulgar.

 106. El método de una cualquiera de las Modalidades 102-104, en donde el trastorno dermatológico es pénfigo foliáceo.

25 107. El método de una cualquiera de las Modalidades 102-104, en donde el trastorno dermatológico es dermatitis atópica.

108. El método de una cualquiera de las Modalidades 102-107, en donde el mamífero es un ser humano.

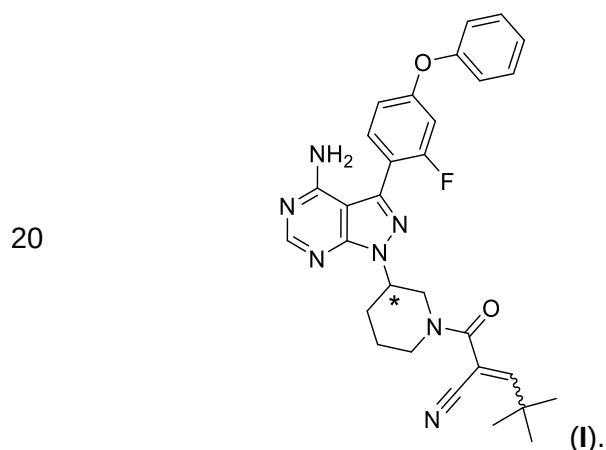
5 109. El método de una cualquiera de las Modalidades 102-107, en donde el mamífero es un canino.

110. El método de una cualquiera de las Modalidades 102-107, en donde el mamífero es un felino.

10 111. El método de una cualquiera de las Modalidades 102-107, en donde el mamífero no es un ser humano.

Forma Cristalina (I) del Compuesto (I)

15 En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden la Forma cristalina (I) del Compuesto (I):



25 La FIG. 1 muestra un difractograma de polvo de rayos X para la Forma cristalina (I) del Compuesto (I).

La FIG. 2 muestra un termograma DSC de la Forma cristalina (I) del Compuesto (I). En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un termograma DSC que tiene un pico endotérmico (temperatura de fusión) a aproximadamente 177 °C a aproximadamente 178 °C. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un termograma DSC que muestra el inicio de la fusión/descomposición a aproximadamente 174,8 °C a aproximadamente 175,2 °C. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un termograma DSC que muestra el inicio de la fusión a aproximadamente 174,8 °C a aproximadamente 175,2 °C. En algunas modalidades, la entalpía asociada es aproximadamente 85 J/g ($\Delta H = 85 \text{ J/g}$).

En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente similar al de la FIG. 2.

La FIG. 2 también muestra una curva térmica TGA para la Forma cristalina (I) del Compuesto (I).

En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) es un sólido blanco.

En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X generado por un análisis de difracción de polvo de rayos X con un haz incidente de radiación Cu K α con señales sustancialmente similares a las recitadas en la Tabla 1.

TABLA 1.

2-theta
(grad)
6,32

5	2-theta (grad)
	9,07
	10,65
	11,10
	11,31
10	12,68
	13,93
	15,78
	16,28
	17,19
15	17,65
	18,43
	19,04
	19,38
	19,99
20	20,58
	21,17
	21,55
	22,19
	22,56
25	23,25
	23,59
	24,16

	2-theta (grad)
	24,61
	25,47
5	27,20
	28,13
	28,87
	29,94
	31,47
10	32,86
	33,82
	35,52
	36,32

15 En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $6,3 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $12,6 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $16,2 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $17,6 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $18,2 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza

20

25

por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $18,4 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $22,1 \pm 0,2$ grados dos-theta.

5 En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en valores de dos-theta de $6,3 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, y $22,1 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos seis valores de dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, y $22,1 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos cinco valores de dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, y $22,1 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos cuatro valores de dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, y $22,1 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos tres valores de dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, y $22,1 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos dos valores de dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, y $22,1 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos un valor de dos-

theta elegido entre $6,3 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, y $22,1 \pm 0,2$.

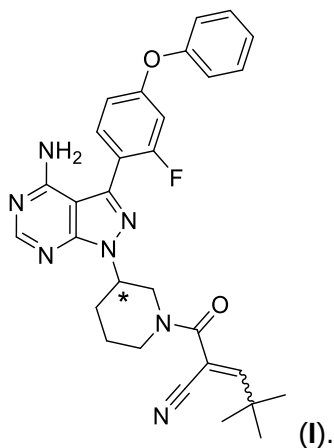
En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X sustancialmente similar al de la FIG. 1.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas comprenden la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) preparada por un proceso que comprende: añadir metil isobutil cetona a (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo amorfo para formar una solución. En algunas modalidades, el proceso comprende además agitar la solución para formar un precipitado. En algunas modalidades, el proceso comprende además aislar la Forma cristalina (I) por filtración.

En el Ejemplo 1 se describe un método para preparar la Forma cristalina (I) del Compuesto (I).

FORMA CRISTALINA II DEL COMPUESTO (I)

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden la Forma cristalina (II) del Compuesto (I):



La FIG. 3 muestra un difractograma de polvo de rayos X para la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

La FIG. 4 muestra un termograma DSC de la Forma cristalina (II) del Compuesto (I). En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un termograma DSC que tiene un pico endotérmico (temperatura de fusión) a aproximadamente 170,0 °C a aproximadamente 170,2 °C. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un termograma DSC que muestra el inicio de la fusión/descomposición a aproximadamente 167,2 °C a aproximadamente 167,6 °C. En algunas modalidades, la entalpía asociada es aproximadamente 68 J/g ($\Delta H = 68 \text{ J/g}$).

En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente similar al de la FIG. 4.

La FIG. 4 también muestra una curva térmica TGA para la Forma cristalina (II) del Compuesto (I). En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por una pérdida de masa inferior al 1,5 % en peso entre 35 °C y 220 °C por análisis termogravimétrico.

La Forma cristalina (II) no puede convertirse en la Forma cristalina (I) por calentamiento y enfriamiento.

En algunas modalidades, la Forma cristalina (I) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X generado por un análisis de difracción de polvo de rayos X con un haz incidente de radiación Cu K α con señales sustancialmente similares a las recitadas en la Tabla 2.

TABLA 2.

	2-theta
	(grad)
	6,32
5	8,87
	9,32
	10,38
	10,60
	11,22
10	11,86
	12,71
	15,18
	16,04
	16,63
15	16,96
	17,67
	17,91
	18,54
	19,18
20	20,05
	20,64
	21,64
	22,27
25	22,51

	2-theta (grad)
	22,72
	23,33
5	24,03
	24,83
	25,42
	26,12
	26,34
10	26,68
	27,24
	27,55
	28,05
	28,36
15	29,37
	30,03
	30,53
	32,11
	32,33
20	34,12
	36,20
	39,24

En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $6,3 \pm 0,2$ grados dos-

theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $15,2 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $16,0 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $16,6 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $17,7 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $24,8 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal a $27,5 \pm 0,2$ grados dos-theta.

En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en valores dos-theta de $6,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$ y $27,5 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos siete valores de dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, y $27,5 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos seis valores de dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, y $27,5 \pm 0,2$. En algunas modalidades,

la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos cinco valores de dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, y $27,5 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos cuatro valores de dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, y $27,5 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos tres valores de dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, y $27,5 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos dos valores de dos-theta elegidos entre $6,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, y $27,5 \pm 0,2$. En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en al menos un valor de dos-theta elegido entre $6,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, y $27,5 \pm 0,2$.

En algunas modalidades, la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X- sustancialmente similar al de la FIG. 3.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas comprenden la Forma cristalina (II) del Compuesto (I) preparada por un proceso que comprende: disolver (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo amorfo en metil t-butil éter para formar una solución. En algunas modalidades, el proceso comprende además agitar la

solución para formar un precipitado. En algunas modalidades, el proceso comprende además aislar la Forma cristalina (II) por filtración.

En el Ejemplo 2 se describe un método para preparar la Forma cristalina (II) del Compuesto (I).

5

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS TÓPICAS

10

El Compuesto (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y las formas sólidas del Compuesto (I) (p. ej., las formas cristalinas del Compuesto (I)) descritas en la presente memoria son útiles como ingredientes farmacéuticos activos (API), así como materiales para preparar composiciones farmacéuticas tópicas que incorporan uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y que son adecuadas para su administración (p. ej., administración tópica en la piel) a mamíferos, tales como sujetos humanos. En algunas modalidades, estas composiciones farmacéuticas tópicas serán un producto farmacéutico, tal como, p. ej., una suspensión, una solución o una combinación de las mismas.

15

20

25

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende al menos una forma cristalina del Compuesto (I). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende al menos una forma cristalina del Compuesto (I) elegida entre la Forma cristalina (I) y la Forma cristalina (II). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma cristalina del Compuesto (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma cristalina del Compuesto (I) elegida entre la Forma cristalina (I) y la Forma cristalina (II) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Cada excipiente debe ser

"farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con la composición en cuestión y sus componentes no perjudiciales para el paciente. Excepto en la medida en que cualquier excipiente convencional farmacéuticamente aceptable sea incompatible con el Compuesto (I), tal como produciendo algún efecto biológico indeseable o interactuando de otra manera deletérea con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de esta descripción.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende al menos una forma sustancialmente amorfa del Compuesto (I). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende al menos una forma amorfa del Compuesto (I). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma sustancialmente amorfa del Compuesto (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma amorfa del Compuesto (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende al menos una forma micronizada del Compuesto (I). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma micronizada del Compuesto (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica tópica comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan, a diferentes clases de componentes, tales como,

vehículos, humectantes, emolientes, agentes humectantes, espesantes, rellenos, tensioactivos, diluyentes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes y cualquier combinación de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes de materiales que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, el contenido de cada una de las cuales se incorpora por referencia en la presente memoria, también describe ejemplos adicionales no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables, así como técnicas conocidas para preparar y utilizar los mismos.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye

áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden estar en la forma de un gel, pomada o crema adecuados.

5 En algunas modalidades, el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede suspenderse o disolverse en al menos un excipiente para formar una pomada. Los excipientes para la administración tópica de incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua.

10 En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están en la forma de un gel. En algunas modalidades, el gel comprende además al menos un agente gelificante dependiente del pH. En algunas modalidades, el al menos un agente gelificante dependiente del pH se elige entre los polímeros Carbopol®. En algunas
15 modalidades, el polímero Carbopol® es el polímero Carbopol® 980. En algunas modalidades, el gel comprende además al menos un conservante. En algunas modalidades, el al menos un conservante se elige entre metilparabeno, propilparabeno y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el gel comprende además al menos un agente humectante. En algunas modalidades, el al menos un agente
20 humectante es polisorbato 80. En algunas modalidades, el gel comprende además al menos un emoliente o humectante. En algunas modalidades, el al menos un emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el gel comprende además al menos un agente lubricante. En algunas modalidades, el al menos un agente lubricante se elige entre triglicéridos de
25 cadena media. En algunas modalidades, el gel comprende además al menos un

vehículo. En algunas modalidades, el al menos un vehículo se elige entre soluciones acuosas. En algunas modalidades, la solución acuosa es agua purificada. En algunas modalidades, el al menos un vehículo no disuelve sustancialmente el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 1 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente suspendido en el gel. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente suspendido en el gel. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está suspendido en el gel.

20 En algunas modalidades, un gel que comprende el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende además al menos un (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, al menos 2, al menos 3, al menos 4, o al menos 5) componente elegido entre:

al menos un agente gelificante dependiente del pH;

al menos un emoliente o humectante;

al menos un conservante;

25 al menos un agente lubricante;

al menos un agente humectante; y

al menos un vehículo.

En algunas modalidades, el al menos un agente gelificante dependiente del pH se elige entre los polímeros Carbopol®. En algunas modalidades, el polímero Carbopol® es el polímero Carbopol® 980. En algunas modalidades, el al menos un emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el al menos un conservante se elige entre metilparabeno, propilparabeno y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el al menos un agente lubricante se elige entre triglicéridos de cadena media. En algunas modalidades, el al menos un agente humectante es polisorbato 80. En algunas modalidades, el gel comprende además al menos un vehículo. En algunas modalidades, el al menos un vehículo se elige entre soluciones acuosas. En algunas modalidades, la solución acuosa es agua purificada.

En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 1 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente suspendido en el gel. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente

suspendido en el gel. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está suspendido en el gel.

En algunas modalidades, un gel que comprende el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende, además:

- 5 al menos un agente gelificante dependiente del pH;
- al menos un emoliente o humectante;
- al menos un conservante;
- al menos un agente lubricante;
- al menos un agente humectante; y
- 10 al menos un vehículo.

En algunas modalidades, el al menos un agente gelificante dependiente del pH se elige entre los polímeros Carbopol®. En algunas modalidades, el polímero Carbopol® es el polímero Carbopol® 980. En algunas modalidades, el al menos un emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos. En

15 algunas modalidades, el al menos un conservante se elige entre metilparabeno, propilparabeno y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el al menos un agente lubricante se elige entre triglicéridos de cadena media. En algunas modalidades, el al menos un agente humectante es polisorbato 80. En algunas modalidades, el gel comprende además al menos un vehículo. En algunas modalidades,

20 el al menos un vehículo se elige entre soluciones acuosas. En algunas modalidades, la solución acuosa es agua purificada.

En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 1 % en peso del Compuesto (I) o la

25 sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende

aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente suspendido en el gel. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente suspendido en el gel. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está suspendido en el gel.

En algunas modalidades, un gel que comprende el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende, además:

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4 % en peso de al menos un agente gelificante dependiente del pH;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 65 % en peso de al menos un emoliente o humectante;

aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,7 % en peso de al menos un conservante;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de al menos un agente lubricante;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de al menos un agente humectante; y

al menos un vehículo,

en donde el gel comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el al menos un agente gelificante dependiente del pH se elige entre los polímeros Carbopol®. En algunas modalidades, el polímero Carbopol® es el polímero Carbopol® 980. En algunas modalidades, el al menos un emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el al menos un conservante se elige entre metilparabeno, propilparabeno y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el al menos un agente lubricante se elige entre triglicéridos de cadena media. En algunas modalidades, el al menos un agente humectante es polisorbato 80. En algunas modalidades, el gel comprende además al menos un vehículo. En algunas modalidades, el al menos un vehículo se elige entre soluciones acuosas. En algunas modalidades, la solución acuosa es agua purificada.

En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 1 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el gel comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente suspendido en el gel. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente suspendido en el gel. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está suspendido en el gel.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas descritas en la presente memoria pueden formularse en una loción o crema adecuada que comprende el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo suspendida o disuelta en al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, polisorbato 80, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están en la forma de una pomada. En algunas modalidades, la pomada comprende además al menos un hidrocarburo saturado. En algunas modalidades, el al menos un hidrocarburo saturado se elige entre aceite mineral, aceite de ricino hidrogenado y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, la pomada comprende además al menos un modificador de la viscosidad. En algunas modalidades, el al menos un modificador de la viscosidad es cera microcristalina. En algunas modalidades, la pomada comprende además al menos un agente dispersante. En algunas modalidades, el al menos un agente dispersante se elige entre dimeticona, triglicéridos de cadena media y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 1 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente suspendido en la pomada. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente suspendido en la pomada. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está suspendido en la pomada.

10 En algunas modalidades, una pomada que comprende el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende además al menos un (p. ej., 1, 2, 3, o al menos 2) componente elegido entre:

- al menos un hidrocarburo saturado;
- al menos un modificador de la viscosidad; y
- al menos un agente dispersante.

15 En algunas modalidades, el al menos un hidrocarburo saturado se elige entre aceite mineral, aceite de ricino hidrogenado y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el al menos un modificador de la viscosidad es cera microcristalina. En algunas modalidades, el al menos un agente dispersante se elige entre dimeticona, triglicéridos de cadena media y combinaciones de los mismos.

20 En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 1% en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada

25

comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente suspendido en la pomada. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente suspendido en la pomada. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está suspendido en la pomada.

10 En algunas modalidades, una pomada que comprende el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende, además:

- al menos un hidrocarburo saturado;
- al menos un modificador de la viscosidad; y
- al menos un agente dispersante.

15 En algunas modalidades, el al menos un hidrocarburo saturado se elige entre aceite mineral, aceite de ricino hidrogenado y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el al menos un modificador de la viscosidad es cera microcristalina. En algunas modalidades, el al menos un agente dispersante se elige entre dimeticona, triglicéridos de cadena media y combinaciones de los mismos.

20 En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 1 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada

25

comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente suspendido en la pomada. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente suspendido en la pomada. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está suspendido en la pomada.

10 En algunas modalidades, una pomada que comprende el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende, además:

al menos un hidrocarburo saturado;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de al menos un modificador de la viscosidad; y

15 aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 30 % en peso de al menos un agente dispersante,

en donde la pomada comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En algunas modalidades, el al menos un hidrocarburo saturado se elige entre aceite mineral, aceite de ricino hidrogenado y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el al menos un modificador de la viscosidad es cera microcristalina. En algunas modalidades, el al menos un agente dispersante se elige entre dimeticona, triglicéridos de cadena media y combinaciones de los mismos.

25 En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas

modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 1 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la pomada comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente suspendido en la pomada. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente suspendido en la pomada. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está suspendido en la pomada.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están en la forma de una crema. En algunas modalidades, la crema comprende además al menos un agente de disolución. En algunas modalidades, el al menos un agente de disolución es ácido oleico. En algunas modalidades, la crema comprende además al menos un gelificante-emulsionante. En algunas modalidades, el al menos un gelificante-emulsionante se elige entre los polímeros Pemulen™. En algunas modalidades, el polímero Pemulen™ es Pemulen™ TR-1. En algunas modalidades, la crema comprende además al menos un alcohol. En algunas modalidades, el al menos un alcohol es alcohol bencílico. En algunas modalidades, la crema comprende además al menos un emoliente o humectante. En algunas modalidades, el al menos un emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades,

la crema comprende además al menos un vehículo. En algunas modalidades, el al menos un vehículo se elige entre soluciones acuosas. En algunas modalidades, la solución acuosa es agua purificada.

5 En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 1 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente disuelto en la crema. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente disuelto en la crema. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está disuelto en la crema.

20 En algunas modalidades, una crema que comprende el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende además al menos un (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, al menos 2, al menos 3, o al menos 4) componente elegido entre:

al menos un agente de disolución;

25 al menos un gelificante-emulsionante;

al menos un alcohol;
al menos un emoliente o humectante; y
al menos un vehículo.

5 En algunas modalidades, el al menos un agente de disolución es ácido oleico. En algunas modalidades, el al menos un gelificante-emulsionante se elige entre los polímeros Pemulen™. En algunas modalidades, el polímero Pemulen™ es Pemulen™ TR-1. En algunas modalidades, el al menos un alcohol es alcohol bencílico. En algunas modalidades, el al menos un emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el al menos un
10 vehículo se elige entre soluciones acuosas. En algunas modalidades, la solución acuosa es agua purificada.

En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 1 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente disuelto en la crema. En algunas modalidades, el

Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente disuelto en la crema. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está disuelto en la crema.

En algunas modalidades, una crema que comprende el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende, además:

- al menos un agente de disolución;
- al menos un gelificante-emulsionante;
- al menos un alcohol;
- al menos un emoliente o humectante; y
- al menos un vehículo.

En algunas modalidades, el al menos un agente de disolución es ácido oleico. En algunas modalidades, el al menos un gelificante-emulsionante se elige entre los polímeros Pemulen™. En algunas modalidades, el polímero Pemulen™ es Pemulen™ TR-1. En algunas modalidades, el al menos un alcohol es alcohol bencílico. En algunas modalidades, el al menos un emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el al menos un vehículo se elige entre soluciones acuosas. En algunas modalidades, la solución acuosa es agua purificada.

En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 1 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema

comprende aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente disuelto en la crema. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente disuelto en la crema. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está disuelto en la crema.

En algunas modalidades, una crema que comprende el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende, además:

aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 45 % en peso de al menos un agente de disolución;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de al menos un gelificante-emulsionante;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de al menos un alcohol;

aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 65 % en peso de al menos un emoliente o humectante; y

al menos un vehículo,

en donde la crema comprende aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el al menos un agente de disolución es ácido oleico. En algunas modalidades, el al menos un gelificante-emulsionante se elige entre los

polímeros Pemulen™. En algunas modalidades, el polímero Pemulen™ es Pemulen™ TR-1. En algunas modalidades, el al menos un alcohol es alcohol bencílico. En algunas modalidades, el al menos un emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el al menos un vehículo se elige entre soluciones acuosas. En algunas modalidades, la solución acuosa es agua purificada.

En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 1 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 2 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 5 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la crema comprende aproximadamente el 10 % en peso del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está al menos parcialmente disuelto en la crema. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente

disuelto en la crema. En algunas modalidades, el Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está disuelto en la crema.

INDICACIONES

- 5 Las composiciones farmacéuticas tópicas descritas en la presente memoria pueden ser útiles para tratar afecciones dermatológicas mediadas por la actividad de la BTK en mamíferos, tales como los trastornos dermatológicos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas pueden utilizarse para tratar a seres humanos o no humanos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas pueden utilizarse para tratar a un ser humano. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas pueden utilizarse para tratar a un ser no humano. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas pueden utilizarse para tratar a un canino. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas pueden utilizarse para tratar a un felino.
- 10
- 15 En algunas modalidades, el trastorno dermatológico se elige entre pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, lupus cutáneo, lupus eritematoso cutáneo, dermatitis, lupus discoide, dermatitis atópica, penfigoide bulloso, reacción cutánea relacionada con medicamentos, urticaria idiopática crónica, alopecia, alopecia areata, vitíligo, pioderma gangrenoso, penfigoide membranoso, epidermólisis bullosa adquirida, Síndrome de Steven Johnson, TEN Necrólisis epidérmica tóxica, erupciones por medicamentos, foliculitis decalvante, pseudofoliculitis de la barba, vasculitis leucocitoclástica, hidradenitis supurativa, pustulosis palmar plantar, dermatitis liquenoide, dermatitis herpetiforme, rosácea, eritema de la rosácea, rosácea papulopustular, dermatosis neutrofílica, prurito asociado a la enfermedad renal crónica, prurito inducido por la enfermedad renal en fase terminal,
- 20
- 25 acné, micosis fungoide y síndrome dulce.

En algunas modalidades, el trastorno dermatológico se elige entre pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo. En algunas modalidades, el trastorno dermatológico es pénfigo vulgar. En algunas modalidades, el trastorno dermatológico es pénfigo foliáceo.

En algunas modalidades, el trastorno dermatológico es dermatitis atópica.

5

DOSIFICACIÓN

En general, en las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente descripción, la dosis efectiva para cualquier mamífero particular (p. ej., cualquier ser humano particular) dependerá de una variedad de factores que incluyen: el trastorno tratado y la gravedad del trastorno; la composición farmacéutica específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del mamífero; el momento de la administración, la duración del tratamiento; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Las cantidades terapéuticamente efectivas del Compuesto (I) pueden oscilar, por ejemplo, entre 0,01 y 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser, por ejemplo, de 0,01 a 250 mg/kg por día, de 0,05 a 100 mg/kg por día, o de 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este rango, en algunas modalidades, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5, o de 5 a 50 mg/kg por día.

10

15

20

Todas las publicaciones y patentes mencionadas en la presente memoria se incorporan por el presente documento por referencia en su totalidad como si se indicara específica e individualmente que cada publicación o patente individual está incorporada por referencia.

25

Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" o "y/o" entre al menos uno de los miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los

miembros del grupo están presentes en, se emplean en o son relevantes de otra manera para un producto o proceso dado, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. La descripción incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, se emplea en, o es relevante de otra manera para un producto o proceso dado. La descripción incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean en o son relevantes de otra manera para un producto o proceso dado.

Además, la descripción abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que al menos una limitación, elemento, cláusula y término descriptivo de al menos una de las reivindicaciones enumeradas se introduce en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede ser modificada para incluir al menos una limitación que se encuentre en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listas, p. ej., en formato de grupo Markush, también se describe cada subgrupo de los elementos, y cualquier elemento(s) puede ser eliminado del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando se hace referencia a la descripción, o a aspectos de la descripción, como si comprendieran elementos y/o características particulares, las modalidades de la descripción o los aspectos de la descripción consisten, o consisten esencialmente, en dichos elementos y/o características. En aras de la simplicidad, dichas modalidades no se han expuesto específicamente *in haec verba* en la presente memoria. Cuando se indican rangos, se incluyen los puntos finales. Además, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor específico o subrango dentro de los rangos indicados en diferentes modalidades de la

descripción, hasta la décima de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

EJEMPLOS

5 Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos y no pretenden en modo alguno limitar el alcance de la descripción.

MÉTODOS GENERALES:

10 Se realizó un cribado de la forma cristalina del Compuesto (I) utilizando múltiples disolventes y tres técnicas de cristalización diferentes para rendir múltiples formas cristalinas del Compuesto (I), p. ej., la Forma cristalina (I) y la Forma cristalina (II). Brevemente, las tres técnicas de cristalización diferentes fueron el termociclado (TC), el enfriamiento rápido (RC) y la evaporación lenta (EV). Para preparar formas cristalinas del Compuesto (I) por termociclado, las lechadas que comprenden el Compuesto (I) se
15 sometieron a ciclos de temperatura entre 5 °C y 40 °C durante 36 horas, seguidos de un equilibrio a 25 °C durante 8 horas. Para preparar formas cristalinas del Compuesto (I) mediante enfriamiento rápido, las soluciones saturadas clarificadas del Compuesto (I) se enfriaron rápidamente de 25 °C a 4 °C y se mantuvieron a 4 °C durante 48 horas. Para
20 preparar formas cristalinas del Compuesto (I) por evaporación lenta, las soluciones que comprenden el Compuesto (I) se evaporaron lentamente durante hasta diez días. Los disolventes y los sistemas de disolventes que rindieron las Formas cristalinas (I) y (II) se muestran a continuación en la Tabla 3.

TABLA 3.

	Disolvente (p/v)	TC	RC	EV
	Agua	I		
	Metanol	I		
5	2-Metoxietanol: Éter isopropílico (20:80)	I		II
	1-Propanol	I		II
	Nitrometano	I		II
	Acetonitrilo	I		
	Dimetil sulfóxido: t-Butil metil éter (20:80)			
10	Acetona	I		II
	2-Butanona		I	I y II
	Diclorometano			
	Acetato de metilo: Heptano (20:80)			
	4-Metil-2-pentanona			
15	Cloroformo			
	Acetato de etilo	I		I y II
	Clorobenceno: Ciclohexano (20:80)			
	Tetrahidrofurano			
	1,4-Dioxano			
20	Éter isopropílico	II		
	Tolueno			II
	Ciclohexano	II		
	Heptano	II		
25	1-Butanol	I y II		II

	Disolvente (p/v)	TC	RC	EV
	2-Propanol			
	Trifluoroetanol: Éter isopropílico (20:80)	II		
	Acetato de butilo	I		
5	t-Butil metil éter	II		
	Acetato de isopropilo	I		II
	Etanol	I		II
	1-Metoxi-2-propanol: Éter isopropílico (20:80)	I y II		II
10	Ciclohexanona			
	N,N-Dimetilformamida: Agua (20:80)	II		
	2-Metoxietil éter: Heptano (20:80)	II		
	Ciclopentil metil éter	I		II
	Acetonitrilo: Agua (95:5)	I		I y II
15	Acetona: Agua (95:5)	I		II
	Tetrahidrofurano: Agua (95:5)			
	2-propanol: Agua (95:5)	I		
	Metanol: Agua (90:10)	I		II
	Acetonitrilo: Agua (90:10)	I		II
20	Acetona: Agua (90:10)	I		II
	2-Me-THF			II
	1,4-Dioxano: Agua (90:10)			
	2-propanol: Agua (90:10)	I		
25	Acetona: Agua (80:20)	I		

Disolvente (p/v)	TC	RC	EV
Etanol: Agua (20:80)	I		
Acetato de etilo: Ciclohexano (20:80)	II		
Acetonitrilo: Isopropil etil éter (20:80)	I		
4-Metil-2-pentanona: Heptano (20:80)	II		

EJEMPLO 1: PREPARACIÓN DE LA FORMA CRISTALINA I DEL COMPUESTO (I)

Se añadió metil isobutil cetona (MIBK; 6 mL) a (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo amorfo (1,0 g) y se agitó para formar una solución. Después de aproximadamente cinco minutos de agitación, comenzó a formarse un precipitado. Se cargó MIBK adicional (10 mL) y se agitó la suspensión de sólidos. Después de aproximadamente diez días, el sólido se filtró y se lavó con MIBK (10 mL). El sólido se secó en vacío con calentamiento para rendir aproximadamente 0,5 g de la forma cristalina (I) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo como un sólido blanco. XRPD (2-Theta):12,6, 15,7, 16,2, 18,3, 18,4, 22,1; DSC: inicio 175 °C, fusión 177,6 °C.

EJEMPLO 2: PREPARACIÓN DE LA FORMA CRISTALINA II DEL COMPUESTO (I)

Se disolvió (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo amorfo (1,0 g) en metil t-butil éter (MTBE, 4 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 5 minutos, se empezaron a formar precipitados. Se cargó la suspensión de sólidos con MTBE adicional (aproximadamente 10 mL). El sólido se filtró y se secó en vacío para dar aproximadamente 0,7 g de la forma cristalina II de (R)-2-(3-

(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo. XRPD (2-Theta): 15,2, 16,6, 17,6, 20,0, 24,8; DSC: inicio 167 °C, fusión 170 °C.

5

EJEMPLO 3: ESTUDIO DE ARTHUS EN RATAS

Se empleó un modelo de rata de Arthus agudo mediado por IgG como cribado farmacológico *in vivo*, con betametasona disponible comercialmente como control. Se evaluaron dos puntos finales: (1) la medición del diámetro del tinte después de la dosificación; y (2) la medición de la densidad después de la dosificación.

10

Se recibieron 30 ratas hembras SD (120-130 g), se estabularon individualmente y se pusieron en cuarentena. Se hicieron muescas en las orejas de las ratas para identificarlas. Tras la cuarentena, las ratas seleccionadas para el estudio se asignaron a seis grupos de cinco ratas cada uno; cada grupo tenía aproximadamente el mismo peso promedio.

15

El día -1, se afeitaron los lomos de las ratas y el día 0 se registraron los pesos de las ratas. Tres horas antes de la anestesia y de la inyección intradérmica con IgG antiovalbúmina de conejo (T = -3 horas), se colocaron collares isabelinos a las ratas y se les administró una dosis tópica con suspensiones de gel de Carbopol que comprendían el Compuesto (I), como se muestra en la Tabla 4 a continuación. A T = -20 minutos, se inyectaron a las ratas por vía intravenosa 10 mg/kg de ovoalbúmina en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y Colorante Azul de Evans (EBD) al 2 % [2 mL/kg].

20

25

TABLA 4. GRUPOS DE TRATAMIENTO

	GRUPO	NÚMERO	DE	TRATAMIENTO	DOSIS (VOLUMEN)
		RATAS			
5	1	5		Sin tratar	n/a
	2	5		Vehículo de gel	100 mg/sitio
	3	5		Betametasona (0,05 %)	80 mg/sitio
	4	5		Gel del Compuesto (I) al 2 %	100 mg/sitio
	5	5		Gel del Compuesto (I) al 1 %	100 mg/sitio
	6	5		Gel del Compuesto (I) al 0,5	100 mg/sitio
10				%	

A T = 0, las ratas del estudio fueron anestesiadas y se les inyectó por vía intradérmica IgG antiovoalbúmina de conejo (50 µg en 25 µL) en tres sitios diferentes de un lado del lomo y con IgG de isotipo de conejo en tres sitios diferentes del lado contralateral del lomo. Después de 4 horas, se practicó la eutanasia a las ratas, se retiró la piel del lomo de las ratas y se invirtió. Se midió el diámetro de la fuga de EBD para calcular el área, y se incubó una biopsia en sacabocados (aproximadamente 8 mm) centrada alrededor del sitio de la inyección durante la noche a 80°C en 2 mL de formamida y se midió la EBD en DO_{610nm}. Las formulaciones farmacéuticas tópicas de gel en suspensión mostraron resultados prometedores en este estudio.

También se observaron resultados prometedores en puntos de tiempo ampliados en un estudio de 16 horas antes del pulso de anticuerpos (estudio de dosificación de varios días). En un estudio de dosificación de un día, la formulación tópica mostró una eficacia similar a la de los esteroides con el Compuesto (**I**) al 1 % en una formulación de gel a las 3 horas y a las 16 horas. También se observó una eficacia similar a la de los

esteroides en un estudio de dosificación de 3 días a las 3 horas y a las 16 horas, con la formulación en gel del Compuesto (I) al 0,5 % en comparación con la betametasona después de la aplicación de 3 días.

Las FIG. 5A y 5B muestran los resultados de la inhibición de IgG (FcγR) en el modelo Arthus (macrófago/neutrófilo) de rata a las 3 horas en un estudio de dosificación de 3 días. Los datos muestran que una formulación farmacéutica tópica en gel de suspensión de la presente descripción proporciona una eficacia similar a la de los esteroides con $\geq 0,5$ % del Compuesto (I) en una formulación de gel tras una dosificación de varios días con la dosis final a las 3 h antes del pulso de IgG.

También se utilizó el modelo de rata Arthus aguda mediada por IgG para cribar ciertas suspensiones de pomada del Compuesto (I). Las FIG. 6A y 6B muestran los resultados del estudio de la suspensión de pomada en un estudio de dosificación de 1 día, mientras que las FIG. 7A y 7B muestran los resultados de la suspensión en pomada en un estudio de dosificación de 3 días.

EJEMPLO 4: PENETRACIÓN CUTÁNEA DEL COMPUESTO (I) EN LA DERMIS Y LA EPIDERMIS

El Compuesto (I) es capaz de penetrar en la piel abdominal humana de la cirugía electiva ($500 \pm 50 \mu\text{m}$) en la dermis y la epidermis. Utilizando la piel de un donante ($n = 4-5$ réplicas por condición) y una solución receptora que comprendía un tampón fosfato/citrato de pH 5,6 con 0,01 % de Brij 98, se aplicó una dosis de 10 mg/cm^2 del Compuesto (I) en la forma de una de las tres formulaciones de gel del Compuesto (I) al 2 % que comprendía una de la Formas cristalina (I), el Compuesto (I) amorfo o la Forma cristalina (II). Se tomaron muestras cada 3 horas durante 24 horas. Antes de separar la epidermis y la dermis, se eliminó la formulación residual de la superficie de la piel y, a

continuación, se decapó la superficie de la piel hasta 5 veces para eliminar la formulación residual y la parte superior de las capas superficiales de la piel (*estrato córneo*). La dermis y la epidermis se separaron calentándolas hasta 60 °C durante 2 minutos, seguido de la separación manual usando fórceps. El líquido de extracción utilizado fue 90:10 acetonitrilo:agua con 0,1 % de BHT. Las muestras de epidermis y dermis se homogeneizaron, se agitaron a 130RPM durante la noche y se transfirieron a placas de baja unión DW96.

La Tabla 5 y la FIG. 8 muestran la cantidad media de Compuesto (I) (ng) administrada en la epidermis y la dermis 24 horas después de la aplicación de tres variantes de formulación al 2 % que comprendían una de la Forma cristalina (I) del Compuesto (I), el Compuesto (I) amorfo o la Forma cristalina (II) del Compuesto (I). No se observaron diferencias significativas en la capacidad de penetración en la piel entre las diferentes formulaciones que comprendían las diferentes formas del Compuesto (I) (dos formas cristalinas y una forma amorfa), a pesar de que el Compuesto (I) estaba en la forma de una suspensión.

TABLA 5. CANTIDAD MEDIA DE COMPUESTO (I) 24 HORAS DESPUÉS DE LA APLICACIÓN

	Formulación	Epidermis (ng)			Dermis (ng)		
		N	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar
5	Gel del Compuesto (I) al 2 % (con Forma cristalina (I))	5	434	304	5	2.159	1.345
10	Gel del Compuesto (I) al 2 % (con el Compuesto (I) amorfo)	4	450	297	4	636	232
15	Gel del Compuesto (I) al 2 % (con Forma cristalina (II))	4	441	140	5	1.370	556

EJEMPLO 5: EJEMPLO DE SUSPENSIÓN DE GEL CARBOPOL

Se preparó un ejemplo de una formulación que comprendía el Compuesto (I) y Carbopol en la forma de una suspensión de gel como se muestra en la Tabla 6 a continuación. El Carbopol es un polímero sintético de alto peso molecular de ácido acrílico que actúa como agente gelificante dependiente del pH.

TABLA 6.

Ingredientes	% p/p
Compuesto (I)	0,2-2
Propilenglicol	10,0
Metilparabeno	0,2
Propilparabeno	0,05
Triglicéridos de Cadena Media	2,0
Glicerina	5,0
Polisorbato 80	2,0
Carbopol	0,75
Hidróxido de Sodio al 10 %.	Ajustar el pH a 4,5 - 5,5
Agua Purificada	Q. S. hasta 100

Se añadieron metilparabeno y propilparabeno como conservantes. El propilenglicol actuó como un buen disolvente para disolver los conservantes. El polisorbato 80 actúa como agente humectante para ayudar a la desaglomeración del Compuesto (I), que es típica en una suspensión. El triglicérido de cadena media se añadió como agente lubricante, mientras que la glicerina y el propilenglicol se añadieron como humectantes de la piel.

EJEMPLO 6: EJEMPLO DE SUSPENSIÓN DE POMADA

En la Tabla 7 a continuación se muestra un ejemplo de una formulación que comprende el Compuesto (I) en la forma de una suspensión de pomada.

TABLA 7.

Ingredientes	% p/p
Compuesto (I)	0,2-2
Triglicéridos de Cadena Media	10,0
Cera Microcristalina	5
Aceite de Ricino Hidrogenado	2,0
Dimeticona	3,0
Aceite Mineral	Q.S hasta 100

Una suspensión de aceite mineral/de ricino hidrogenado del Compuesto (I) mostró características superiores de suspendibilidad a alta temperatura. Se añadieron dimeticona y triglicéridos de cadena media para la dispersión del Compuesto (I), mientras que se añadió cera microcristalina como modificador de la viscosidad.

EJEMPLO 7: EJEMPLO DE FORMULACIÓN DE CREMA

En la Tabla 8 a continuación se muestra un ejemplo de una formulación que comprende el Compuesto (I) en la forma de una crema disuelta. Se eligió Pemulen™ TR-1 como gelificante-emulsificante de la formulación de la crema para que el producto pudiera fabricarse a temperatura ambiente para evitar la posible degradación causada por el calor durante el proceso de fabricación.

TABLA 8.

Ingredientes	% p/p
Compuesto (I)	0,2-2
Ácido Oleico	10,0

5

Ingredientes	% p/p
Glicerina	5,0
Propilenglicol	5,0
Alcohol Bencílico	1,0
Pemulen™ TR-1	0,75
Hidróxido de Sodio 1N	Ajustar el pH a 5,5
Agua Purificada	Q.S. hasta 100

10

EJEMPLO 8: ENSAYO DE ESTABILIDAD

15

Las formulaciones de las Tablas 6-8 se fabricaron y se colocaron en viales de centelleo para la monitorización de la estabilidad a 25 °C y 40 °C. Para los ensayos de estabilidad se utilizó el Compuesto (I) no micronizado. En los ensayos de estabilidad a 25 °C y 40 °C durante 2,5 meses, las impurezas totales nunca superaron el 1 % para los geles Carbopol en suspensión y las pomadas en suspensión que comprendían el Compuesto (I).

20

TABLA 9.

% Contenido Declarado

Formulación	T=2,5			
	T=0	T=1 Mes		meses
		25 °C	40 °C	
Suspensión de Carbopol Gel, 2 % p/p				
Compuesto (I)	100,7	98,9	109,9	104,7
				127,1

25

Suspensión de Pomada, 2 % p/p	99,0	107,4	107,7	109,0	106,3
Compuesto (I)					
Crema Disuelta, Compuesto (I) al 0,2 % p/p	98,0	94,7	87,9	91,6	93,1

5

Se realizó otro estudio de estabilidad con suspensiones de pomada y gel que comprendían el Compuesto (I) micronizado. Los datos de estabilidad de las formulaciones de ejemplo se resumen en la Tabla 10.

TABLA 10

10

Formulación	% Contenido Declarado					
	T=0	T = 1 mes		T = 2 meses		T = 3 meses
		25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C 40 °C
Gel, 0,3 %.	104,3	102,8	100,0	103,0	97,4	100,2 85,0
Gel, 5 %	105,8	106,3	103,9	103,9	108,1	100,8 98,8
Pomada, 0,3 %	110,7	104,8	108,8	105,3	100,7	106,3 80,2
Pomada, 5 %	104,9	102,7	103,2	102,7	100,8	96,3 95,8

15

20

Las formulaciones fueron estables a 25 °C durante 3 meses, y ambas formulaciones al 5 % fueron estables a 40 °C durante 3 meses, observándose cierta separación de fases entre el vehículo y las partículas del fármaco para la suspensión de pomada a 40 °C.

25

Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, utilizando solo la experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las modalidades específicas de la descripción descrita en la presente memoria. Se pretende que dichos equivalentes estén englobados en las siguientes reivindicaciones.