

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica que comprende:
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
un agente gelificante dependiente del pH,
un emoliente o humectante,
un conservante,
un agente lubricante,
un agente humectante, y
en donde la composición farmacéutica está en la forma de un gel.
2. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende 0,1 % a 4 % en peso del agente gelificante dependiente del pH.
3. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 1 o 2, en donde el agente gelificante dependiente del pH es un polímero de ácido poliacrílico reticulado.
4. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 3, en donde el compuesto está suspendido en el gel.
5. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende 0,1 % a 65 % en peso del emoliente o humectante.
6. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 5, en donde el emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos.

7. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende 0,01 % a 0,7 % en peso del conservante.

8. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 7, en donde el conservante se elige entre metilparabeno, propilparabeno y combinaciones de los mismos.

9. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende 0,1 % a 20 % en peso del agente lubricante.

10. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 9, en donde el agente lubricante se elige entre los triglicéridos de cadena media.

11. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende 0,1 % a 20 % en peso del agente humectante.

12. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 11, en donde el agente humectante es polisorbato 80.

13. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende:

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

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

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

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

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

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

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

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 4 a 6; y
Q.S. hasta 100 de agua purificada.

14. Una composición farmacéutica tópica que comprende:
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
un hidrocarburo saturado,
en donde la composición farmacéutica está en la forma de una pomada.

15. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 14, en donde el hidrocarburo saturado se elige entre aceite mineral, aceite de ricino hidrogenado y combinaciones de los mismos.

16. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 14 o 15, en donde el compuesto está suspendido en la pomada.

17. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, que comprende además un modificador de la viscosidad.

18. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 17, en donde la composición farmacéutica comprende 0,1 % a 20 % en peso del modificador de la viscosidad.

19. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 17 o 18, en donde el modificador de la viscosidad es cera microcristalina.

20. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 14-19, que comprende además un agente dispersante.

21. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 20, en donde la composición farmacéutica comprende 0,01 % a 30 % en peso del agente dispersante.

22. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 20 o 21, en donde el agente dispersante se elige entre dimeticona, triglicéridos de cadena media y combinaciones de los mismos.

23. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:

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

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

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

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

Q.S. hasta 100 de aceite mineral blanco.

24. Una composición farmacéutica tópica que comprende:

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

un agente de disolución,

un gelificante-emulsionante,

un alcohol,

un emoliente o humectante, y

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

25. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 24, en donde la composición farmacéutica comprende 1 % a 45 % en peso del agente de disolución.

26. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 24 o 25, en donde el agente de disolución es ácido oleico.

27. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde el compuesto está disuelto en la crema.

28. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 24, en donde la composición farmacéutica comprende 0,1 % a 5 % en peso del gelificante-emulsionante.

29. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 28, en donde el gelificante-emulsionante es copolímeros de alto peso molecular de ácido acrílico y acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀ reticulados con alil pentaeritritol.

30. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 24, en donde la composición farmacéutica comprende 0,1 % a 5 % en peso del alcohol.

31. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 24, en donde la composición farmacéutica comprende 0,1 % a 65 % en peso del emoliente o humectante.

32. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 31, en donde el emoliente o humectante se elige entre glicerina, propilenglicol y combinaciones de los mismos.

33. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 24, en donde la composición farmacéutica comprende:

- 1 % a 45 % en peso de ácido oleico;
- 0,1 % a 20 % en peso de glicerina;
- 0,1 % a 45 % en peso de propilenglicol;
- 0,1 % a 5 % en peso de alcohol bencílico;

0,1 % a 5 % en peso de copolímeros de alto peso molecular de ácido acrílico y acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀ reticulados con alil pentaeritritol;

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

Q.S. hasta 100 de agua purificada.

34. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde la composición farmacéutica comprende 0,1 % a 10 % en peso del compuesto.

35. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde la composición farmacéutica comprende al menos 0,5 % en peso del compuesto.

36. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde la composición farmacéutica comprende 1 % en peso del compuesto.

37. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde la composición farmacéutica comprende 2 % en peso del compuesto.

38. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en donde al menos 95 % en peso del 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.

39. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde al menos 95 % en peso del compuesto es un isómero (E).

40. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 38 o 39, en donde el compuesto es sustancialmente amorfo.

41. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 38-40, en donde el compuesto está micronizado.

42. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 41, en donde el compuesto tiene una distribución del tamaño de las partículas D_{90} en el rango de 5 a 10 micrómetros.

43. La composición farmacéutica tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en donde el compuesto es cristalino.

44. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 43, en donde el compuesto es la Forma cristalina (I).

45. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 44, en donde la Forma cristalina (I) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en 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 $22,1 \pm 0,2$.

46. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 43, en donde el compuesto es la Forma cristalina (II).

47. La composición farmacéutica tópica de la reivindicación 46, en donde la Forma cristalina (II) se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X que tiene una señal en 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 $27,5 \pm 0,2$.