

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 834**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2011 E 11724104 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2574168**

54 Título: **Formulación tópica para un inhibidor de JAK**

30 Prioridad:

21.05.2010 US 347132 P

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

07.09.2016

73 Titular/es:

**INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**PARIKH, BHAVNISH;
SHAH, BHAVESH y
YELESWARAM, KRISHNASWAMY**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 581 834 T3

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

Formulación tópica para un inhibidor de JAK**Descripción****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas para aplicación cutánea tópica que comprenden (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)imidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y su uso en el tratamiento de trastornos cutáneos.

10

Antecedentes

Las proteínas quinasas (PQs) regulan diversos procesos biológicos incluyendo crecimiento, supervivencia y diferenciación celular, formación de órganos, morfogénesis, neovascularización, reparación y regeneración de tejidos, entre otros. Las proteínas quinasas también juegan papeles especializados en un huésped de enfermedades humanas incluyendo cáncer. Las citoquinas, polipéptidos o glicoproteínas de bajo peso molecular regulan muchas secuencias incluidas en la respuesta inflamatoria del huésped a sepsis. Las citoquinas tienen influencia en la diferenciación, proliferación y activación de células, y pueden modular las respuestas tanto pro-inflamatorias como anti-inflamatorias para permitir que el huésped reaccione de manera apropiada a patógenos. La señalización de un amplio rango de citoquinas incluye la familia de quinasa Janus (JAKs) de proteínas tirosinas quinasas y transductores de señal y activadores de la transcripción (STATs). Hay cuatro JAKs de mamíferos: JAK1 (quinasa Janus-1), JAK2, JAK3 (también conocida como quinasa Janus, leucocito; JAKL; y L-JAK) y TYK-2 (proteínas tirosina quinasa 2).

15

20

25

Las respuestas inflamatorias e inmunes estimuladas por citoquinas contribuyen a la patogénesis de enfermedades: patologías tales como inmunodeficiencia combinada severa (ICV) aparecen por la supresión del sistema inmune, mientras que una respuesta inmune/inflamatoria hiperactiva o inapropiada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, asma, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, miocarditis), y enfermedades tales como escleroderma y osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng et al. (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

30

Las deficiencias en la expresión de JAKs se asocian con muchos estados de enfermedad. Por ejemplo, los ratones *Jak1*^{-/-} son enanos al nacer, tienen fallos en la lactancia y mueren perinatalmente (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Los embriones de ratones *Jak2*^{-/-} son anémicos y mueren alrededor del día 12,5 post-coito debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva.

35

Se cree que la secuencia JAK/STAT, y en particular los cuatro JAKs, juegan un papel en la patogénesis de respuesta asmática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas del tracto respiratorio inferior. Múltiples citoquinas que se señalizan a través de JAKs están unidas con enfermedades/condiciones inflamatorias del tracto respiratorio superior, tales como aquellas que afectan a la nariz y senos (por ejemplo, rinitis o sinusitis) ya sean reacciones clásicamente alérgicas o no. La secuencia JAK/STAT también ha estado implicada en enfermedades/condiciones inflamatorias del ojo y en respuestas alérgicas crónicas.

40

La activación de JAK/STAT en cánceres puede darse mediante estimulación de citoquinas (por ejemplo, IL-6 o GM-CSF) o mediante una reducción en los supresores endógenos de señalización de JAK tales como SOCS (supresor de señalización por citoquina) o PIAS (inhibidor de proteína de STAT activado) (Boudny, V., y Kovarik, J. *Neoplasms*. 49:349-355, 2002). La activación de señalización de STAT, así como otras secuencias corriente abajo de JAKs (por ejemplo, Akt) se ha correlacionado con prognosis pobre en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., et al., *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Los niveles elevados de citoquinas circulantes que se señalan a través de JAK/STAT juegan un papel causal en caquexia y/o fatiga crónica. Como tal, la inhibición de JAK puede ser beneficiosa para pacientes de cáncer por motivos que se extienden más allá de la actividad potencial anti-tumoral.

45

50

También se concibe que la inhibición de las quinasas JAK tienen beneficios terapéuticos en pacientes que sufren trastornos cutáneos inmunes tales como psoriasis y sensibilización cutánea. En psoriasis vulgaris, la forma más común de psoriasis, se ha aceptado de manera general que los linfocitos T activados son importantes para el mantenimiento de la enfermedad y sus placas psoriáticas asociadas (Gottlieb, A.B., et al, *Nat Rev Drug Disc.*, 4:19-34). Las placas psoriáticas contienen un infiltrado inmune significativo, incluyendo leucocitos y monocitos, así como múltiples capas epidérmicas con una mayor proliferación de queratinocitos. Mientras la activación inicial de células inmunes en psoriasis ocurre por un mecanismo enfermo definido, se cree que el mantenimiento depende de un número de citoquinas inflamatorias, además de varias quimioquinas y factores del crecimiento (JCI, 113:1664-1675). Muchos de estos, incluyendo interleuquinas -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18 y -23 así como GM-CSF e IFN γ , señalizan a través de quinasas Janus (JAK) (*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74). Así, el bloqueo de la transducción de señal en el nivel de quinasas JAK puede dar como resultado beneficios terapéuticos en pacientes que sufren de psoriasis u otros trastornos inmunes de la piel.

60

65

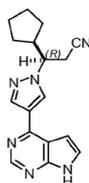
WO 2009/158687 describe sistemas y métodos para tratar trastornos y/o condiciones asociadas con el nivel dérmico de la piel. Los métodos generalmente incluyen la administración de nanoemulsiones (por ejemplo, composiciones de nanopartículas) que comprenden al menos un agente terapéutico.

5 Dada la utilidad de inhibidores de JAK en el tratamiento de trastornos cutáneos, existe una necesidad de formulaciones tópicas mejoradas de inhibidores de JAK. En particular, existe una necesidad de formulaciones estables, fácilmente aplicables para inhibidores de JAK con buenas características de impregnación en piel. Las formulaciones de la invención, así como los métodos aquí descritos están dirigidos a esta necesidad y otros fines.

10 Resumen

15 Un inhibidor potente de JAK1/JAK2, (R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se ha descrito previamente en la patente de Estados Unidos N° 7.598.257, publicación de patente de Estados Unidos N° 2009/0181959 y publicación de patente de Estados Unidos N° 2008/0317759. La presente invención describe una formulación agua en aceite de (R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo adecuada para administración tópica y tratamiento de trastornos cutáneos.

20



25

30 por consiguiente, la presente invención proporciona, entre otros, una formulación farmacéutica de crema en emulsión aceite en agua para aplicación cutánea tópica, que comprende:

35 una emulsión de aceite en agua, que comprende agua, un componente de aceite, un componente emulsionante, un componente disolvente, y un agente terapéutico que es (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde la emulsión aceite en agua forma una crema, donde el agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% por peso de la formulación en un modo de base libre, y donde el componente disolvente es una sustancia líquida o mezcla de sustancias líquidas capaces de disolver (R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo.

40 La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica para su uso en un método para tratar un trastorno cutáneo, que comprende la aplicación de una formulación farmacéutica aquí descrita a un área de piel del paciente.

45 La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica aquí descrita para su uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo en un paciente que lo necesite.

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

50 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos acompañantes y la descripción más abajo. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán aparentes a partir de la descripción y dibujos, y de las reivindicaciones.

55 Descripción de los dibujos

La FIG. 1 representa un diagrama de flujo que describe el proceso de fabricación para una formulación aceite en agua de sal ácida fosfórica de (R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo.

60 La FIG. 2 representa el cambio en el resultado de lesión para sujetos con psoriasis con placa crónica tratados con 0,5%, 1,0% y 1,5% p/p de una formulación aceite en agua de sal ácida fosfórica de (R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (en un modo de base libre) en comparación con tratamiento con placebo durante un periodo de 12 semanas (la línea discontinua es la referencia).

65

La FIG. 3 muestra fotografías de sujetos con psoriasis con placa crónica antes (FIG. 3(a)) y después de 84 días (FIG. 3(b)) de tratamiento con 1,0% p/p de formulación aceite en agua de sal ácida fosfórica de (R)-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (en un modo de base libre).

5 La FIG. 4 muestra fotografías de sujetos con psoriasis con placa crónica (FIG. 4(a)) y después de 84 días (FIG. 4(b)) de tratamiento con 1,0% p/p de formulación aceite en agua de sal ácida fosfórica de (R)-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (en un modo de base libre).

10 La FIG. 5 muestra fotografías de sujetos con psoriasis con placa crónica (FIG. 5(a)) y después de 84 días (FIG. 5(b)) de tratamiento con 1,5% p/p de formulación aceite en agua de sal ácida fosfórica de (R)-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (en un modo de base libre).

15 La FIG. 6 muestra fotografías de sujetos con psoriasis con placa crónica (FIG. 6(a)) y después de 84 días (FIG. 6(b)) de tratamiento con 0,5% p/p de formulación aceite en agua de sal ácida fosfórica de (R)-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (en un modo de base libre).

La FIG. 7 muestra fotografías de sujetos con psoriasis con placa crónica (FIG. 7(a)) y después de 84 días (FIG. 7(b)) de tratamiento con 0,5% p/p de formulación aceite en agua de sal ácida fosfórica de (R)-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (en un modo de base libre).

20 Descripción detallada

Por consiguiente, la presente invención proporciona, entre otros, una formulación farmacéutica para aplicación cutánea tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 La formulación farmacéutica comprende:

una emulsión aceite en agua que comprende agua, un componente de aceite, un componente emulsionante, un componente disolvente; y

30 una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico que es (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde la emulsión aceite en agua forma una crema, donde el agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% por peso de la formulación en un modo de base libre, y donde el componente disolvente es una sustancia líquida o una mezcla de sustancias líquidas capaces de disolver (R)-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo.

35 La emulsión comprende agua, un componente de aceite y un componente emulsionante.

40 Como aquí se usan, los términos "componente emulsionante" se refieren, en un aspecto, a una sustancia, o mezclas de sustancias que mantienen un elemento o partícula en suspensión en un medio fluido. En algunas realizaciones, el componente emulsionante permite que una fase de aceite forme una emulsión cuando se combina con agua. En algunas realizaciones, el componente emulsionante se refiere a uno o más surfactantes no iónicos.

45 Las formulaciones aceite en agua resultaron tener mejor apariencia, capacidad para extenderse y estabilidad en comparación con otras formulaciones. Las formulaciones tienen una apariencia espesa y cremosa lo que permite una buena capacidad para extenderse de la formulación en la piel. Esta buena capacidad para extenderse lleva a una mejor impregnación en la piel en comparación con formulaciones anhidras. Por ejemplo, las formulaciones aceite en agua mostraron mayores cantidades acumulativas en estudios de transporte en piel de cadáver humano durante 24 horas en comparación con una pomada anhidra. Mientras no se desea quedar ligado a teoría alguna, se cree que las mayores cantidades acumulativas se deben a la mejor capacidad para extenderse de las formulaciones aceite en agua en comparación con la pomada anhidra, dando como resultado una mayor área de superficie para el transporte. También pareció ser preferente una mayor viscosidad para las formulaciones aceite en agua con respecto a la impregnación en piel ya que las formulaciones en crema de mayor viscosidad tuvieron un mejor transporte en piel de cadáver humano en comparación con lociones aceite en agua de menor viscosidad.

55 Las formulaciones aceite en agua aquí descritas resultaron tener una buena estabilidad durante un periodo de tres meses cuando se almacenaron a 25 °C/60% HR y 40 °C/75% HR en tubos de aluminio y mantuvieron una viscosidad razonable con el paso del tiempo. En comparación, las formulaciones agua en aceite mostraron sinéresis cuando se almacenaron a 40 °C (sinéresis significa separación del líquido de la emulsión).

60 La formulación agua en aceite fue también menos deseable que las formulaciones de la invención, porque API se disolvió en la base con el paso del tiempo, lo que llevó a una impregnación en piel muy variable en estudios *in vitro* así como una falta de un aumento en la permeabilidad con mayores fuerza de la formulación.

65 En estudios de transporte con piel de ratón recién extirpada, las formulaciones aceite en agua también mostraron una tendencia general a una mayor permeabilidad cuando la fuerza de la crema solubilizada aumentó de 0,5% p/p a 1,5% p/p, mientras que tal tendencia no se vio con las formulaciones agua en aceite. Así, parece que las

emulsiones agua en aceite no tendrán ninguna ventaja en términos de proporciona una mejor impregnación con fuerzas mayores.

5 Además, las formulaciones aquí descritas son relativamente simples de fabricar con un proceso repetible de formulación. El producto resultante se empaqueta de manera sencilla. La formulación parece tener perfiles de buena estabilidad e impregnación relativamente constante.

10 En algunas realizaciones, el componente de aceite está presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% por peso de la formulación.

En algunas realizaciones, el componente de aceite está presente en una cantidad de aproximadamente 17% a aproximadamente 27% por peso de la formulación.

15 En algunas realizaciones, el componente de aceite está presente en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 27% por peso de la formulación.

En algunas realizaciones, el componente de aceite tiene una o más sustancias seleccionadas independientemente de petrolatos, alcoholes grasos, aceite minerales, triglicéridos y aceites de silicona.

20 En algunas realizaciones, el componente de aceite tiene una o más sustancias seleccionadas independientemente de petrolatos, alcohol de cetilo, alcohol de estearilo, aceite mineral débil, triglicéridos de cadena media y dimeticona.

25 En algunas realizaciones, el componente de aceite comprende un componente de agente oclusivo.

En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% por peso de la formulación.

30 En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% por peso de la formulación.

35 Como aquí se usan, los términos "componente de agente oclusivo" se refieren a una gente hidrofóbico o mezclas de agentes hidrofóbicos que forman una película oclusiva en la piel que reduce la pérdida de agua transepidérmica (PATE) al prevenir la evaporación de agua del estrato córneo.

40 En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende una o más sustancias seleccionadas de ácidos grasos (por ejemplo, ácido de lanolina), alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol de lanolina), aceites de hidrocarburo y ceras (por ejemplo, petrolato), alcoholes polihídricos (por ejemplo, glicol de propileno), siliconas (por ejemplo, dimeticona), esteroides (por ejemplo, colesterol), grasa vegetal o animal (por ejemplo, manteca de cacao), cera vegetal (por ejemplo, cera de carnauba), y éster de cera (por ejemplo, acera de abejas).

45 En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende uno o más sustancias seleccionadas de alcoholes grasos de ácido de lanolina, alcohol de lanolina, petrolato, glicol de propileno, dimeticona, colesterol, manteca de cacao, cera de carnauba y cera de abejas.

En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende petrolato.

En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende petrolato blanco.

50 En algunas realizaciones, el componente de aceite comprende un componente de agente endurecedor.

En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% por peso de la formulación.

55 En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 6% por peso de la formulación.

60 En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de aproximadamente 4% a aproximadamente 7% por peso de la formulación.

Como aquí se usan, los términos "componente de agente endurecedor" se refiere a una sustancia o mezcla de sustancias que aumentan la viscosidad y/o consistencia de la formulación o mejora la reología de la formulación.

65 En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende uno o más sustancias seleccionadas independientemente de alcoholes grasos.

ES 2 581 834 T3

- En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende uno o más sustancias seleccionadas independientemente de alcoholes grasos C₁₂₋₂₀.
- 5 En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende uno o más sustancias seleccionadas independientemente de alcoholes grasos C₁₆₋₁₈.
- En algunas realizaciones, el componente de agente endurecedor comprende uno o más sustancias seleccionadas independientemente de alcohol de cetilo y alcohol de estearilo.
- 10 En algunas realizaciones, el componente de aceite comprende un componente emoliente.
- En algunas realizaciones, el componente emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% por peso de la formulación.
- 15 En algunas realizaciones, el componente emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente 7% a aproximadamente 13% por peso de la formulación.
- Como aquí se usan, los términos “componente emoliente” se refieren a un agente que suaviza o alivia la piel o alivia una superficie interna irritada.
- 20 En algunas realizaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceites minerales y triglicéridos.
- En algunas realizaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceite mineral ligero y triglicéridos de cadena media.
- 25 En algunas realizaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona.
- 30 En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 35% a aproximadamente 65% por peso de la formulación.
- En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% por peso de la formulación.
- 35 En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 55% por peso de la formulación.
- En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 9% por peso de la formulación.
- 40 En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% por peso de la formulación.
- 45 En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% por peso de la formulación.
- En algunas realizaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente 4% a aproximadamente 7% por peso de la formulación.
- 50 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende un componente emulsionante y un componente de agente endurecedor, donde la cantidad combinada de componente emulsionante y componente de agente endurecedor es al menos aproximadamente 8% por peso de la formulación.
- 55 En algunas realizaciones, el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán.
- En algunas realizaciones, el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de estearato de glicerilo, y polisorbato 20.
- 60 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además un componente de agente estabilizador.
- En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% por peso de la formulación.
- 65

En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% por peso de la formulación.

5 En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% por peso de la formulación.

10 Como aquí se usan, los términos “componente de agente estabilizador” se refieren a una sustancia o mezcla de sustancias que mejoran la estabilidad de la formulación farmacéutica y/o la compatibilidad de los componentes en la formulación. En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizador previene la aglomeración de la emulsión y estabiliza las gotitas en la emulsión aceite en agua.

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

15 En algunas realización, el componente de agente estabilizador comprende goma xantana.

La formulación farmacéutica comprende además un componente disolvente.

20 En algunas realizaciones, el componente disolvente está en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 35% por peso de la formulación.

En algunas realizaciones, el componente disolvente está en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% por peso de la formulación.

25 En algunas realizaciones, el componente disolvente está en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 25% por peso de la formulación.

30 Como aquí se usan, los términos “componente disolvente” se refieren a una sustancia líquida o mezcla de sustancias líquidas capaces de disolver (R)-3-[4-(7H-pirrol[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo u otras sustancias en la formulación. En algunas realizaciones, el componente disolvente es una sustancia líquida o mezcla de sustancias líquidas en las que (R)-3-[4-(7H-pirrol[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo, o su sal farmacéuticamente aceptable, tiene solubilidad razonable. Por ejemplo, solubilidades de (R)-3-[4-(7H-pirrol[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (base libre) o su sal de fosfato se presentan en la Tabla 21. En algunas realizaciones, un disolvente es una sustancia o mezcla de ellas, donde (R)-3-[4-(7H-pirrol[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo, o su sal farmacéuticamente aceptable (lo que se use) tiene una solubilidad de al menos 10 mg/mL o superior, al menos aproximadamente 15 mg/mL o superior, o al menos aproximadamente 20 mg/mL o superior, cuando se mide como se describe en el Ejemplo 4.

40 En algunas realizaciones, el componente disolvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de glicoles de alquileo y glicoles de polialquileo.

En algunas realizaciones, el componente disolvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de glicol de propileno y glicol de polietileno.

45 El agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% por peso de la formulación en una base libre.

50 En algunas realizaciones, el agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% por peso de la formulación en una base libre.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 1% por peso de la formulación en una base libre.

55 En algunas realizaciones, el agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5% por peso de la formulación en una base libre.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico es (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo fosfato.

60 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:
 desde aproximadamente 35% a aproximadamente 65% de agua por peso de la formulación.
 desde aproximadamente 10% a aproximadamente 40% de un componente de aceite por peso de la formulación;
 65 desde aproximadamente 1% a aproximadamente 9% de un componente emulsionante por peso de la formulación;

- desde aproximadamente 10% a aproximadamente 35% de un componente disolvente por peso de la formulación;
- desde aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación;
- 5 desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre.
- 10 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:
 desde aproximadamente 40% a aproximadamente 60% de agua por peso de la formulación.
 desde aproximadamente 15% a aproximadamente 30% de un componente de aceite por peso de la formulación;
- 15 desde aproximadamente 2% a aproximadamente 6% de un componente emulsionante por peso de la formulación;
- desde aproximadamente 15% a aproximadamente 30% de un componente disolvente por peso de la formulación;
- 20 desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación;
- desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre.
- 25 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:
 desde aproximadamente 45% a aproximadamente 55% de agua por peso de la formulación.
 desde aproximadamente 17% a aproximadamente 27% de un componente de aceite por peso de la formulación;
- 30 desde aproximadamente 3% a aproximadamente 5% de un componente emulsionante por peso de la formulación;
- desde aproximadamente 20% a aproximadamente 25% de un componente disolvente por peso de la formulación;
- 35 desde aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación;
- desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre.
- 40 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:
 desde aproximadamente 45% a aproximadamente 55% de agua por peso de la formulación.
 desde aproximadamente 17% a aproximadamente 27% de un componente de aceite por peso de la formulación;
- 45 desde aproximadamente 4% a aproximadamente 7% de un componente emulsionante por peso de la formulación;
- desde aproximadamente 20% a aproximadamente 25% de un componente disolvente por peso de la formulación;
- 50 desde aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación;
- desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3,4-dipiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre.
- 55 En algunas realizaciones:
 el componente de aceite comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de petrolatos, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y dimeticonas;
 el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán.
- 60 el componente disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de glicoles de alquileo y glicoles de polialquileo; y
 el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de polisacáridos.
- 65 En algunas realizaciones:
 el componente de aceite comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de petrolato, alcohol de cetilo, alcohol de estearilo, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y y dimeticona;
 el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de estearato de glicerilo y polisorbato 20.

el componente disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de glicol de propileno y glicol de polietileno; y
el componente de agente estabilizador comprende goma xantana.

5 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:
desde aproximadamente 35% a aproximadamente 65% de agua por peso de la formulación;
desde aproximadamente 2% a aproximadamente 15% de un componente de agente oclusivo por peso de la formulación;
10 desde aproximadamente 2% a aproximadamente 8% de un agente endurecedor por peso de la formulación;
desde aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de un componente emoliente por peso de la formulación;
desde aproximadamente 1% a aproximadamente 9% de un componente emulsionante por peso de la formulación;
15 desde aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación;
desde aproximadamente 10% a aproximadamente 35% de un componente disolvente por peso de la formulación; y
20 desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:
25 desde aproximadamente 40% a aproximadamente 60% de agua por peso de la formulación;
desde aproximadamente 5% a aproximadamente 10% de un componente de agente oclusivo por peso de la formulación;
desde aproximadamente 2% a aproximadamente 8% de un agente endurecedor por peso de la formulación;
30 desde aproximadamente 7% a aproximadamente 12% de un componente emoliente por peso de la formulación;
desde aproximadamente 2% a aproximadamente 6% de un componente emulsionante por peso de la formulación;
desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación;
35 desde aproximadamente 15% a aproximadamente 30% de un componente disolvente por peso de la formulación; y
desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:
40 desde aproximadamente 45% a aproximadamente 55% de agua por peso de la formulación;
desde aproximadamente 5% a aproximadamente 10% de un componente de agente oclusivo por peso de la formulación;
45 desde aproximadamente 3% a aproximadamente 6% de un agente endurecedor por peso de la formulación;
desde aproximadamente 7% a aproximadamente 13% de un componente emoliente por peso de la formulación;
50 desde aproximadamente 3% a aproximadamente 5% de un componente emulsionante por peso de la formulación;
desde aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación;
55 desde aproximadamente 20% a aproximadamente 25% de un componente disolvente por peso de la formulación; y
desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:
60 desde aproximadamente 45% a aproximadamente 55% de agua por peso de la formulación;
desde aproximadamente 5% a aproximadamente 10% de un componente de agente oclusivo por peso de la formulación;
65 desde aproximadamente 4% a aproximadamente 7% de un agente endurecedor por peso de la formulación;
desde aproximadamente 7% a aproximadamente 13% de un componente emoliente por peso de la formulación;
desde aproximadamente 4% a aproximadamente 7% de un componente emulsionante por peso de la formulación;
desde aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación;

desde aproximadamente 20% a aproximadamente 25% de un componente disolvente por peso de la formulación; y

5 desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:

10 desde aproximadamente 45% a aproximadamente 55% de agua por peso de la formulación; aproximadamente 7% de un componente de agente oclusivo por peso de la formulación; desde aproximadamente 4,5% a aproximadamente 5% de un agente endurecedor por peso de la formulación;

15 aproximadamente 10% de un componente emoliente por peso de la formulación; desde aproximadamente 4% a aproximadamente 4,5% de un componente emulsionante por peso de la formulación;

20 aproximadamente 0,4% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación; aproximadamente 22% de un componente disolvente por peso de la formulación; y desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad combinada de componente de agente endurecedor y componente emulsionante es al menos 8% por peso de la formulación:

25 En algunas realizaciones:

el componente de agente oclusivo comprende petrolato; el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de uno o más alcoholes grasos;

30 el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceites minerales y triglicéridos;

el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán;

35 el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de polisacáridos; y

el componente disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de glicoles de alquileno y glicoles de polialquileno.

En algunas realizaciones:

40 el componente de agente oclusivo comprende petrolato blanco; el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de alcohol de cetilo y alcohol de estearilo;

el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona;

45 el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de estearato de glicerilo y polisorbato 20.;

el componente de agente estabilizador comprende goma xantana; y

el componente disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de glicol de propileno y glicol de polietileno.

50 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además un componente de conservador antimicrobiano.

En algunas realizaciones, el componente de conservador antimicrobiano está presente en una cantidad de desde aproximadamente 0,05% a aproximadamente 3% por peso de la formulación.

55 En algunas realizaciones, el componente de conservador antimicrobiano está presente en una cantidad de desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% por peso de la formulación.

60 Como aquí se usa, la frase "componente conservante antimicrobiana" es una sustancia o mezclas de sustancias que inhiben crecimiento microbiano en la formulación.

En algunas realización, el componente conservante microbiano comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de parabenos de alquilo y fenoxietanol.

65 En algunas realizaciones, el componente conservante antimicrobiano comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de parabeno de metilo, parabeno de propilo y fenoxietanol.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además un componente de agente quelante.

5 Como aquí se usa, la frase "componente de agente quelante" se refiere a un compuesto o mezclas de compuestos que tienen la habilidad para unirse fuertemente a iones metálicos.

En algunas realizaciones, el componente de agente quelante comprende edetato disódico.

10 (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo puede prepararse como se describe en Patente de Estados Unidos 7.598.257 y publicación de patente de Estados Unidos N° 2009/0181959. La sal de fosfato 1:1 de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo puede prepararse como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos N° 2008/0312259.

15 Los compuestos de la presente invención también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí desvelados. Como aquí se usan, los términos "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal formada por la adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptable a un compuesto aquí desvelado. Como aquí se usa, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para su uso en aplicaciones farmacéuticas a partir de una perspectiva toxicológica y no interactúa negativamente con el principio activo. Las sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen mono y bi-sales, incluyen, aunque no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos como, aunque sin limitar a, aquellos derivados de ácidos orgánicos e inorgánicos como, aunque sin limitar, ácido acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumarico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, hidrocloreico, hidrobromico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico y ácidos conocidos similarmente aceptables. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

25 Se entenderá que los compuestos aquí descritos pueden existir en forma disuelta, por ejemplo hidratados, así como en forma no disuelta. Además se entenderá que la presente invención abarca tales formas disueltas de los compuestos.

30 Como aquí se usa "% por peso de la formulación" significa que la concentración porcentual del componente de la formulación está en una base peso/peso. Por ejemplo, 1% p/p de componente A = [(masa de componente A) / (masa total de la formulación)] x 100.

35 Como aquí se usa, "% por peso de la formulación en una base libre" de (R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable significa que el % p/p se calcula en base al peso de (R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo en la formulación total. Por ejemplo, "0,5% p/p en una base libre" de (R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo fosfato significa que para 100 gramos de formulación total, hay 0,66 gramos de (R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo fosfato en la formulación (que equivale a 0,5 gramos de la base libre, (R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo).

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

45 Como se apreciará, algunos componentes de las formulaciones farmacéuticas aquí descritas pueden poseer múltiples funciones. Por ejemplo, una sustancia dada puede actuar como componente de agente emulsionante y como agente estabilizador. En tales casos, la función de un componente dado puede considerarse singular, aunque sus propiedades puedan permitir una múltiple funcionalidad. En algunas realizaciones, cada componente de la formulación comprende una sustancia diferente o una mezcla de sustancias.

50 Como aquí se usa, el término "componente" puede significar una sustancia o una mezcla de sustancias.

55 Como aquí se usan, los términos "ácido graso" se refieren a un ácido alifático que está saturado o no saturado. En algunas realizaciones. El ácido graso es una mezcla de diferentes ácidos grasos. En algunas realizaciones, el ácido graso tiene entre aproximadamente ocho y aproximadamente treinta carbonos de media. En algunas realizaciones, el ácido graso tiene entre aproximadamente 12 y 20, 14-20 o 16-18 carbonos de media. Los ácidos grasos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, ácido cetilo, ácido esteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido erúxico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoleico, ácido hidroxiesteárico, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido cetosteárico, ácido isosteárico, ácido sesquioleico, ácido sesqui-9-ocatdecanoico, ácido sesquiisooctadecanoico, ácido behénico, ácido isobehénico y ácido araquidónico o mezclas de los mismos.

60

65

Como aquí se usa, el término “alcohol graso” se refiere a un alcohol alifático que está saturado o no saturado. En algunas realizaciones, el alcohol graso es una mezcla de diferentes alcoholes grasos. En algunas realizaciones, el alcohol graso tiene entre aproximadamente 12 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 14 y aproximadamente 20 o entre aproximadamente 16 y aproximadamente 18 carbonos de media. Los alcoholes grasos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, alcohol de estearilo, alcohol de laurilo, alcohol de palmitilo, alcohol de cetilo, alcohol de caprilo, alcohol de caprililo, alcohol de oleilio, alcohol de linolenilo, alcohol araquidónico, alcohol de behenilo, alcohol de isobehenilo, alcohol de selachil, alcohol de quimil y alcohol de linoleilo o mezclas de los mismos.

Como aquí se usan, los términos “glicol de polialquileno”, empleados solos o en combinación con otros términos, se refieren a un polímero que contiene unidades de monómero de oxialquileno, o copolímero de diferentes unidades de monómero de oxialquileno, donde el grupo alquileno tiene de 2 a 6, de 2 a 5 o de 2 a 3 átomos de carbono. Como aquí se usa, el término “oxialquileno”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refieren a un grupo de la fórmula –O-alquileno-. En algunas realizaciones, el glicol de polialquileno es glicol de polietileno.

Como aquí se usan, los términos “éster graso de sorbitán” incluyen productos derivados de sorbitán o sorbitol y ácido grasos y, opcionalmente, unidades de poli(glicol de etileno), incluyendo ésteres de sorbitán y ésteres de sorbitán polietoxilados. En algunas realizaciones, el éster graso de sorbitán es un éster de sorbitán polietoxilado.

Como aquí se usan, los términos “éster de sorbitán” se refieren a un compuesto, o mezcla de compuestos, derivados de la esterificación de sorbitol y al menos un ácido graso. Los ácidos grasos útiles para derivar los ésteres de sorbitán incluyen, aunque no se limitan a, aquellos aquí descritos. Los ésteres de sorbitán adecuados incluyen, aunque no se limitan a, la serie Spam™ (disponible en Uniqem), que incluyen Span 20 (monolaureato de sorbitán), 40 (monopalmitato de sorbitán), 60 (monoestearato de sorbitán), 65 (triestearato de sorbitán), 80 (monooleato de sorbitán), y 85 (trioleato de sorbitán). Otros ésteres de sorbitán adecuados incluyen aquellos enumerados en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Manual de excipientes farmacéuticos (2006), 5ª ed.

Como aquí se usan, los términos “éster de sorbitán polietoxilado” se refieren a un compuesto, o mezcla del mismo, derivado de la etoxilación de un éster de sorbitán. La parte de polioxietileno del compuesto puede estar entre el éster graso y la porción de sorbitán. Como aquí se usan, los términos “éster de sorbitán” se refieren a un compuesto, o mezcla de compuestos, derivados de la esterificación de sorbitol y al menos un ácido grasos. Los ácidos grasos útiles para derivar los ésteres de sorbitán polietoxilados incluyen, aunque no se limitan a, aquellos aquí descritos. En algunas realizaciones, la parte etoxilada del compuesto o mezcla tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la parte de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la parte de polioxietileno de compuesto o mezcla tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 80 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la parte de polioxietileno de compuesto o mezcla tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 40 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la parte de polioxietileno de compuesto o mezcla tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 unidades de oxietileno. Los ésteres de sorbitán polietoxilados adecuados incluyen, aunque no se limitan a, la serie Tween™ (disponible en Uniqema), que incluye Tween 20 (POE(20) monolaureato de sorbitán), 21 (POE(4) monolaureato de sorbitán), 40 (POE(20) monopalmitato de sorbitán), 60 (POE(4) monoestearato de sorbitán), 65 (POE(20) triestearato de sorbitán), 80 (POE(20) monooleato de sorbitán), 80K (POE(20) monooleato de sorbitán), 81 (POE(5) monooleato de sorbitán) y 85 (POE(20) trioleato de sorbitán). Como aquí se usa, la abreviatura “POE” se refiere a polioxietileno. El número que sigue a la abreviatura POE se refiere al número de unidades de repetición de oxietileno en el compuesto. Otros ésteres de sorbitán polietoxilados adecuados incluyen los ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietileno enumerados en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Manual de excipientes farmacéuticos (2006), 5ª ed. En algunas realizaciones, el éster de sorbitán polietoxilado es un polisorbato, en algunas realizaciones, el éster de sorbitán polietoxilado es un polisorbato 20.

Como aquí se usan, los términos “ésteres grasos de glicerilo” se refieren a mono-, di- o triglicéridos de ácidos grasos. Los ésteres grasos de glicerilo pueden sustituirse opcionalmente por grupos de ácido sulfónico, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos grasos adecuados para derivar glicéricos de ácidos grasos incluyen, aunque no se limitan a, aquellos aquí descritos. En algunas realizaciones, el éster graso de glicerilo es un mono-glicérido de un ácido graso que tiene de 12 a 18 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el éster graso de glicerilo es un estearato de glicerilo.

Como aquí se usa, el término “triglicéridos” se refiere a un triglicérido de un ácido graso. En algunas realizaciones, el triglicérido es un triglicérido de cadena media.

Como aquí se usan, los términos “glicol de alquileno” se refieren a un grupo de fórmula –O-alquileno-, donde el grupo alquileno tiene de 2 a 6, de 2 a 4, de 2 a 3 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el glicol de alquileno es glicol de propileno (1,2-propanodiol).

Como aquí se usan, los términos “glicol de polietileno” se refieren a un polímero que contiene unidades de monómero de glicol de etileno de la fórmula –O-CH₂-CH₂-. Los glicoles de polietileno adecuados pueden tener un

grupo hidroxilo libre en cada extremo de la molécula de polímero, o pueden tener uno o más grupos hidroxilos con un alquilo inferior, por ejemplo, un grupo metilo. También son adecuados derivados de glicoles de polietileno que tienen grupos carboxi esterificables. Los glicoles de polietileno útiles en la presente invención pueden ser polímeros de cualquier longitud de cadena o peso molecular, y pueden incluir ramificación. En algunas realizaciones, el peso molecular medio del glicol de polietileno es desde aproximadamente 200 a aproximadamente 9000. En algunas realizaciones, el peso molecular medio del glicol de polietileno es desde aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas realizaciones, el peso molecular medio del glicol de polietileno es desde aproximadamente 200 a aproximadamente 900. En algunas realizaciones, el peso molecular medio del glicol de polietileno es desde aproximadamente 400. Los glicoles de polietileno adecuados incluyen, aunque no se limitan a, glicol de polietileno-200, glicol de polietileno-300, glicol de polietileno-400, glicol de polietileno-600 y glicol de polietileno-900. El número que sigue al guion en el nombre se refiere al peso molecular medio del polímero.

Además se apreciará que ciertas características de la invención, que, por ejemplo, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una realización única. En cambio, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, pueden proporcionarse por separado o en cualquier sub-combinación adecuada.

Métodos

Las formulaciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos cutáneos. En algunas realizaciones, el trastorno cutáneo es un trastorno cutáneo bulloso autoinmune como pénfigo vulgar (PV), o bullo penfigoide (BP). En algunas realizaciones, el trastorno cutáneo es psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar), dermatitis atópica, sarpullido en la piel, irritación en la piel, sensibilización en la piel (por ejemplo, dermatitis por contacto o dermatitis alérgica por contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias que incluyen algunas sustancias farmacéuticas cuando se aplican tópicamente pueden provocar sensibilización en la piel. En algunas realizaciones, la co-administración o administración secuencial de las formulaciones tópicas de la invención junto con el agente que provoca la sensibilización no deseada puede ayudar a tratar tal sensibilización o dermatitis no deseada.

La presente invención proporciona además una formulación farmacéutica para su uso en un método para tratar los efectos secundarios dermatológicos de otras sustancias farmacéuticas mediante la administración del compuesto de la invención. Por ejemplo, numerosos agentes farmacéuticos dan como resultado reacciones alérgicas no deseadas que pueden manifestarse como sarpullido acneiforme o dermatitis relacionada. Los agentes farmacéuticos ejemplares que tienen tales efectos secundarios no deseados incluyen fármacos anti-cáncer como gefitinib, cetimab, erlotinib y similares. Las formulaciones de la invención pueden administrarse sistémicamente o tópicamente (por ejemplo, localizados cerca de la dermatitis) en combinación con (por ejemplo, simultáneamente o secuencialmente) el agente farmacéutico que tiene el efectos secundario dermatológico no deseado. En algunas realizaciones, la formulación de la invención puede administrarse tópicamente junto con una o más sustancias farmacéuticas, donde las otras sustancias farmacéuticas cuando se aplican tópicamente en ausencia de una formulación de la invención provocan dermatitis por contacto, sensibilización alérgica por contacto o un trastorno cutáneo similar. Por consiguiente, la formulación de la invención incluye formulaciones tópicas que además comprenden un agente farmacéutico adicional que puede provocar dermatitis, trastornos cutáneos o efectos secundarios relacionados.

Como aquí se usan, el término "individuo" o "paciente", usados intercambiamente, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, bueyes, ovejas, caballos o primates, y más preferentemente humanos.

Como aquí se usa, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se está buscando en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por parte de un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico.

Como aquí se usan, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar dispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero que no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (esto es, deteniendo el desarrollo de la patología y/o sintomatología); y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (esto es, dando marcha atrás a la patología y/o sintomatología) disminuyendo la severidad de la enfermedad.

Terapias de combinación

Una o más agentes farmacéuticos adicionales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como Bcr-Abl, Flt-3, e inhibidores de quinasa RAF y FAK como, por ejemplo, aquellos descritos en WO 2006/056399, u otros agentes pueden usarse en combinación con las

formulaciones de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con JAK. El único o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

5 Los quimioterapéuticos ejemplares incluyen inhibidores de proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomina, revlimid y agentes que dañan ADN como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etoposida, carmustina y similares.

10 Los esteroides ejemplares incluyen corticosteroides como dexametasona o prednisona.

Los inhibidores de Bcr-Abl ejemplares incluyen los compuestos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, de los géneros y especies desvelados en la patente de Estados Unidos N° 5.521.184, WO 04/005281 y Serie de Estados Unidos N° 60/578.491.

15 Los inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

20 Los inhibidores de RAF adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los inhibidores de FAK adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

25 En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de quinasa incluyendo imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de quinasa.

30 En algunas realizaciones, un corticosteroide como dexametasana se administra a un paciente en combinación con el compuesto de la invención donde la dexametasona se administra intermitentemente en oposición a continuamente.

Compuestos etiquetados y métodos de ensayo

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones que comprenden un compuesto activo etiquetado (radio-etiquetado, fluorescente-etiquetado, etc.) que sería útil no solamente en técnica de representación en imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar JAK en muestras de tejido, incluyendo humano, y para identificar ligandos JAK mediante enlace de inhibición de un compuesto etiquetado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos JAK que contienen tales compuestos etiquetados.

40 La presente invención incluye además formulaciones de un compuesto isotópicamente etiquetado. Un compuesto "isotópicamente" o "radio-etiquetado" es un compuesto donde uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masas típicamente encontrado en la naturaleza (esto es, que ocurre de manera natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, ^2H (también escrita como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los compuestos radio-etiquetados instantáneos dependerá de la aplicación específica del compuesto radio-etiquetado. Por ejemplo, para ensayos de etiquetado y competición JAK *in vitro*, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de radio-imágenes ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

55 Se entenderá que un compuesto "radio-etiquetado" o "compuesto etiquetado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo consistente en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

Kits

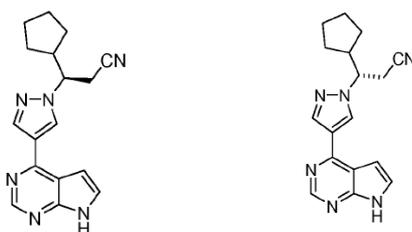
60 La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con JAK, como cáncer, que incluyen uno o más envases que contienen una formulación farmacéutica de la invención. Tales kits pueden además incluir, si se desea, uno o más componentes de kit farmacéutico convencional, como, por ejemplo, envases con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables, envases adicionales, etc., como será fácilmente aparentes para aquellos expertos en la técnica. Las instrucciones, así como las inserciones o etiquetas, que indican cantidades de los componentes que se administrarán, las guías para su administración y/o guías para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.

65

La invención también se describirá con más detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Aquellos expertos en la técnica fácilmente reconocerán una variedad de parámetros no fundamentales que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden los componentes especificados en las formulaciones ejemplares (por ejemplo, Ejemplo 3), donde los componentes se presentan en aproximadamente las cantidades en las Tablas 2-5.

EJEMPLOS

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



y

Etapa 1. (2E)- y (2Z)-3-Ciclopentilacrilonitrilo

A una solución de 1.0 M potasio tert-butoxido en THF (235 mL) a 0 °C se añadió en forma de gotas una solución de cianometilfosfonato de dietilo (39,9 mL, 0,246 mol) en THF (300 mL). El baño frío se retiró y la reacción se templó a temperatura ambiente volviendo a enfriar a 0°C, momento en el cual una solución de ciclopentanocarbaldehído (22,0 g, 0,224 mol) en THF (60 mL) se añadió en forma de gotas. El baño se retiró y la reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 64 horas. La mezcla se dividió entre éter de dietilo y agua, lo acuoso se extrajo con tres partes de éter, seguido de dos partes de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para producir una mezcla que contenía 14,4 g de isómeros de olefina que se usaron sin más purificación (89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.69 (dd, 1H, trans olefina), 6.37 (t, 1H, cis olefina), 5.29 (dd, 1H, trans olefina), 5.20 (d, 1H, cis olefina), 3.07-2.95 (m, 1H, cis product), 2.64-2.52 (m, 1H, trans product), 1.98-1.26 (m, 16H).

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

A una solución de -4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (15,0 g, 0,0476 mol) in ACN (300 mL) se añadió 3-ciclopentilacrilonitrilo (15 g, 0.12 mol) (como una mezcla de cis y transisómeros), seguido de DBU (15 mL, 0,10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El ACN se evaporó. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con 1,0 H Cl. La capa acuosa se volvió a extraer con tres partes de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexanos) para producir un jarabe claro viscoso, que se disolvió en etanol y se evaporó varias veces para eliminar el acetato de etilo, para producir 19,4 g de aducto racémico (93%). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativo (OD-H, 15% etanol/hexanos) y se usaron por separado en la siguiente etapa para generar su producto final correspondiente. Los productos finales (véase Etapa 3) que son el resultado de cada uno de los enantiómeros separados resultaron ser inhibidores activos de JAK; sin embargo, el producto final que es el resultado del segundo pico para eluir del HPLC preparativo fue más activo que su enantiómero.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.26 (dt, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.14 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.67-2.50 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.80-1.15 (m, 7H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS(ES):437 (M+1).

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

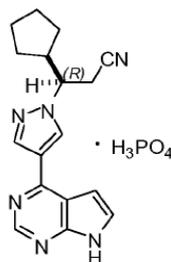
A una solución de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (6,5 g, 0,015 mol, R o S enantiómero como se aisló anteriormente) en DCM (40 mL) se añadió TFA (16 mL) y esto se agitó durante 6 horas. El disolvente y TFA se retiraron in vacuo. El residuo se disolvió en DCM y se concentró usando un evaporador giratorio dos veces más para retirar todo lo posible de TFA. Después de esto, el residuo se agitó con etilendiamina (4 mL, 0,06 mol) en metanol (30 mL) durante la noche. El disolvente se retiró in vacuo, el agua se extrajo y el producto se extrajo en tres partes de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio, decantaron y concentraron para producir el producto crudo

que se purificó mediante cromatografía de columna de flash (eluyendo con un gradiente de metanol/DCM). La mezcla resultante se purificó más mediante HPLC/MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía 15% NH₄OH) para producir el producto (2,68 g, 58%).

5 ¹H NMR (400 MHz, D₆-dmsO): δ 12.11 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.53 (dt, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.68-1.13 (m, 7H); MS(ES):307(M+1).

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

15



20

25 A un tubo de ensayo se añadió de (R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (153,5 mg) y ácido fosfórico (56,6 mg) seguido de alcohol isopropilo (IPA) (5,75 mL). La mezcla resultante se calentó hasta aclarar, enfrió a temperatura ambiente y después se agitó durante otras 2 horas. El precipitado se recogió mediante filtración y la torta se lavó con 0,6 mL de IPA frío. La torta se secó bajo vacío a peso constante para proporcionar el producto salado final (171,7 mg):

30

La sal de ácido fosfórico se mostró como 1:1 sal por 1H NMR y la cristalinidad se confirmó mediante difracción de rayos X de polvos (DRXP). La calorimetría diferencial de barrido (CDB) dio un pico agudo de fusión en aproximadamente 198,66 °C. El producto mostró poca pérdida de peso hasta 200 °C por TGA.

35 **Ejemplo 3: Preparación de formulaciones de crema de aceite en agua de sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo**

40

Se preparó una formulación de crema de aceite en agua para sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (Ejemplo 2) en 0,5, 1,0 y 1,5% por peso de la formulación (base libre equivalente). Las composiciones para un tubo de 15 gramos se proporcionaron en la Tabla 2 más abajo. La formulación para tres fuerzas fueron idénticas excepto para ajustes en la cantidad de agua purificada en base a la cantidad de principio activo. Todos los excipientes usados en la formulación fueron de grado aceptable (esto es, USP/NF o BP) o están aprobados para su uso en productos tópicos.

45

Las fórmulas cuantitativas para lotes representativos de 400 kg de la formulación de la crema para el Ejemplo 2 en 0,5, 1,0 y 1,5% también se proporcionan en las Tablas 3, 4 y 5, respectivamente.

50

55

60

65

Tabla 2

	FÓRMULA		Función	Porcentaje de Total (% p/p)	Gramos/Tubo
	FASE	COMPONENTE			
5	Parabeno	Glicol de propileno USP	Disolvente	10,0	1,5
10		Metilparabeno NF	Conservante antimicrobiano	0,10	0,015
15		Propilparabeno NF	Conservante antimicrobiano	0,05	0,0075
20	Goma Xantana	Glicol de propileno USP	Disolvente	5,00	0,75
		Goma Xantana NF	Agente suspensorio, estabilizador, aumenta la viscosidad	0,40	0,06
25	Aceite	Aceite mineral ligero NF	Emoliente, disolvente	4,00	0,6
30		Estearato de glicerilo SE	Emulsionante	3,00	0,45
		Polisorbato 20 NF	Emulsionante/agente estabilizador	1,25	0,1875
		Petrolato blanco USP	Agente oclusivo	7,00	1,05
35		Alcohol de cetilo NF	Agente endurecedor, mejora la consistencia	3,00	0,45
40		Alcohol de estearilo NF	Agente endurecedor	1,75	0,2625
		Dimeticona 360 NF	Protector de piel	1,00	0,15
		Triglicérido de cadena media NF	Emoliente, disolvente	5,00	0,75
45	Acuoso/ Activo	Agua purificada USP	Disolvente	50,24-48,92	7,536-7,338
		Edetato disódico USP	Agente quelante	0,05	0,0075
		Glicol de polietileno USP	Disolvente	7,00	1,05
		Ejemplo 2 *	Activo	0,66-1,98	0,099-0,297
50	Final	Fenoxietanol BP	Conservante antimicrobiano	0,50	0,075
		Total		100%	15

55

* 1,32% del Ejemplo 2 es equivalente a 1,0% de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo base libre

60

65

Tabla 3

	Ingrediente	Kilogramos	Porcentaje (p/p)
5	Sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (Ejemplo 2)	2,64 (sal de fosfato) / 2,0 (base libre)	0,66 (sal de fosfato) / 0,5 (base libre)
10	Glicol de propileno USP	40,0	10,00
	Metilparabeno NF	0,4	0,10
15	Propilparabeno NF	0,2	0,05
	Glicol de propileno USP	20,0	5,00
	Goma Xantana NF	1,6	0,40
20	Aceite mineral ligero NF	16,0	4,00
	Estearato de glicerilo SE	12,0	3,00
	Polisorbato 20 NF	5,0	1,25
25	Petrolato blanco USP	28,0	7,00
	Alcohol de cetilo NF	12,0	3,00
	Alcohol de estearilo NF	7,0	1,75
	Dimeticona 360 NF	4,0	1,00
30	Triglicérido de cadena media NF	20,0	5,00
	Agua purificada USP (aproximado)	201	50,25
	Edetato disódico USP	0,2	0,05
35	Glicol de polietileno USP	28,0	7,00
	Fenoxietanol BP	2,0	0,5
	Total (aproximado)	400,0	100,0

40

45

50

55

60

65

Tabla 4

	Ingrediente	Kilogramos	Porcentaje (p/p)
5	Sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (Ejemplo 2)	5,28 (sal de fosfato) / 4,0 (base libre)	1,32 (sal de fosfato) / 1,00 (base libre)
10	Glicol de propileno USP	40,0	10,00
	Metilparabeno NF	0,4	0,10
15	Propilparabeno NF	0,2	0,05
	Glicol de propileno USP	20,0	5,00
	Goma Xantana NF	1,6	0,40
20	Aceite mineral ligero NF	16,0	4,00
	Estearato de glicerilo SE	12,0	3,00
	Polisorbato 20 NF	5,0	1,25
	Petrolato blanco USP	28,0	7,00
25	Alcohol de cetilo NF	12,0	3,00
	Alcohol de estearilo NF	7,0	1,75
	Dimeticona 360 NF	4,0	1,00
30	Triglicérido de cadena media NF	20,0	5,00
	Agua purificada USP (aproximado)	198,5	49,6
	Edetato disódico USP	0,2	0,05
35	Glicol de polietileno USP	28,0	7,00
	Fenoxietanol BP	2,0	0,5
	Total (aproximado)	400,0	100,0

40

45

50

55

60

65

Tabla 5

	Ingrediente	Kilogramos	Porcentaje (p/p)
5	Sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (Ejemplo 2)	5,28 (sal de fosfato) / 4,0 (base libre)	1,32 (sal de fosfato) / 1,00 (base libre)
10	Glicol de propileno USP	40,0	10,00
	Metilparabeno NF	0,4	0,10
15	Propilparabeno NF	0,2	0,05
	Glicol de propileno USP	20,0	5,00
	Goma Xantana NF	1,6	0,40
20	Aceite mineral ligero NF	16,0	4,00
	Estearato de glicerilo SE	12,0	3,00
	Polisorbato 20 NF	5,0	1,25
25	Petrolato blanco USP	28,0	7,00
	Alcohol de cetilo NF	12,0	3,00
	Alcohol de estearilo NF	7,0	1,75
	Dimeticona 360 NF	4,0	1,00
30	Triglicérido de cadena media NF	20,0	5,00
	Agua purificada USP (aproximado)	198,5	49,6
	Edetato disódico USP	0,2	0,05
35	Glicol de polietileno USP	28,0	7,00
	Fenoxietanol BP	2,0	0,5
	Total (aproximado)	400,0	100,0

40 Las formulaciones de crema de aceite en agua se sintetizaron de acuerdo con el siguiente procedimiento en una escala de 3,5 kg o 400 kg (cuando se hizo en un tamaño de lote de 3,5 kg, las cantidades en las Tablas 3-5 se modificó la escala de manera apropiada). Algunos lotes fueron sujetos a menores cambios con una ampliación, como el tamaño de recipientes de mezcla y mezcladores. En general, el mezclador elevado con cuchillas de mezcla de alto y bajo corte es adecuado para el proceso. La Figura 1 muestra una representación en diagrama de flujo del proceso para hacer la formulación de aceite en agua. El (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo es referido como "API" a lo largo de esta solicitud.

Procedimiento

- 50 1. Se preparó una fase de parabeno mezclando parabenos de metilo y propilo con una parte del glicol de propileno (véase % en las Tablas 2-5).
2. Después se preparó una fase de goma xantana mezclando goma xantana con glicol de propileno (véase % en Tabla 2-5).
- 55 3. A continuación se preparó una fase de aceite mezclando aceite de mineral ligero, estearato de glicerilo, polisorbato 20, petrolato blanco, alcohol de cetilo, alcohol de estearilo, dimeticona y triglicéridos de cadena media. La fase se calienta a 70-80 °C para fundirse y formar una mezcla uniforme.
4. Después se preparó la fase acuosa mezclando agua purificada, glicol de polietileno y disodio EDTA. La fase se calentó a 70-80 °C.
- 60 5. La fase acuosa de la etapa 4, la fase de parabeno de la fase 1 y el Ejemplo 2 (sal de fosfato de API) se combinaron para formar una mezcla.
6. La fase de goma de xantana de la etapa 2 se añadió después a la mezcla de la etapa 5.
7. La fase de aceite de la etapa 3 se combinó después bajo mezcla de corte alto con la mezcla de la etapa 6 para formar una emulsión.
- 65 8. Después se añadió fenoxietanol a la emulsión de la etapa 7. La mezcla continuó, y después el producto se enfrió bajo mezcla de bajo corte.

Lotes más consistentes en escalas más grandes (por ejemplo, 140 kg) podrían obtenerse añadiendo el Ejemplo 2 gradualmente a la fase acuosa y después combinando con las otras fases. Similarmente, lotes más consistentes podrían obtenerse mediante enfriamiento más lento (por ejemplo, usando agua a temperatura ambiente en la cubierta exterior del reactor, más que agua a baja temperatura.

5

Resultados analíticos para formulaciones de crema y estudios de estabilidad

A. Métodos

B.

La apariencia de la crema se inspeccionó visualmente. Se midió la viscosidad usando un viscosímetro Bookfield a 25 °C. El pH se midió en la formulación final de crema. La prueba de límite microbiano se realiza por USP. El peso de llenado se analiza en una prueba en el proceso durante el llenado de la crema en tubos.

El ensayo, las sustancias relacionadas, la identidad y conformidad de contenido se determinaron en la formulación mediante HPLC en fase inversa gradiente con detección UV en 294 nm. Se usó HPLC Waters con una columna Zorbax SB-C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm) a una velocidad de flujo de 1,0 mL/minuto, temperatura de 40 °C usando Mobile Phase A de 2 mL de TFA en 4 L de Agua (0,05% TFA), o Mobile Phase B de 2 mL de TFA en 4 L de metanol (0,05% TFA).

15

B. Resultados

20

Los resultados se muestran para lotes de 3,5 kg en fuerza de 0,5%, 1% y 1,5% del Ejemplo 2 (base libre (API)) (Tabla 6).

25

Tabla 6

Prueba	Criterio de aceptación	Fuerza			
		Placebo	0,5% p/p	1,0% p/p	1,5% p/p
Apariencia	Lisa, emulsión blanca	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
pH	Resultados del informe	6,5	3,6	3,3	3,1
Viscosidad	Resultados del informe	96,500	66,500	64,800	72,900
Ensayo API (%)	90,0-110,0%	N/D	100,0	102,0	102,0
Sustancias relacionadas con API	Resultados del informe	ND ⁺	ND ⁺	ND ⁺	ND ⁺
Pruebas de uniformidad de contenido	90-110% RSD: ≤5%	Superior	N/D	100	101
				100	101
		Medio	N/D	100	102
				100	103
		Inferior	N/D	100	103
		100	102		
		Media RSD%	N/D	100	102

40

45

50

55

60

65

Los datos de estabilidad de lotes de la formulación de crema en fuerza de 0,5%, 1% y 1,5% p/p almacenados en tubos de aluminio de 15 gramos se proporcionan en las Tablas 7-10 y 19-20. Además, los datos de estabilidad de lotes de la formulación de crema en fuerza de 0,5%, 1% y 1,5% p/p empaquetados en jarras de cristal ámbar (2 onzas con tapón de teflón) se proporcionan en las Tablas 13-17, mientras que los datos de mayor estabilidad para la formulación 1,0% p/p empaquetada en jarras de cristal ámbar se proporcionan en las Tablas 11-12. Los datos de estabilidad primaria para el producto fármaco no mostraron ninguna inestabilidad química después de 3 meses a 25 °C/60% HR y 40° C/75% HR en ninguna configuración de empaquetado. Después de 3 meses a 40°

C/75% HR se ve un cambio en la viscosidad para la formulación almacenada en jarras de cristal ámbar. Sin embargo, la inspección física del producto no indicó ninguna separación de fase.

Los criterios de aceptación se muestran más abajo

5

10

15

20

25

Prueba	Criterio de aceptación
Apariencia	Lisa, crema blanca
pH	Resultados del informe
Pérdida de peso	Resultados del informe
Viscosidad (cps)	Resultados del informe
Ensayo API (%)	90,0-110,0%
Sustancias relacionadas con API (RRT:Área %)	Resultados del informe
MLT (Organismos inaceptables)	Ausente/1g
MLT (P. Aeruginosa)	Ausente/1g
MLT (S. Aureus)	Ausente/1g
MLT (Total aeróbico)	NMT 100 CFU/g
MLT (Levadura total y moldes)	NMT 10 CFU/g

Tabla 7: Datos de estabilidad para 0,5% p/p Crema en 25 °C/60% HR (tubos de aluminio de 15 gramos)

30

35

40

45

50

55

60

Prueba	Tiempo (Meses)			
	0	1	3	6
Apariencia	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
pH	3,6	3,6	3,6	3,6
Pérdida de peso	ND	ND	0,0	0,0
Viscosidad	23400	29900	25400	24900
Ensayo API (%)	103,7	107,2	102,5	105,9
Sustancias relacionadas con API (RRT:Área %)	ND	ND	1,09:0,15 1,18:0,19	ND
Sustancias relacionadas totales (RRT:Área %)	NA	NA	0,34	NA
MLT (Organismos inaceptables)	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
MLT (P. Aeruginosa)	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
MLT (S. Aureus)	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
MLT (Total aeróbico)	<10	NA	<10	<10
MLT (Levadura total y moldes)	<10	NA	<10	<10

65

(continuación)

5	Prueba	Tiempo (Meses)			
		9	12	18	24
	Apariencia	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
	pH	3,5	3,5	3,5	3,6
10	Pérdida de peso	0,0	0,0	0,0	0,0
	Viscosidad	26000	23000	20900	22500
	Ensayo API (%)	105,4	105,7	104,4	104,0
15	Sustancias relacionadas con API (RRT:Área %)	1,10:0,10	1,09:0,14	0,95:0,18 1,09:0,20	0,11:0,24 0,95:0,23 1,11:0,08
20	Sustancias relacionadas totales (RRT:Área %)	0,10	0,14	0,38	0,55
25	MLT (Organismos inaceptables)	Ausente/1g	Ausente/1g	NA	Ausente/1g
	MLT (P. Aeruginosa)	Ausente/1g	Ausente/1g	NA	Ausente/1g
	MLT (S. Aureus)	Ausente/1g	Ausente/1g	NA	Ausente/1g
30	MLT (Total aeróbico)	<10	<10	NA	<10
	MLT (Levadura total y moldes)	<10	<10	NA	<10

Tabla 8: Datos de estabilidad para 0,5% p/p Crema en 40 °C/75% HR (tubos de aluminio de 15 gramos)

35	Prueba	Tiempo (Meses)			
		0 meses	1 mes	3 meses	6 meses
	Apariencia	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
40	pH	3,6	3,6	3,6	3,5
	Pérdida de peso	ND	ND	0,0	0,0
	Viscosidad	23400	26300	19800	18600
45	Ensayo API (%)	103,7	103,1	105,3	105,0
	Sustancias relacionadas con API (RRT:Área %)	ND	ND	1,09:0,14	1,32:0,21 1,39:0,40
50	Sustancias relacionadas totales (RRT:Área %)	NA	NA	0,14	0,61
55	MLT (Organismos inaceptables)	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
	MLT (P. Aeruginosa)	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
60	MLT (S. Aureus)	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
	MLT (Total aeróbico)	<10	NA	<10	<10

Tabla 9: Datos de estabilidad para 1,5% p/p Crema en 25 °C/60% HR (tubos de aluminio de 15 gramos)

5	Prueba	Tiempo (Meses)			
		0	1	3	6
	Apariencia	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
	pH	3,2	3,1	3,2	3,1
10	Pérdida de peso	ND	ND	0,0	0,0
	Viscosidad	29433	35800	27400	26200
	Ensayo API (%)	102,7	104,9	103,9	105,0
15	Sustancias relacionadas con API (RRT:Área %)	ND	ND	1,09:0,14	ND
20	Sustancias relacionadas totales (RRT:Área %)	NA	NA	0,14	ND
25	MLT (Organismos inaceptables)	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
	MLT (P. Aeruginosa)	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
	MLT (S. Aureus)	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
30	MLT (Total aeróbico)	<10	NA	<10	<10
	MLT (Levadura total y moldes)	<10	NA	<10	<10
35					
40	Prueba	Tiempo (Meses)			
		9	12	18	24
	Apariencia	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
	pH	3,4	3,1	3,1	3,1
	Pérdida de peso	0,0	0,0	0,0	0,0
	Viscosidad	25600	23800	21200	22200
45	Ensayo API (%)	103,7	105,0	102,6	103,0
50	Sustancias relacionadas con API (RRT:Área %)	1,10:0,12	1,09:0,13	1,09:0,21	0,20:0,09 0,95:0,07 1,11:0,10
55	Sustancias relacionadas totales (RRT:Área %)	0,12	0,13	0,21	0,26
	MLT (Organismos inaceptables)	Ausente/1g	Ausente/1g	NA	Ausente/1g
60	MLT (P. Aeruginosa)	Ausente/1g	Ausente/1g	NA	Ausente/1g
	MLT (S. Aureus)	Ausente/1g	Ausente/1g	NA	Ausente/1g
	MLT (Total aeróbico)	<10	<10	NA	<10
65	MLT (Levadura total y moldes)	<10	<10	NA	<10

Tabla 10: Datos de estabilidad para 1,5% p/p Crema en 40 °C/75% HR (tubos de aluminio de 15 gramos)

Prueba	Tiempo (Meses)			
	0 meses	1 mes	3 meses	6 meses
Apariencia	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
pH	3,2	3,1	3,2	3,1
Pérdida de peso	NA	NA	0,0	0,0
Viscosidad	29433	29800	22400	16300
Ensayo API (%)	102,7	104,9	103,0	104,4
Sustancias relacionadas con API (RRT:Área %)	ND	ND	1,09:0,14	1,32:0,20 1,39:0,34
Sustancias relacionadas totales (RRT:Área %)	NA	NA	0,14	0,54
Organismos inaceptables	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
P. Aeruginosa	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
S. Aureus	Ausente/1g	NA	Ausente/1g	Ausente/1g
Total aeróbico	<10	NA	<10	<10
Levadura total y moldes	<10	NA	<10	<10

Tabla 11: Datos de estabilidad para 1,0% p/p Crema en 25 °C/60% HR (jarras de cristal ámbar de 16 onzas)

Prueba	Tiempo (Meses)			
	0	1	3	6
Apariencia	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
pH	3,5	3,3	3,3	3,3
Viscosidad (cps)	35700	25600	21200	21400
Ensayo API (%)	102,5	98,6	101,5	99,2
Sustancias relacionadas con API (RRT:Área %)	0,89:0,08	0,11:0,20	ND	0,88:NC
Sustancias relacionadas totales (RRT:Área %)	0,27	0,20	NA	0,20
MLT (Organismos inaceptables)	Ausente/1g	Ausente/1g	Ausente/1g	Ausente/1g
MLT (P. Aeruginosa)	Ausente/1g	Ausente/1g	Ausente/1g	Ausente/1g
MLT (S. Aureus)	Ausente/1g	Ausente/1g	Ausente/1g	Ausente/1g
MLT (Total aeróbico)	<10	<10	<10	<10
MLT (Levadura total y moldes)	<10	<10	<10	<10

NA: No aplicable

ND: No detectado NC: No cuantificable

NA: No aplicable

ND: No detectado

NC: No cuantificable

Tabla 12: Datos de estabilidad para 1,0% p/p Crema en 25 °C/60% HR (jarras de cristal ámbar de 16 onzas)

Prueba	Tiempo (Meses)	
	0	6
Apariencia	Se adapta	Se adapta
pH	3,5	3,2
Ensayo API (%)	102,5	100,8
Sustancias relacionadas con API (RRT:Área %)	0,89:0,08 1,15:0,19	ND
Sustancias relacionadas totales (RRT:Área %)	0,27	ND
MLT (Organismos inaceptables)	Ausente/1g	Ausente/1g
MLT (P. Aeruginosa)	Ausente/1g	Ausente/1g
MLT (S. Aureus)	Ausente/1g	Ausente/1g
MLT (Total aeróbico)	<10	<10
MLT (Levadura total y moldes)	<10	<10

Tabla 13: Datos de estabilidad para 0,5% p/p Crema en 25 °C/60% HR (jarras de cristal ámbar de 2 onzas)

Prueba	Criterio de Aceptación	Tiempo (Meses)			
		0 meses	1 mes	2 meses	3 meses
Apariencia	Lisa, crema blanca	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
pH	Resultados del informe	3,6	3,5	3,6	3,6
Viscosidad (cps)	Resultados del informe	66500	71500	66000	56800
Ensayo API (%)	90,0-110,0%	100,0	101,0	100,0	100,0
Sustancias relacionadas	Resultados del informe	ND*	ND*	ND*	ND*

ND* No detectado

Tabla 14: Datos de estabilidad para 0,5% p/p Crema en 40 °C/75% HR (jarras de cristal ámbar de 2 onzas)

Prueba	Criterio de Aceptación	Tiempo (Meses)			
		0 meses	1 mes	2 meses	3 meses
Apariencia	Lisa, crema blanca	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
pH	Resultados del informe	3,6	3,6	3,5	3,6
Viscosidad (cps)	Resultados del informe	66500	63900	51900	39000
Ensayo API (%)	90,0-110,0%	100,0	99,0	98,0	102,0
Sustancias relacionadas	Resultados del informe	ND*	ND*	ND*	ND*

ND* No detectado

Tabla 15: Datos de estabilidad para 1,0% p/p Crema en 25 °C/60% HR (jarras de cristal ámbar de 2 onzas)

Prueba	Criterio de Aceptación	Tiempo (Meses)			
		0 meses	1 mes	2 meses	3 meses
Apariencia	Lisa, crema blanca	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
pH	Resultados del informe	3,3	3,2	3,2	3,3
Viscosidad (cps)	Resultados del informe	64800	69300	61400	50500
Ensayo API (%)	90,0-110,0%	102,0	102,0	103,0	102,5
Sustancias relacionadas	Resultados del informe	ND*	ND*	ND*	ND*

ND* No detectado

50

55

60

65

Tabla 16: Datos de estabilidad para 1,0% p/p Crema en 40 °C/75% HR (jarras de cristal ámbar de 2 onzas)

Prueba	Criterio de Aceptación	Tiempo (Meses)			
		0 meses	1 mes	2 meses	3 meses
Apariencia	Lisa, crema blanca	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
pH	Resultados del informe	3,3	3,2	3,2	3,3
Viscosidad (cps)	Resultados del informe	64800	57900	55100	33500
Ensayo API (%)	90,0-110,0%	102,0	102,0	101,0	103,0
Sustancias relacionadas	Resultados del informe	ND*	ND*	ND*	ND*

ND* No detectado

Tabla 17: Datos de estabilidad para 1,5% p/p Crema en 25 °C/60% HR (jarras de cristal ámbar de 2 onzas)

Prueba	Criterio de Aceptación	Tiempo (Meses)			
		0 meses	1 mes	2 meses	3 meses
Apariencia	Lisa, crema blanca	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
pH	Resultados del informe	3,1	2,9	3,1	3,2
Viscosidad (cps)	Resultados del informe	72900	66600	62400	60300
Ensayo API (%)	90,0-110,0%	101,7	101,7	101,7	104,3
Sustancias relacionadas	Resultados del informe	ND*	ND*	ND*	ND*

ND* No detectado

55

60

65

Tabla 18: Datos de estabilidad para 1,5% p/p Crema en 40 °C/75% HR (jarras de cristal ámbar de 2 onzas)

Prueba	Criterio de Aceptación	Tiempo (Meses)			
		0 meses	1 mes	2 meses	3 meses
Apariencia	Lisa, crema blanca	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta
pH	Resultados del informe	3,1	3,1	3,1	3,2
Viscosidad (cps)	Resultados del informe	72900	62500	53000	43800
Ensayo API (%)	90,0-110,0%	101,7	103,0	102,0	104,3
Sustancias relacionadas	Resultados del informe	ND*	ND*	ND*	ND*

ND* No detectado

Tabla 19: Datos de estabilidad para 1,0% p/p Crema en 25 °C/60% HR (tubos de aluminio de 15 gramos)

Prueba	Criterio de Aceptación	Tiempo (Meses)	
		0 meses	3 meses
Apariencia	Lisa, crema blanca	Se adapta	Se adapta
pH	Resultados del informe	3,3	3,2
Ensayo (%)	90,0-110,0%	102,2	101,7
Sustancias relacionadas	Resultados del informe	ND*	ND*

ND* No detectado

Tabla 20: Datos de estabilidad para 1,0% p/p Crema en 40 °C/75% HR (tubos de aluminio de 15 gramos)

Prueba	Criterio de Aceptación	Tiempo (Meses)			
		0 meses	1 mes	2 meses	3 meses
Apariencia	Lisa, crema blanca	Se adapta	-	-	Se adapta
pH	Resultados del informe	3,3	-	-	3,2
Ensayo API	90,0-110,0%	102,2	103,5	103,8	101,7
Sustancias relacionadas	Resultados del informe	ND*	ND*	ND*	ND*

ND* No detectado

Ejemplo 4: Estudios de solubilidad

Con el fin de determinar la solubilidad de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (base libre) o sus sal de fosfato, aproximadamente 5 mL de un disolvente potencial se añadieron a aproximadamente 50 mg de API o su sal a temperatura ambiente. Las mezclas se suspendieron y giraron en una rueda. Si las mezclas se convertían en soluciones claras, se añadía más material sólido. Las suspensiones se suspendieron después durante 24 horas. Las muestras se filtraron a través de filtros de 0,2 micrones. Las partes líquidas se recogieron y diluyeron con 50/50 agua metanol/agua. Las concentraciones de las muestras diluidas se analizaron mediante HPLC. Cuando la base libre o sal fue bastante insoluble, los resultados son solamente insolubles.

Tabla 21

Disolvente potencial	Solubilidad de sal de fosfato (mg/mL)	Solubilidad de base libre (mg/mL)
Agua	2,7	2,0
pH 4, tampón cítrico, 0,1 M	1,5	1,1
pH 6, tampón cítrico, 0,1 M	0,2	0,15
Etanol	7,3	5,5
Isopropanol	0,6	0,45
Alcohol de bencilo	3	2,3
Glicol de propileno	24	18,2
PEG 200	23	17,4
PEG 300	14	10,6
Glicerina	11	8,3
Transcutol	10	7,6
Trolamina	51	38,6
Agua/PEG 200 (50/50)	23	17,4
Agua/Glicerina (50/50)	21	15,9
Agua/Glicerina/Trolmaina (40/40/20)	18	13,6
Miristato de isopropilo	<0,1	0,08
Dimetiléter disosorbida	0,4	0,3
Aceite mineral	<0,1	0,08
Alcohol de olelilo	0,1	0,08
Dimeticona	<0,2	0,15
C ₁₂₋₁₅ alcohol benzoato	<0,2	0,15
Triglicérido caprílico	<0,2	0,15

Ejemplo 5: Otras formulaciones tópicas

También se prepararon tres formulaciones tópicas que incorporan la sal de fosfato de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo. Las composiciones 1% p/p de una crema dispersa (formulación agua en aceite), pomada anhidra 1% p/p y loción 1% p/p se resumen en la Tabla 22 (los porcentajes están en una base libre). Cada una de las formulaciones con 1% p/p de la sal de fosfato de API fueron inferiores en viscosidad en comparación con placebo (en el placebo, el equilibrio es agua). Mientras no se desea quedar ligado a teoría alguna, se cree que la menor viscosidad es debido a la naturaleza electrolítica de la sal de fosfato. Las viscosidades de las formulaciones y el placebo con el paso del tiempo se muestran en la Tabla 23. La crema dispersa 1% (formulación agua en aceite) mostró sinéresis después de dos a cuatro semanas de envejecimiento a 40 °C, mientras que la loción 1% y las formulaciones de crema solubilizada 1% (formulaciones aceite en agua) no

mostraron sinéresis. La formulación de crema solubilizada 1% fue generalmente más alta en viscosidad que la loción 1%.

5

Tabla 22

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ingrediente	Loción 1% p/p	Crema dispersa 1% p/p	Pomada 1% p/p
Agua purificada USP	52,03	39,48	
Glicol de polietileno 200 USP	7,00		
Ejemplo 2*	1,32	1,32	1,32
Disodio EDTA USP	0,05	0,50	
Fenoxietanol BP	0,50	0,50	
Glicol de propileno USP	15,00	7,50	
Goma Xantana NF	0,20		
Metilparabeno NF	0,10	0,10	
Propilparabeno NF	0,05	0,05	
Aceite mineral ligero NF	4,00	6,00	
Estearato de glicerilo SE FDA IIG	2,00		
Polisorbato 20 NF	1,00		
Petrolato blanco USP	7,00	5,00	78,68
Alcohol cetílico NF	2,50		
Alcohol de estearilo NF	1,25		
Dimeticona NF	1,00	1,00	
Triglicéridos caprílicos/cápricos FDA-IIG	5,00	6,00	
Cloruro de sodio		0,05	
Glicerina 99% USP		7,50	
Solución de sorbitol 70% USP		5,00	
Cera blanca NF		1,50	
Aceite de ricino hidrogenada NF		1,50	
Ciclometicona NF		12,00	
Poligliceril-3-diisostearato NF/BP		5,00	
Ciclometicona (D5) NF			15,00
Parafina NF			5,00
Total			

*1,32% de sal de fosfato (R)-3-(4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo es 1% de la base libre.

Tabla 23

Tipo de formulación	Envejecimiento		Viscosidad		Eje/rpm	
	Tiempo	Templ	API 1% p/p	API 1% p/p	API 1% p/p	API 1% p/p
Crema solubilizada*	Inicial		99.400	195.600	T-B/2,0	T-C/2,5
	2 semanas	TA	67.625	80.125	27/2,0	27/2,0
	4 semanas	TA	65.875	82.750	27/2,0	27/2,0
	2 semanas	5 °C	73.125	55.250	27/2,0	27/2,0
	4 semanas	5 °C	86.000	70.125	27/2,0	27/2,0
	2 semanas	40 °C	46.375	41.875	27/2,0	27/2,0
	4 semanas	40 °C	47.500	50.125	27/2,0	27/2,0
Loción*	Inicial		24.700	70.500	T-A/4,0	27/2,0
	2 semanas	TA	28.875	79.250	27/2,0	27/2,0
	4 semanas	TA	32.750	73.875	27/2,0	27/2,0
	2 semanas	5 °C	31.750	70.250	27/2,0	27/2,0
	4 semanas	5 °C	34.750	75.750	27/2,0	27/2,0
	2 semanas	40 °C	28.250	44.250	27/2,0	27/2,0
	4 semanas	40 °C	29.125	53.000	27/2,0	27/2,0
Crema dispersa	Inicial		11.400	255.500	27/5,0	28/1,0
	2 semanas	TA	8.859	204.500	27/5,0	28/1,0
	4 semanas	TA	12.200	208.500	27/5,0	28/1,0
	2 semanas	5 °C	9.550	226.000	27/5,0	28/1,0
	4 semanas	5 °C	11.200	238.500	27/5,0	28/1,0
	2 semanas	40 °C	Sinéresis	185.500	27/5,0	28/1,0
	4 semanas	40 °C	Sinéresis	185.000	27/5,0	28/1,0

* No se observó sinéresis

Ejemplo 6: Estudios de impregnación en piel

Las tres diferentes formulaciones tópicas en el Ejemplo 5 (Tabla 20) y la formulación de crema en el Ejemplo 3 (Tabla 4) se evaluaron para transporte a través de piel de cadáver humano. Los datos de impregnación en piel se resumen en la Tabla 24. Se observó variabilidad significativa en el transporte entre las tres réplicas para cada formulación. La variabilidad en transportes puede deberse en parte a diferencias en las muestras de piel (donante, región del cuerpo, grosor, etc.). En general, las dos formulaciones de crema mostraron mayor flujo en comparación con la loción o pomada. La cantidad acumulativa de API transportada para la formulación de pomada fue particularmente baja en comparación con las otras tres formulaciones y esto, al menos en parte, podría deberse a una pobre capacidad para extenderse de la pomada lo que lleva a una menor área de superficie para transporte. Como resultado, las dos formulaciones de crema se seleccionaron para más desarrollo, una como base de emulsión aceite en agua (véase Ejemplo 3) y la otra como base de emulsión agua en aceite. En base a la solubilidad de la sustancia fármaco, las fuerzas que contenían 1,0, 1,5 y 2,0% p/p de sal de fosfato de (R)-3-(4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo se desarrollaron para la crema base aceite en agua (crema solubilizada) y 1,0, 2,0 y 3,0% p/p se desarrollaron para la crema base agua en aceite (crema dispersa). Los procedimientos para los estudios de impregnación en piel se describen más abajo.

Estudios de transporte en piel de cadáver humano

5 La permeabilidad de API en formulaciones tópicas se estudió usando muestras de piel de cadáver humano y
 10 células de difusión de Franz. La piel de cadáver humano con dermatoma se obtuvo a partir de bancos de tejido
 15 mienta que las células de difusión de Franz se hicieron a medida. Las muestras de piel de cadáver humano,
 ajustadas para adaptarse entre los compartimentos del donante y receptor, se colocaron en las células de difusión
 de Franz. Las formulaciones tópicas se pesaron (20 mg) en papel glassine, la formulación se colocó en el lado hacia
 la piel y se recortó en su lugar. La cámara de dosificación se cubrió con parafilm. El lado del depósito se llenó
 usando salina con 4% albúmina. El depósito se agitó y mantuvo a 37 °C usando un calentador de bloque seco
 (Aungs. B. Potenciadores de penetración en piel de ácido graso. Pharm. Res. 1989; 6(3):244-247). A las 4 horas,
 una muestra de 1 mL se retiró y sustituyó por 1 mL de salina + 4% albúmina. A las 24 horas, se recogió el depósito
 entero. El tejido se examinó visualmente para algún agujero o rasguño. Las muestras de lado del depósito se
 analizaron para concentraciones de API mediante un ensayo LC/MS.

Estudios de transporte en piel de ratón

20 La permeabilidad de API en formulaciones tópicas se estudió usando muestras de piel de ratón recién extirpada
 25 montadas en células de difusión de Franz. Los ratones Balb/c se depilaron usando una técnica de cera durante
 cuatro días antes del experimento. La mañana del experimento los ratones fueron sometidos a eutanasia y se retiró
 toda la piel depilada posible, se enjuagaron y mantuvieron húmedos con 37 °C salina hasta su uso. Las muestras
 de piel de ratón, ajustadas para adaptarse entre los compartimentos del donante y receptor, se colocaron entre los
 compartimentos del donante y el receptor de las células de difusión de Franz. La abertura de la célula de Franz fue 1
 cm². Las formulaciones tópicas se pesaron (20 mg) en papel glassine, la formulación se colocó en el lado hacia la
 piel y se recortó en su lugar. La cámara de dosificación se cubrió con parafilm. El lado del depósito se llenó usando
 salina con 4% albúmina. El depósito se agitó y mantuvo a 37 °C usando un calentador de bloque seco (Aungs. 1989
 (anteriormente)). A las 4 horas, una muestra de 1 mL se retiró y sustituyó por 1 mL de salina + 4% albúmina. A las
 24 horas, se recogió el depósito entero. El tejido se examinó visualmente para algún agujero o rasguño. Las
 muestras de lado del depósito se analizaron para concentraciones de API mediante un ensayo LC/MS.

**Tabla 24: Transporte de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo de
 formulaciones tópicas a través de piel de cadáver humano**

Fuerza, tipo de formulación	Muestra de piel de cadáver humano	Cantidad acumulativa durante 24 h (µg)	Cantidad acumulativa media en 24 h (µg)
Crema dispersa 1% p/p (véase Ejemplo 5, Tabla 20, anteriormente)	ABS #0510038	0,77	5,16
	Asterand #52214A1	10,8	
	Asterand #46581A1	3,91	
Crema solubilizada 1% p/p (véase Ejemplo 3, Tabla 4, anteriormente)	ABS #0510038	0,21	3,73
	Asterand #52214A1	10,6	
	Asterand #46581A1	0,39	
Pomada 1% p/p (Anhidra) (véase Ejemplo 5, Tabla 20, anteriormente)	ABS #0510038	0,06	0,06
	Asterand #52214A1	0,07	
	Asterand #46581A1	0,07	
Loción 1% p/p (véase Ejemplo 5, Tabla 20, anteriormente)	ABS #0510038	0,10	0,83
	Asterand #52214A1	1,96	
	Asterand #46581A1	0,42	

60 El efecto de fuerza de formulación solubilizada o dispersa en el transporte de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-
 4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo a través de piel de cadáver humano también se examinó y los datos
 se resumen en la Tabla 25. Los aumentos en fuerza de 1% p/p a 3% p/p de la formulación de crema dispersa (base
 agua en aceite) y de 1% p/p a 2% p/p de la formulación de crema solubilizada (base aceite en agua) no dio como
 resultado ningún cambio significativos en el transporte de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-
 65 ciclopentilpropanonitrilo, lo que sugiere que el flujo de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-
 ciclopentilpropanonitrilo no está limitado por la velocidad de liberación de cada una de estas formulaciones.

Tabla 25: Transporte de (R)-3-(4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo de formulaciones con mayor fuerza tópica a través de piel de cadáver humano

Fuerza, tipo de formulación	Muestra de piel de cadáver humano	Cantidad acumulativa durante 24 h (µg)	Cantidad acumulativa media en 24 h (µg)
Crema dispersa 1% p/p (base de agua en aceite)	ABS #0510038	1,26	2,29
	Asterand #42996A1	3,31	
Crema dispersa 2% p/p (base de agua en aceite)	ABS #0510038	1,79	1,68
	Asterand #42996A1	1,56	
Crema dispersa 3% p/p (base de agua en aceite)	ABS #0510038	1,40	1,81
	Asterand #42996A1	2,23	
Crema solubilizada 1% p/p (véase Ejemplo 3 anteriormente)	ABS #0510038	0,17	0,89
	Asterand #42996A1	1,62	
Crema solubilizada 1,5% p/p (véase Ejemplo 3 anteriormente)	ABS #0510038	0,21	0,30
	Asterand #42996A1	0,39	
Crema solubilizada 2% p/p	ABS #0510038	0,24	0,25
	Asterand #42996A1	0,26	

El transporte de Tabla 24: Transporte de (R)-3-(4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo a través de piel de ratón recién extirpada también se evaluó usando formulaciones que se emplearon en estudios de farmacología de roedores (Tabla 26). Hubo una tendencia general de mayor permeabilidad cuando la fuerza de la crema solubilizada aumentó de 0,5 a 1,5%, mientras que tal tendencia no se vio con la formulación dispersa. Para la crema solubilizada, la cantidad acumulativa media de Tabla 24: Transporte de (R)-3-(4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo transportado a través de piel de ratón durante 24 horas fue aproximadamente veinte veces mayor que la vista con estudios de piel de cadáver humano (media acumulativa para todos los experimentos).

En base a la solubilidad de (R)-3-(4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo fosfato, una carga máxima de fármaco de 1,5% fue posible con la formulación aceite in agua (crema solubilizada). De las dos cremas formuladas, el producto de aceite en agua (crema solubilizada) mostró mejor estabilidad física (véase Tabla 21 más abajo). Debería señalarse que las fuerzas superiores a 3% en la formulación de crema solubilizada no fueron físicamente estables más allá de varios días de almacenaje a temperatura ambiente controlada, ya que la sustancia del fármaco se cristalizó fuera de la solución. En base a estos hallazgos, unido a los resultados de permeabilidad en piel, datos de capacidad de fabricación y datos de caracterización física y química obtenidos para las formulaciones en la fase temprana, una crema solubilizada con una base de emulsión de aceite en agua (con una fuerza máxima de 1,5%) fue elegida para mayor desarrollo.

Tabla 26. Transporte de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo de formulaciones tópicas a través de piel de ratón recién extirpada

	Fuerza, formulación	Cantidad acumulativa durante 24 h (µg)	Cantidad acumulativa media en 24 h (µg)
5	Crema dispersa 1% p/p (base de agua en aceite)	37,1	42,0
10		46,9	
	Crema dispersa 1% p/p (base de agua en aceite)	18,0	23,1
		28,2	
15	Crema dispersa 3% p/p (base de agua en aceite)	29,6	29,8
		30,0	
	Crema solubilizada 0,5% p/p (véase Ejemplo 3 anteriormente)	26,5	23,5
20		20,4	
	Crema solubilizada 1% p/p (véase Ejemplo 3 anteriormente)	40,8	32,8
		24,9	
25	Crema solubilizada 1,5% p/p (véase Ejemplo 3 anteriormente)	44,6	41,8
		38,9	

Ejemplo 7: Tratamiento clínico de psoriasis con formulaciones

Aproximadamente 200 sujetos con psoriasis con placa crónica se registraron en un estudio doble ciego controlado con placebo. Hubo cuatro grupos de dosis, tres grupos con tratamiento activo y un vehículo. Los grupos de tratamiento activo se trataron con 0,5%, 1,0% y 1,5% p/p formulaciones de aceite en agua (véase Ejemplo 3 supra). Aproximadamente 50 sujetos fueron distribuido al azar en cada grupo de tratamiento. Se aplicó una capa fina de crema una vez al día hasta el 20% de área de superficie corporal de psoriasis con placa. El tratamiento se aplicó durante 84 días y la eficacia se midió por el total de calificación de lesión, una escala de medición que evalúa la cantidad de eritema, escamas y grosor de las placas (Fig. 2). El 25% de los pacientes distribuidos al azar para 1% p/p o 1,5% p/p de API tuvieron lesiones que fueron claras o casi claras en la semana 12, frente al 6% en el vehículo.

En un subconjunto de sitios se obtuvieron fotos de sujetos que firmaron un consentimiento informado para las fotos. Las fotos fueron obtenidas en una referencia (antes de la primera aplicación del tratamiento de estudio y el día 84 (el último día de aplicación para el tratamiento de estudio) (véase Fig. 3-7). Estas fotos son representativas de un subconjunto de sujetos que se trataron con las formulaciones aceite en agua.

Ejemplo 8: Prueba de respuesta hipersensibilidad retrasada por contacto con piel murina

Las formulaciones aquí descritas también pueden probarse para sus eficacias (de inhibir objetivos JAK) en el modelo de prueba de hipersensibilidad retrasada murina activada por célula T. La hipersensibilidad de tipo retrasado por contacto con piel murina (DTH) es considerada un modelo válido de dermatitis por contacto clínico, y otros trastornos inmunes mediados por linfocitos T, como psoriasis (Immunol Today. 1998 Enero; 19(1):37-44). DTH murina comparte múltiples características con psoriasis, incluyendo el infiltrado inmune, el acompañante aumento en citoquinas inflamatorias, y la hiperproliferación de queratinocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de psoriasis en el plano clínico son también inhibidores efectivos de la respuesta DTH en ratones (Agents Actions. 1993 Enero; 38(1-2):116-21).

El día 0 y 1, los ratones Balb/c fueron sensibilizados con una aplicación tópica a su abdomen afeitado con el antígeno 2,4-dinitro-fluorobenceno (DNFB). El día 5, las orejas se miden para grosor usando un micrómetro de ingeniero. Esta medición se registra y usa como una referencia. Ambas orejas del animal son sometidas a una aplicación tópica de DNFB en un total de 20 µL (10 µL en el pabellón auricular interno y 10 µL en el pabellón auricular externo) en una concentración de 0,2%. De veinticuatro a setenta y dos horas más tarde del estímulo, las orejas se miden de nuevo. El tratamiento con estas formulaciones de prueba se da a lo largo de las fases de sensibilización y estímulo (día 1 a día 7) o antes y a lo largo de la fase de estímulo (normalmente tarde del día 4 a día 7). El tratamiento de los compuestos de la prueba (en diferentes concentraciones) se administra tópicamente (aplicación típica del tratamiento en las orejas). Las eficacias de las formulaciones de la prueba se indican por la reducción en la inflamación de orejas en comparación con la situación sin tratamiento. Los compuestos que causan una reducción de 20% o más son considerados eficaces. En algunos experimentos, los ratones son estimulados pero no sensibilizados (control negativo).

El efecto inhibitor (activación inhibitor de las secuencias JAK-STAT) de las formulaciones de la prueba pueden confirmarse mediante análisis inmunohistoquímico. La activación de las secuencias JAK-STAT da como resultado la formación y translocación de factores de transcripción funcional. Además, el influjo de células inmunes y la mayor proliferación de queratinocitos deberían también proporcionar cambios únicos en el perfil de expresión en la oreja que pueden investigarse y cuantificarse. Las secciones de oreja fijadas con formalina e incrustadas con parafina (extraídas después de la fase de estimulación en el modelo DTH) se someten a análisis inmunohistoquímico usando un anticuerpo que específicamente interactúa con STAT3 fosforilado (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de los ratones se tratan con formulaciones de la prueba, vehículo dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para psoriasis), o sin ningún tratamiento, en el modelo DTH para comparaciones. Las formulaciones de la prueba y la dexametasona pueden producir cambios transcripcionales similares tanto cualitativamente como cuantitativamente, y tanto las formulaciones de la prueba como dexametasona pueden reducir el número de células infiltrantes. La administración tópica de los compuestos de la prueba puede producir efectos inhibitor, esto es, reducción en el número de células infiltrantes e inhibición de los cambios transcripcionales.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Una formulación farmacéutica de crema en emulsión aceite en agua para aplicación tópica en piel, que comprende:
- 5 una emulsión aceite en agua, que comprende agua, un componente de aceite, un componente emulsionantes y un componente disolvente, y un agente terapéutico que es (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde la emulsión de agua en aceite forma una crema, donde el agente terapéutico está presente en una cantidad de 0,5% a 1,5% por peso de la formulación en una base libre y donde el
- 10 componente disolvente es una sustancia líquida o mezcla de sustancias líquidas capaces de disolver (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo.
2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde:
- 15 a) el componente de aceite está presente en una cantidad de 10% a 40% por peso de la formulación; o
b) el componente de aceite está presente en una cantidad de 17% a 27% por peso de la formulación; o
c) el componente de aceite está presente en una cantidad de 20% a 27% por peso de la formulación.
3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde:
- 20 a) el componente de aceite comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de petrolatos, alcoholes grasos, aceite minerales, triglicéridos y aceites de silicona; o
b) el componente de aceite tiene una o más sustancias seleccionadas independientemente de petrolatos, alcohol de cetilo, alcohol de estearilo, aceite mineral débil, triglicéridos de cadena media y dimeticona.
4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el componente
- 25 aceite comprende un componente de agente oclusivo.
5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, donde:
- 30 a) el componente de agente oclusivo está presente en una cantidad de 2% a 15% por peso de la formulación; o
b) el componente de agente oclusivo está presente en una cantidad de 5% a 10% por peso de la formulación.
6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, donde:
- 35 a) el componente de agente oclusivo comprende un petrolato;
b) el componente de agente oclusivo comprende petrolato blanco.
7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el componente
- 40 de aceite comprende un componente de agente endurecedor.
8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, donde:
- 45 a) el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de 2% a 8% por peso de dicha formulación;
o
b) el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de 3% a 6% por peso de dicha formulación;
o
c) el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de 4% a 7% por peso de dicha formulación.
9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, donde:
- 50 a) el componente de agente endurecedor comprende uno o más sustancias seleccionadas independientemente de alcoholes grasos; o
b) el componente de agente endurecedor comprende uno o más sustancias seleccionadas independientemente de alcoholes grasos C₁₂₋₂₀; o
c) el componente de agente endurecedor comprende uno o más sustancias seleccionadas independientemente de
- 55 alcoholes grasos C₁₆₋₁₈; o
d) el componente de agente endurecedor comprende uno o más sustancias seleccionadas independientemente de alcohol de cetilo y alcohol de estearilo.
10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el componente
- 60 de aceite comprende un componente emoliente.
11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, donde:
- a) el componente emoliente está presente en una cantidad de 5% a 15% por peso de la formulación; o 15% por peso de la formulación; o
b) el componente emoliente está presente en una cantidad de 7% a 13% por peso de la formulación; o 13% por peso de la formulación.
12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, donde:

- 5 a) el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceites minerales y triglicéridos; o
 b) el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceite mineral ligero y triglicéridos de cadena media; o
 c) el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona.
- 10 **13.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde:
 a) el agua está presente en una cantidad de 35% a 65% por peso de la formulación; o
 b) el agua está presente en una cantidad de 40% a 60% por peso de la formulación; o
 c) el agua está presente en una cantidad de 45% a 55% por peso de la formulación.
- 15 **14.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde:
 a) el componente emulsionante está presente en una cantidad de 1% a 9% por peso de la formulación; o
 b) el componente emulsionante está presente en una cantidad de 2% a 6% por peso de la formulación; o
 c) el componente emulsionante está presente en una cantidad de 5% a 3% por peso de la formulación; o
 d) el componente emulsionante está presente en una cantidad de 4% a 7% por peso de la formulación; o
 e) la formulación farmacéutica comprende un componente emulsionante y un componente de agente endurecedor, donde la cantidad combinada de componente emulsionante y componente de agente endurecedor es al menos 8% por peso de la formulación.
- 20 **15.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde:
 a) el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán; o
 b) el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de estearato de glicerilo, y polisorbato 20.
- 25 **16.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde dicha formulación farmacéutica comprende además un componente de agente estabilizador.
- 30 **17.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, donde:
 a) el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de 0,05% a 5% por peso de la formulación; o
 b) el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de 0,1% a 2% por peso de la formulación; o
 c) el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de 0,3% a 0,5% por peso de la formulación.
- 35 **18.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17, donde:
 a) el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de polisacáridos; o
 b) el componente de agente estabilizador comprende goma xantana.
- 40 **19.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde:
 a) el componente disolvente está presente en una cantidad de 10% a 35% por peso de la formulación; o 35% por peso de la formulación; o
 b) el componente disolvente está presente en una cantidad de 15% a 30% por peso de la formulación; o 30% por peso de la formulación; o
 c) el componente disolvente está presente en una cantidad de 20% a 25% por peso de la formulación; o 35% por peso de la formulación.
- 45 **20.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde:
 a) el componente disolvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de glicoles de alquileo y glicoles de polialquileo; o
 b) el componente disolvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente de glicol de propileno y glicol de polietileno.
- 50 **21.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde:
 a) dicho agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% por peso de la formulación en una base libre; o
 b) dicho agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 1% por peso de la formulación en una base libre; o
 c) dicho agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5% por peso de la formulación en una base libre,
- 55
60

- 22.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde dicho agente terapéutico es sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo.
- 5** **23.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- a) desde 35% a 65% de agua por peso de la formulación,
 desde 10% a 40% de un componente de aceite por peso de la formulación,
 desde 1% a 9% de un componente emulsionante por peso de la formulación,
 desde 10% a 35% de un componente disolvente por peso de la formulación,
10 desde 0,05% a 5% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación,
 desde 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre; o
 b) desde 40% a 60% de agua por peso de la formulación,
 desde 15% a 30% de un componente de aceite por peso de la formulación,
15 desde 2% a 6% de un componente emulsionante por peso de la formulación,
 desde 15% a 30% de un componente disolvente por peso de la formulación,
 desde 0,1% a 2% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación,
 desde 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre; o
20 c) desde 45% a 55% de agua por peso de la formulación,
 desde 17% a 27% de un componente de aceite por peso de la formulación,
 desde 3% a 5% de un componente emulsionante por peso de la formulación,
 desde 20% a 25% de un componente disolvente por peso de la formulación,
 desde 0,3% a 0,5% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación,
25 desde 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre; o
 d) desde 45% a 55% de agua por peso de la formulación,
 desde 17% a 27% de un componente de aceite por peso de la formulación,
 desde 4% a 7% de un componente emulsionante por peso de la formulación,
30 desde 20% a 25% de un componente disolvente por peso de la formulación,
 desde 0,3% a 0,5% de un componente de agente estabilizador por peso de la formulación,
 desde 0,5% a aproximadamente 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre.
- 35** **24.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, donde:
- a) el componente de aceite comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de petrolatos, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y dimeticonas,
 el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán,
40 el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de glicoles de alquileo y glicoles de polialquileo, y
 el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de polisacáridos; o
 b) el componente de aceite comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de petrolato blanco, alcohol de cetilo, alcohol de estearilo, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona;
 el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de estearato de glicerilo y polisorbato 20,
 el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de glicol de propileno y glicol de polietileno, y
50 el componente de agente estabilizador comprende goma xantana.
- 25.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- a) desde 35% a 65% de agua por peso de la formulación,
 desde 2% a 15% de un componente de agente oclusivo por peso de la formulación,
55 desde 2% a 8% de un componente de agente endurecedor por peso de dicha formulación,
 desde 5% a 15% de un componente emoliente por peso de la formulación,
 desde 1% a 9% de un componente emulsionante por peso de la formulación,
 desde 0,05% a 5% de componente de agente estabilizador por peso de la formulación,
 desde 10% a 35% de un componente disolvente por peso de la formulación,
60 desde 0,5% a 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre, o
 b) desde 40% a 60% de agua por peso de la formulación,
 desde 5% a 10% de un componente de agente oclusivo por peso de la formulación,
 desde 2% a 8% de un componente de agente endurecedor por peso de dicha formulación,
65 desde 7% a 12% de un componente emoliente por peso de la formulación,
 desde 2% a 6% de un componente emulsionante por peso de la formulación,

- desde 0,1% a 2% de agente estabilizador por peso de la formulación,
 desde 15% a 30% de un componente disolvente por peso de la formulación,
 desde 0,5% a 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal
 del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre, o
- 5 c) desde 45% a 55% de agua por peso de la formulación,
 desde 5% a 10% de un componente de agente oclusivo por peso de la formulación,
 desde 3% a 6% de un componente de agente endurecedor por peso de la formulación,
 desde 7% a 13% de un componente emoliente por peso de la formulación,
 desde 3% a 5% de un componente emulsionante por peso de la formulación,
- 10 desde 0,3% a 0,5% de agente estabilizador por peso de la formulación,
 desde 20% a 25% de un componente disolvente por peso de la formulación,
 desde 0,5% a 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal
 del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre, o
- 15 d) desde 45% a 55% de agua por peso de la formulación,
 desde 5% a 10% de un componente de agente oclusivo por peso de la formulación,
 desde 4% a 7% de un componente de agente endurecedor por peso de la formulación,
 desde 7% a 13% de un componente emoliente por peso de la formulación,
 desde 4% a 7% de un componente emulsionante por peso de la formulación,
 desde 0,3% a 0,5% de agente estabilizador por peso de la formulación,
- 20 desde 20% a 25% de un componente disolvente por peso de la formulación,
 desde 0,5% a 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal
 del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre, o
- 25 e) desde 45% a 55% de agua por peso de la formulación,
 aproximadamente 7% de un componente de agente oclusivo por peso de la formulación,
 desde 4,5% a 5% de un componente de agente endurecedor por peso de la formulación,
 aproximadamente 10% de un componente emoliente por peso de la formulación,
 desde 4% a 4,5% de un componente emulsionante por peso de la formulación,
 aproximadamente 0,4% de agente estabilizador por peso de la formulación,
 aproximadamente 22% de un componente disolvente por peso de la formulación,
- 30 desde 0,5% a 1,5% de (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3,d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal
 del mismo farmacéuticamente aceptable, por peso de la formulación en una base libre.
26. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 25, donde la cantidad combinada del componente de agente
 endurecedor y el componente emulsionante es al menos aproximadamente 8% por peso de la formulación.
- 35 27. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 26, donde:
- a) el componente de agente oclusivo comprende un petrolato,
 el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de uno
 o más alcoholes grasos,
- 40 el componente emoliente comprende una o más sustancia independientemente seleccionadas de aceites minerales
 y triglicéridos,
 el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de ésteres
 grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán,
 el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de
 polisacáridos, y
- 45 el componente disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionados de glicoles de
 alquileo y glicoles de polialquileo; o
- b) el componente de agente oclusivo comprende petrolato blanco,
 el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de
 alcohol de cetilo y alcohol de estearilo,
- 50 el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceite mineral
 ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona,
 el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de estearato de
 glicerilo y polisorbato 20,
- 55 el componente de agente estabilizador comprende goma xantana, y
 el componente disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de glicol de
 propileno y glicol de polietileno.
28. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, que además
 comprende un componente conservador antimicrobiano.
- 60 29. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, donde:
- a) el componente de conservador antimicrobiano está presente en una cantidad de 0,05% a 3% por peso de la
 formulación; o
- 65 b) el componente de conservador antimicrobiano está presente en una cantidad de 0,1% a 1% por peso de la
 formulación.

- 5 **30.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 29, donde:
a) el componente conservante microbiano comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de parabenos de alquilo y fenoxietanol; o
b) el componente conservante antimicrobiano comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de parabeno de metilo, parabeno de propilo y fenoxietanol.
- 10 **31.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30:
a) que además comprende un componente de agente quelante.
b) que además comprende un componente de agente quelante donde el agente quelante comprende edetato disódico.
- 15 **32.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para su uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo.
- 20 **33.** La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, donde:
a) el trastorno cutáneo es dermatitis atópica o psoriasis; o
b) el trastorno cutáneo es psoriasis; o
c) dicho trastorno cutáneo es sensibilización en la piel, irritación en la piel, dermatitis por contacto o sensibilización alérgica por contacto; o
d) dicho trastorno cutáneo es un trastorno cutáneo bulloso; o
e) dicho trastorno cutáneo es un trastorno cutáneo bulloso, donde dicho trastorno cutáneo bulloso es pénfigo vulgar (PV), o bullo penfigoide (BP).
- 25 **34.** Uso de una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo en un paciente que lo necesite.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

FIG. 1

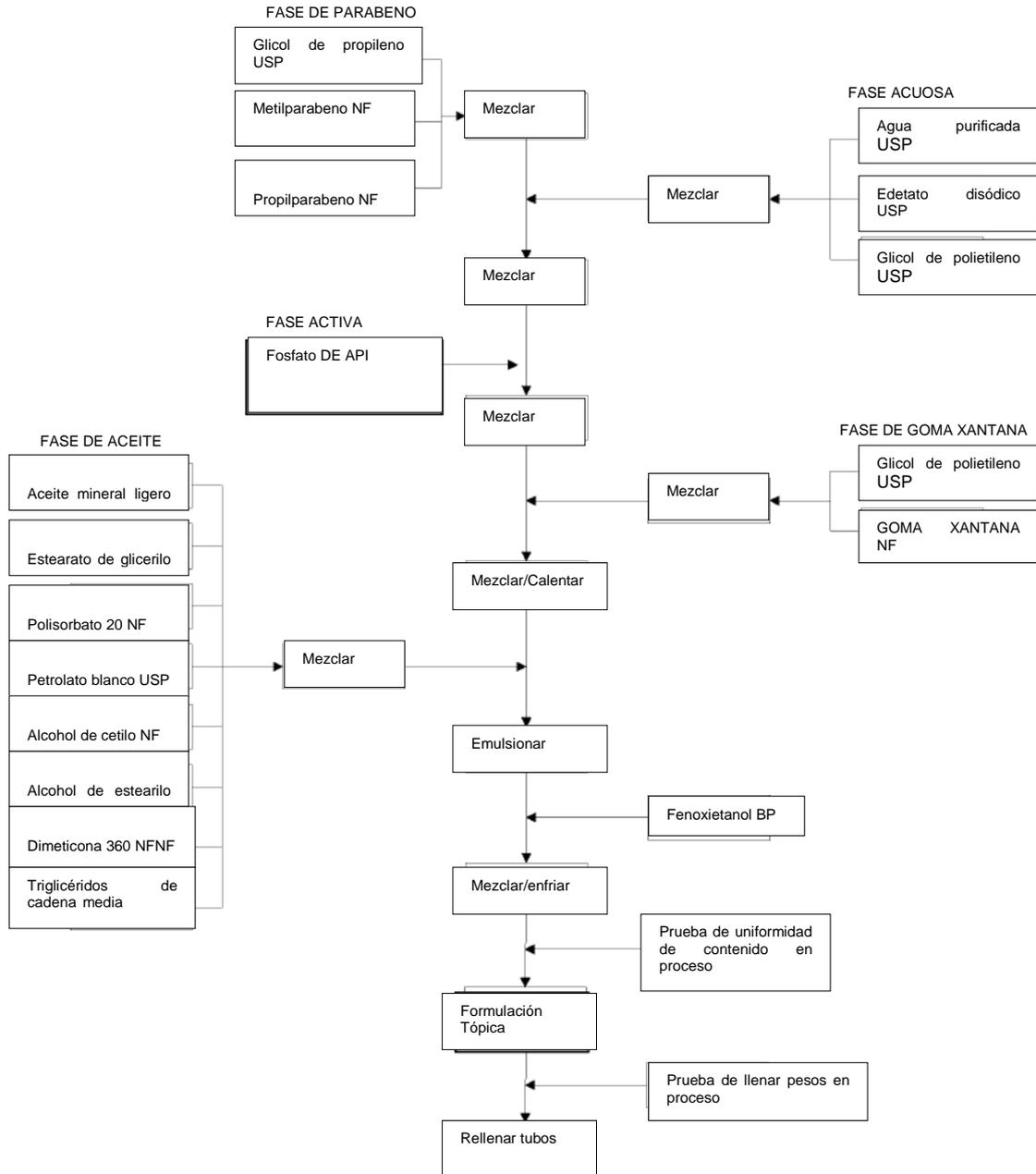
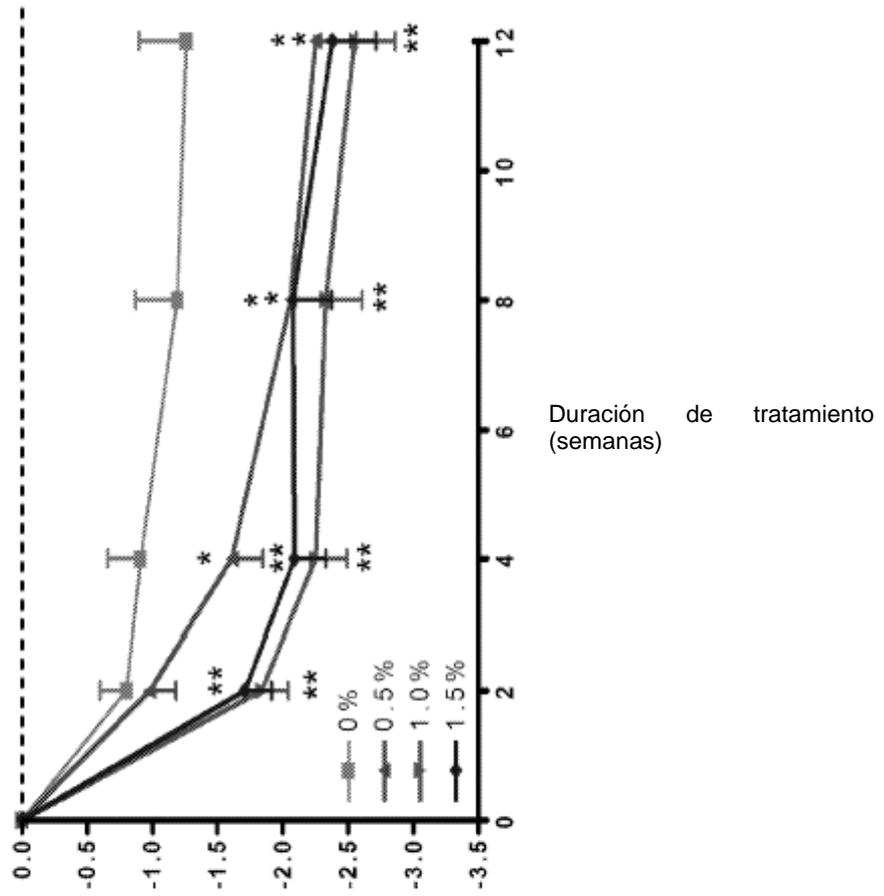


Fig. 2



Cambio absoluto en el resultado de la lesión

Fig. 3

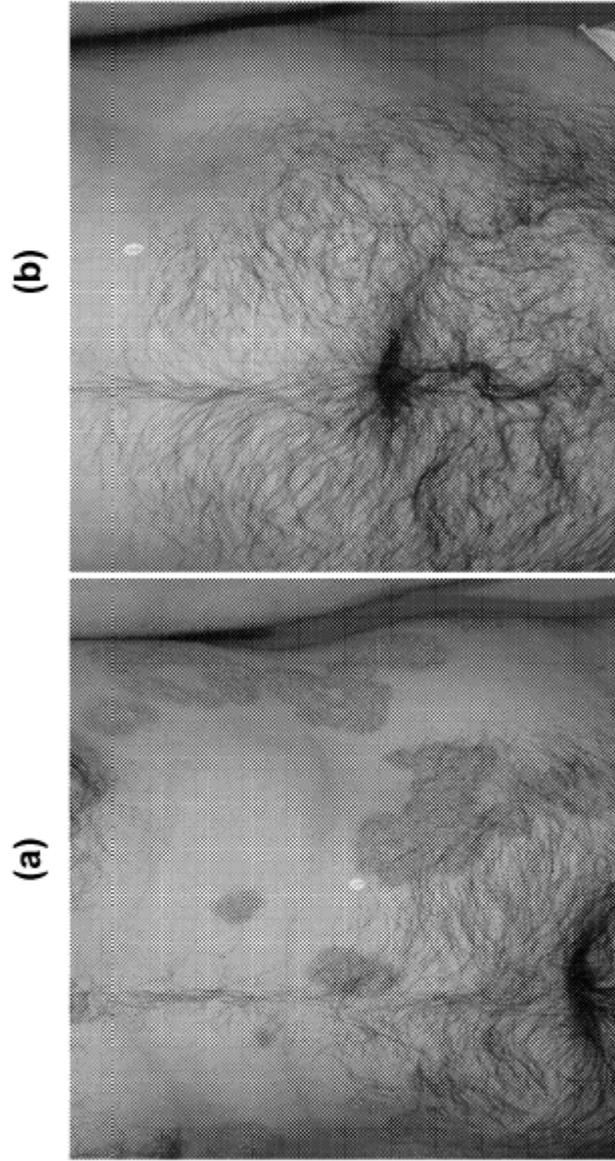


Fig. 4

