

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 480**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)
C07D 213/75	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2011 PCT/US2011/031519**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011 WO11127241**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2011 E 11715637 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2555755**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpirididín-2-il)benzoico y administración de las mismas**

30 Prioridad:

07.04.2010 US 321729 P
07.04.2010 US 321748 P
22.07.2010 US 366562 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2017

73 Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

VERWIJS, MARINUS, JACOBUS;
ALARGOVA, ROSSITZA, GUEORGUIEVA;
KAUSHIK, RITU, ROHIT;
KADIYALA, IRINA, NIKOLAEVNA y
YOUNG, CHRISTOPHER, RYAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 604 480 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).

Composiciones farmacéuticas de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico y administración de las mismas

Descripción

5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

10 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (Compuesto 1), a métodos para fabricar tales composiciones y a métodos de administración de las composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

ANTECEDENTES

15 El CFTR es un canal aniónico dependiente de AMPc/ATP que se expresa en diversos tipos de células, incluidas las células de los epitelios absortivo y secretor, en los que se regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales de iones y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal del CFTR es fundamental para mantener el transporte de electrolitos en todo el cuerpo, incluidos el tejido respiratorio y digestivo. El CFTR se compone de aproximadamente 1.480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno con seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están unidos por un gran domino regulador (R) polar con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

25 Se ha identificado y secuenciado el gen que codifica CFTR (véase Gregory, R.J. *et al.* (1990) Nature 347:382-386; Rich, D.P. *et al.* (1990) Nature 347:358-362), (Riordan, J.R. *et al.* (1989) Science 245:1066-1073). Un defecto en este gen provoca mutaciones en CFTR que dan como resultado la fibrosis quística ("FQ"), la enfermedad genética fatal más común en los seres humanos. La fibrosis quística afecta a aproximadamente uno de cada 2.500 recién nacidos en los Estados Unidos. Dentro de la población general de los Estados Unidos, hasta 10 millones de personas portan una sola copia del gen defectuoso sin efectos aparentes de enfermedad. Por el contrario, los individuos con dos copias del gen asociado a la FQ padecen los efectos debilitantes y mortales de la FQ, incluida la enfermedad pulmonar crónica.

35 En los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en el CFTR expresado endógenamente en el epitelio respiratorio conducen a la reducción de la secreción apical de aniones provocando un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a aumentar la acumulación de moco en el pulmón y las infecciones microbianas acompañantes que en última instancia ocasionan la muerte en los pacientes con FQ. Además de las enfermedades respiratorias, los pacientes con FQ padecen por lo general problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si no se tratan, dan como resultado la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad está disminuida en las mujeres con fibrosis quística. A diferencia de los graves efectos de dos copias del gen asociado a la FQ, los individuos con una sola copia del gen asociado a la FQ presentan mayor resistencia al cólera y a la deshidratación resultado de la diarrea - lo que quizás explica la frecuencia relativamente alta del gen de la FQ en la población.

45 El análisis de secuencias del gen CFTR de los cromosomas FQ ha revelado diversas mutaciones causantes de la enfermedad (Cutting, G. R. *et al.* (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. *et al.* (1990) Cell 61:863-870; y Kerem, B-S. *et al.* (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S. *et al.* (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 1.000 mutaciones causantes de la enfermedad en el gen de la FQ según lo descrito en la bibliografía científica y médica. La mutación más prevalente es una delección de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos de CFTR, y se conoce comúnmente como $\Delta F508$ -CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente el 70 por ciento de los casos de fibrosis quística y se asocia con una enfermedad grave. Otras mutaciones incluyen la R117H y la G551D.

55 La eliminación del residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto da como resultado la incapacidad de la proteína mutante para salir del RE y trasladarse a la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es muy inferior al observado en las células que expresan el CFTR de tipo silvestre. Además de la alteración del tráfico, la mutación da como resultado una apertura y cierre defectuosa de canales. En conjunto, la reducción del número de canales en la membrana y la apertura y cierre defectuosa de canales conducen a la reducción del transporte de aniones a través de los epitelios, lo que conduce a un transporte de iones y fluidos defectuoso. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4:2709-2727). Sin embargo, los estudios han demostrado que las reducidas cantidades de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son funcionales, aunque menos que los CFTR de tipo silvestre. (Dalemans *et al.* (1991), Nature Lond. 354:526-528; Denning *et al.*, supra; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270:12347-50.). Además de $\Delta F508$ -CFTR, podrían regularse positiva o negativamente otras mutaciones en CFTR causantes de enfermedad que dan como resultado el tráfico, la síntesis y/o la apertura y cierre de canales defectuoso, para cambiar la secreción de aniones y modificar la evolución y/o gravedad de la enfermedad.

65

Aunque CFTR transporta diversas moléculas además de aniones, es evidente que esta función (el transporte de aniones) representa un elemento en un importante mecanismo de transporte de iones y agua a través del epitelio. Los demás elementos incluyen el canal de Na⁺ epitelial, ENaC, el cotransportador de Na⁺/2Cl⁻/K⁺, la bomba de Na⁺-K⁺-ATPasa y los canales de K⁺ de la membrana basolateral, que son responsables de la captación celular del cloruro.

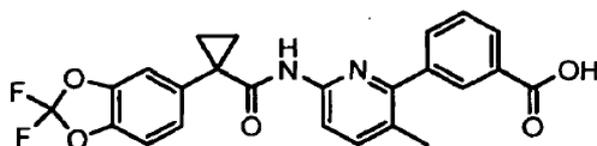
Estos elementos trabajan juntos para conseguir el transporte direccional a través del epitelio mediante su expresión selectiva y la localización dentro de la célula. La absorción de cloruro tiene lugar mediante la actividad coordinada de ENaC y CFTR presentes en la membrana apical y la bomba de Na⁺-K⁺-ATPasa y los canales de Cl⁻ expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que a continuación puede salir pasivamente de la célula a través de los canales de Cl⁻, dando como resultado un transporte vectorial. La disposición del cotransportador de Na⁺/2Cl⁻/K⁺, la bomba de Na⁺-K⁺-ATPasa y los canales de K⁺ de la membrana basolateral en la superficie basolateral y el CFTR en el lado luminal coordinan la secreción de cloruro a través del CFTR en el lado luminal. Dado que el agua probablemente nunca se transporta activamente por sí misma, su flujo a través de los epitelios depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo masivo de sodio y cloruro.

Como se ha analizado anteriormente, se cree que la eliminación del residuo 508 en ΔF508-CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente, lo que da como resultado la incapacidad de esta proteína mutante para salir del RE y trasladarse a la membrana plasmática. Como resultado, no hay cantidades suficientes de la proteína madura presentes en la membrana plasmática y el transporte de cloruro dentro de los tejidos epiteliales se reduce significativamente. De hecho, este fenómeno celular de procesamiento defectuoso en el retículo endoplásmico (RE) de transportadores de cassette de unión a ATP (ABC) por la maquinaria del RE, ha demostrado ser la base subyacente no sólo de la enfermedad de FQ, sino de una gran variedad de otras enfermedades aisladas y hereditarias. Las dos formas posibles de mal funcionamiento de la maquinaria del RE son por pérdida del acoplamiento con la exportación del RE de las proteínas que conduce a la degradación, o por la acumulación en el RE de estas proteínas defectuosas/anómalamente plegadas [Aridor M., *et al.*, *Nature Med.*, 5(7), págs. 745-751 (1999); Shastry, B.S., *et al.*, *Neurochem. International*, 43, págs. 1-7 (2003); Rutishauser, J., *et al.*, *Swiss Med. Wkly*, 132, págs. 211-222 (2002); Morello, J.P. *et al.*, *TIPS*, 21, págs. 466-469 (2000); Bross P., *et al.*, *Human Mut.*, 14, págs. 186-198 (1999)].

En la publicación Internacional PCT WO2007056341 se divulga el ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico en forma de sal como modulador de la actividad de CFTR y, por lo tanto, como tratamiento útil para las enfermedades mediadas por CFTR tal como la fibrosis quística. La Forma I del ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, que es una forma sustancialmente cristalina y libre de sal conocida como Compuesto 1 Forma I, se divulga en la solicitud de patente de Estados Unidos 12/327.902, presentada el 4 de diciembre de 2008. La Forma II y la sal de HCl Forma A del ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, el Compuesto 1 Forma II y el Compuesto 1 sal de HCl Forma A, respectivamente, se divulgan en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 61/321.729, presentada el 7 de abril de 2010. Todas las solicitudes se incorporan en su totalidad por referencia en el presente documento. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de composiciones farmacéuticas que comprendan el Compuesto 1 Forma I, Forma II, o sal de HCl Forma A que se preparen fácilmente y que sean adecuados para utilizarse como agentes terapéuticos.

RESUMEN

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas, a preparaciones farmacéuticas y a formas farmacéuticas sólidas que comprenden ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (Compuesto 1), que tiene la siguiente estructura:



1

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

a. Compuesto 1;

- b. una carga;
- c. un disgregante;
- 5 d. un tensioactivo;
- e. un diluyente;
- 10 f. un lubricante; y
- g. al menos uno de entre un deslizante y un aglutinante.

En otras formas de realización, el Compuesto 1 está en sustancialmente una de sus formas sólidas cristalinas. En una forma de realización, el Compuesto 1 está en sustancialmente la Forma I cristalina (Compuesto 1 Forma I). En una forma de realización, el Compuesto 1 está en sustancialmente la Forma II cristalina (Compuesto 1 Forma II). En una forma de realización, el Compuesto 1 está en sustancialmente la forma de sal de HCl cristalina (Compuesto 1 sal de HCl Forma A). Se entiende que el término "Compuesto 1", tal como se utiliza en todo el documento, incluye, entre otras formas, incluidas las formas no cristalinas, las siguientes formas en estado sólido: Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende de 25 mg a 400 mg de Compuesto 1. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende 25 mg de Compuesto 1. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende 50 mg de Compuesto 1. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende 100 mg de Compuesto 1. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende 125 mg de Compuesto 1. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende 150 mg de Compuesto 1. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende 200 mg de Compuesto 1. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende 250 mg de Compuesto 1. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende 400 mg de Compuesto 1.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes:

Mezcla de gránulos por compactación con rodillos	(% p/p)
Compuesto 1	20-40
Celulosa microcristalina	30-50
Manitol	10-30
Croscarmelosa sódica	1-5
Lauril sulfato sódico	0,1-2
Sílice coloidal	0,1-1
Estearato de magnesio	1-3
Composición del comprimido (dosis de 100 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por compactación con rodillos	99-99,9
Estearato de magnesio	0,1-1

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes:

Mezcla de gránulos por compactación con rodillos	(% p/p)
Compuesto 1 Forma I	30
Celulosa microcristalina	42,3
Manitol	21,2
Croscarmelosa sódica	3
Lauril sulfato sódico	1
Sílice coloidal	0,5
Estearato de magnesio	2
Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 335 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por compactación con rodillos	99,5
Estearato de magnesio	0,5

ES 2 604 480 T3

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes:

5

Mezcla de gránulos	(% p/p)
Compuesto 1 Forma I	40-80
Celulosa microcristalina	20-40
Manitol	10-15
Croscarmelosa sódica	1-5
Polivinilpirrolidona	1-10
Lauril sulfato sódico	0,1-2

10

15

Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
Composición del comprimido (dosis de 100 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	95-99
Croscarmelosa sódica	1-4
Estearato de magnesio	0,1-1

20

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes:

25

Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
Compuesto 1 Forma I	50
Celulosa microcristalina	30
Manitol	13
Croscarmelosa sódica	2
Polivinilpirrolidona	4
Lauril sulfato sódico	1
Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 205 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	97,5
Croscarmelosa sódica	2,0
Estearato de magnesio	0,5

30

35

40

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes:

45

Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
Compuesto 1 Forma I	60
Celulosa microcristalina	20
Manitol	13
Croscarmelosa sódica	2
Polivinilpirrolidona	4
Lauril sulfato sódico	1
Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 171 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	97,5
Croscarmelosa sódica	2,0
Estearato de magnesio	0,5

50

55

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes:

60

65

	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
	Compuesto 1 Forma I	60
5	Celulosa microcristalina	20
	Manitol	13
	Croscarmelosa sódica	2
	Polivinilpirrolidona	4
	Lauril sulfato sódico	1
10	Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
	Composición del comprimido (dosis de 200 mg, imagen de 402 mg)	(% p/p)
	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	83
	Celulosa microcristalina	14
	Croscarmelosa sódica	2
15	Estearato de magnesio	1

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes:

20	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	mg
	Compuesto 1 Forma I	200
	Celulosa microcristalina	66
25	Manitol	43
	Croscarmelosa sódica	7
	Polivinilpirrolidona	13
	Lauril sulfato sódico	3
	Composición del núcleo del comprimido (dosis de 200 mg, imagen de 400 mg)	mg
30	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	332
	Celulosa microcristalina	56
	Croscarmelosa sódica	8
	Estearato de magnesio	4
	Comprimido recubierto con película (dosis de 200 mg, imagen de 412 mg)	mg
35	Composición del núcleo del comprimido	400
	Recubrimiento pelicular	12
	Cera	0,04

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes:

40	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	mg
	Compuesto 1 Forma I	200
45	Celulosa microcristalina	67
	Manitol	45
	Croscarmelosa sódica	7
	Polivinilpirrolidona	10,4
	Lauril sulfato sódico	2,6
50	Composición del núcleo del comprimido (dosis de 200 mg, imagen de 400 mg)	mg
	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	332
	Celulosa microcristalina	56
	Croscarmelosa sódica	8
	Estearato de magnesio	4
55	Comprimido recubierto con película (dosis de 200 mg, imagen de 412 mg)	mg
	Composición del núcleo del comprimido	400
	Recubrimiento pelicular	12
	Cera	0,04

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes:

65

	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
	Compuesto 1 Forma I	70
5	Celulosa microcristalina	12
	Manitol	11
	Croscarmelosa sódica	2
	Polivinilpirrolidona	4
	Lauril sulfato sódico	1
10	Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
	Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 147 mg)	(% p/p)
15	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	97,5
	Croscarmelosa sódica	2,0
	Estearato de magnesio	0,5

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes:

	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
	Compuesto 1 Forma I o Forma II	61
20	Celulosa microcristalina	20,3

	Manitol	13,2
	Croscarmelosa sódica	2
	Polivinilpirrolidona	2,7
	Lauril sulfato sódico	0,7
25	Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 197 mg)	(% p/p)
30	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	83
	Celulosa microcristalina	14
	Croscarmelosa sódica	2
	Estearato de magnesio	1

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes componentes:

	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	mg
	Compuesto 1 Forma I o Forma II	100
	Celulosa microcristalina	33,3
	Manitol	21,7
	Croscarmelosa sódica	3,3
40	Polivinilpirrolidona	4,4
	Lauril sulfato sódico	1,1
	Composición del núcleo del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 197 mg)	mg
45	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	163,9
	Celulosa microcristalina	27,6
50	Croscarmelosa sódica	3,9
	Estearato de magnesio	2,0

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica en forma de comprimido que comprende el Compuesto 1, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una carga, un disgregante, un tensioactivo, un diluyente, un aglutinante, un deslizante y un lubricante y cualquier combinación de los mismos, en la que el comprimido tiene una disolución de al menos aproximadamente un 50% en aproximadamente 30 minutos. En otra forma de realización, la velocidad de disolución es de al menos aproximadamente un 75% en aproximadamente 30 minutos. En otra forma de realización, la velocidad de disolución es de al menos aproximadamente un 90% en aproximadamente 30 minutos.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que consiste en un comprimido que comprende una mezcla en polvo o gránulos que comprenden el Compuesto 1; y, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una carga, un disgregante, un tensioactivo, un diluyente, un aglutinante, un deslizante y un lubricante, en la que el comprimido tiene una dureza de al menos aproximadamente 5 kp (kp = kilopondios; 1 kp = ~9,8 N). En otra forma de realización, el comprimido tiene una friabilidad buscada inferior a

un 1,0% después de 400 revoluciones. En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que consiste en un comprimido que comprende una mezcla en polvo o gránulos que comprenden el Compuesto 1 Forma II, Compuesto 1; y, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una carga, un disgregante, un tensioactivo, un diluyente, un aglutinante, un deslizante y un lubricante, en la que el comprimido tiene una dureza de al menos aproximadamente 5 kp (kp = kilopondios; 1 kp = ~9,8 N). En otra forma de realización, el comprimido tiene una friabilidad buscada inferior a un 1,0% después de 400 revoluciones.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es N-(5-hidroxi-2,4-diterc-butilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por CFTR en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, la enfermedad mediada por CFTR es la fibrosis quística, el enfisema, la EPOC o la osteoporosis. En otras formas de realización, la enfermedad mediada por CFTR es la fibrosis quística. Este método puede comprender adicionalmente administrar un agente terapéutico adicional, en el que en algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es N-(5-hidroxi-2,4-diterc-butilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso de preparación de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento mediante un proceso de compactación con rodillos que comprende las etapas de tamizar y pesar el Compuesto 1 y los excipientes; mezclar el Compuesto 1 y los excipientes durante un período adecuado de tiempo; compactar con rodillos la mezcla en forma de cintas y moler las cintas hasta convertirlas en gránulos; mezclar los gránulos con los excipientes extragranulares durante un período adecuado de tiempo; comprimir la mezcla hasta formar comprimidos; recubrir los comprimidos; y, opcionalmente, imprimir un monograma en una o ambas caras del comprimido.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso de preparación de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento mediante un proceso de granulación por alto cizallamiento que comprende las etapas de tamizar y pesar el Compuesto 1 y los excipientes; mezclar el Compuesto 1 y los excipientes, mientras se añade un líquido de granulación que comprende un tensioactivo y un aglutinante a una velocidad de mezcla adecuada durante un período adecuado de tiempo y cortar la mezcla hasta formar gránulos; secar los gránulos; mezclar los gránulos con excipientes extragranulares durante un período adecuado de tiempo; comprimir la mezcla hasta formar comprimidos; recubrir los comprimidos; y, opcionalmente, imprimir un monograma en una o ambas caras del comprimido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** es un patrón de difracción de rayos X calculado a partir de una estructura monocristalina del Compuesto 1 Forma I.

La **Figura 2** es un patrón de difracción de rayos X de polvo real del Compuesto 1 Forma I.

La **Figura 3** es un patrón de difracción de rayos X de polvo del Compuesto 1 Forma II.

La **Figura 4** proporciona patrones de difracción de rayos X de los Compuestos 1 Forma II seleccionados de entre:

- 1) el Compuesto 1 Forma II, solvato con metanol;
- 2) el Compuesto 1 Forma II, solvato con etanol;
- 3) el Compuesto 1 Forma II, solvato con acetona;
- 4) el Compuesto 1 Forma II, solvato con 2-propanol;
- 5) el Compuesto 1 Forma II, solvato con acetonitrilo;
- 6) el Compuesto 1 Forma II, solvato con tetrahidrofurano;
- 7) el Compuesto 1 Forma II, solvato con acetato de metilo;
- 8) el Compuesto 1 Forma II, solvato con 2-butanona;
- 9) el Compuesto 1 Forma II, solvato con formiato de etilo; y
- 10) el Compuesto 1 Forma II, solvato con 2-metiltetrahidrofurano.

La **Figura 5** proporciona un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 Forma II, solvato con metanol.

La **Figura 6** proporciona un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 Forma II, solvato con etanol.

La **Figura 7** proporciona un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 Forma II, solvato con acetona.

La **Figura 8** proporciona un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 Forma II, solvato con 2-propanol.

- La **Figura 9** proporciona un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 Forma II, solvato con acetonitrilo.
- 5 La **Figura 10** proporciona un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 Forma II, solvato con tetrahidrofurano.
- La **Figura 11** proporciona un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 Forma II, solvato con acetato de metilo.
- 10 La **Figura 12** proporciona un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 Forma II, solvato con 2-butanona.
- La **Figura 13** proporciona un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 Forma II, solvato con formiato de etilo.
- 15 La **Figura 14** proporciona un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 Forma II, solvato con 2-metiltetrahidrofurano.
- La **Figura 15** es una traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Compuesto 1 Forma II, solvato con acetona.
- 20 La **Figura 16** es un gráfico del análisis termogravimétrico (TGA) del Compuesto 1 Forma II, solvato con acetona.
- La **Figura 17** es una imagen conformacional del Compuesto 1 Forma II, solvato con acetona, basada en el análisis de rayos X de monocristal.
- 25 La **Figura 18** es una imagen conformacional del dímero del Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
- La **Figura 19** es un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 sal de HCl Forma A calculado a partir de la estructura cristalina.
- 30 La **Figura 20** es un espectro de ^1H RMN del Compuesto 1.
- La **Figura 21** es un espectro de ^1H RMN del Compuesto 1 sal de HCl.
- 35 La **Figura 22** es una traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Compuesto 1 Forma I.
- La **Figura 23** es una imagen conformacional del Compuesto 1 Forma I basada en el análisis de rayos X de monocristal.
- 40 La **Figura 24** es una imagen conformacional del Compuesto 1 Forma II, solvato con acetona, basada en el análisis de rayos X de monocristal.
- La **Figura 25** es un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido (giro a 15,0 kHz) del Compuesto 1 Forma II, solvato con acetona.
- 45 La **Figura 26** es un espectro de ^{19}F RMN en estado sólido (giro a 12,5 kHz) del Compuesto 1 Forma II, solvato con acetona.
- 50 La **Figura 27** es un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 sal de HCl Forma A calculado a partir de la estructura cristalina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DEFINICIONES

- 55 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "principio activo" o "API" se refiere a un compuesto biológicamente activo. Los API ejemplares incluyen ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (Compuesto 1).
- 60 Las expresiones "forma sólida", "formas sólidas" y términos relacionados, cuando se utilizan en el presente documento para referirse al ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (Compuesto 1), se refieren a una forma sólida, por ejemplo cristales y similares, que comprenden el Compuesto 1 que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso.
- 65 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sustancialmente amorfo" se refiere a un material sólido que tiene poco o ningún orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Por ejemplo, los

materiales sustancialmente amorfos tienen menos de aproximadamente un 15% de cristalinidad (por ejemplo, menos de aproximadamente un 10% de cristalinidad o menos de aproximadamente un 5% de cristalinidad). También se señala que la expresión "sustancialmente amorfo" incluye el descriptor, "amorfo", que se refiere a materiales que no tienen cristalinidad (0%).

5

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sustancialmente cristalino" (como en la expresión Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II o Compuesto 1 sal de HCl Forma A sustancialmente cristalino) se refiere a un material sólido que tiene predominantemente un orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Por ejemplo, los materiales sustancialmente cristalinos tienen más de aproximadamente un 85% de cristalinidad (por ejemplo, más de aproximadamente un 90% de cristalinidad o más de aproximadamente un 95% de cristalinidad). También se señala que la expresión "sustancialmente cristalino" incluye el descriptor "cristalino", que se refiere a materiales que tienen el 100% de cristalinidad.

10

El término "cristalino" y los términos relacionados utilizados en el presente documento, cuando se utilizan para describir una sustancia, un componente, un producto o una forma, se refieren a que la sustancia, el componente o el producto es sustancialmente cristalino según se determina mediante difracción de rayos X. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2003); The United States Pharmacopeia, 23ª ed., 1843-1844 (1995)).

15

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" se refiere en general a una composición de dos o más componentes, normalmente uno o más fármacos (por ejemplo, un fármaco (por ejemplo, el Compuesto 1 Forma I, el Compuesto 1 Forma II o el Compuesto 1 sal de HCl Forma A)) y uno o más excipientes farmacéuticos.

20

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "forma farmacéutica sólida" se refiere en general a una composición farmacéutica, que cuando se utiliza en un modo de administración oral incluye cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un vehículo o excipiente inerte farmacéuticamente aceptable.

25

Tal como se utiliza en el presente documento, un "excipiente" incluye ingredientes funcionales y no funcionales en una composición farmacéutica.

30

Tal como se utiliza en el presente documento, un "disgregante" es un excipiente que hidrata una composición farmacéutica y ayuda en la dispersión del comprimido. Tal como se utiliza en el presente documento, un "diluyente" o "carga" es un excipiente que añade volumen a una composición farmacéutica.

35

Tal como se utiliza en el presente documento, un "tensioactivo" es un excipiente que confiere mayor solubilidad y/o humectabilidad a las composiciones farmacéuticas.

40

Tal como se utiliza en el presente documento, un "aglutinante" es un excipiente que confiere mayor cohesión o resistencia a la tracción (por ejemplo, dureza) a una composición farmacéutica.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "deslizante" es un excipiente que confiere mejores propiedades de flujo a una composición farmacéutica.

45

Tal como se utiliza en el presente documento, un "colorante" es un excipiente que proporciona un color deseado a una composición farmacéutica. Los ejemplos de colorantes incluyen pigmentos disponibles en el mercado, tales como FD&C Blue nº 1 Aluminum Lake, FD&C Blue nº 2, otros colores FD&C Blue, dióxido de titanio, óxido de hierro, y/o combinaciones de los mismos. En una forma de realización, la composición farmacéutica proporcionada por la invención es de color púrpura.

50

Tal como se utiliza en el presente documento, un "lubricante" es un excipiente que se añade a las composiciones farmacéuticas que se presionan hasta formar comprimidos. Los lubricantes ayudan a compactar los gránulos en forma de comprimidos y a expulsar un comprimido de una composición farmacéutica de una prensa de matriz.

55

Tal como se utiliza en el presente documento, "centímetro cúbico" y "cc" se utilizan indistintamente para representar una unidad de volumen. Adviértase que 1 cc = 1 ml.

60

Tal como se utiliza en el presente documento, "kilopondio" y "kp" se utilizan indistintamente y se refieren a la medida de fuerza donde un kp = aproximadamente 9,8 Newtons.

Tal como se utiliza en el presente documento, "friabilidad" se refiere a la propiedad de un comprimido de permanecer intacto y conservar su forma a pesar de una fuerza de presión externa. La friabilidad puede cuantificarse mediante la expresión matemática que se presenta en la ecuación 1:

65

$$5 \quad \% \text{ de friabilidad} = 100 \times \frac{(W_0 - W_f)}{W_0} \quad (1)$$

10 en la que W_0 es el peso original del comprimido y W_f es el peso final del comprimido después de hacerlo pasar por el friabilómetro. La friabilidad se mide utilizando un aparato de ensayo USP convencional que revuelve los comprimidos experimentales durante 100 ó 400 revoluciones. Algunos comprimidos de la invención tienen una friabilidad inferior a un 5,0%. En otra forma de realización, la friabilidad es inferior a un 2,0%. En otra forma de realización, la friabilidad deseada es inferior a un 1,0% después de 400 revoluciones.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, "diámetro medio de partícula" es el diámetro medio de las partículas tal como se mide mediante técnicas tales como la dispersión de luz láser, el análisis de imágenes o el análisis granulométrico. En una forma de realización, los gránulos utilizados para preparar las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención tienen un diámetro medio de partícula inferior a 1,0 mm.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, "densidad aparente" es la masa de las partículas del material dividido por el volumen total que ocupan las partículas. El volumen total incluye el volumen de las partículas, el volumen hueco entre las partículas y el volumen de los poros internos. La densidad aparente no es una propiedad intrínseca de un material; puede cambiar dependiendo de cómo se procese el material. En una forma de realización, los gránulos utilizados para preparar las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención tienen una densidad aparente de aproximadamente 0,5 g/cc-0,7 g/cc.

25 Una cantidad eficaz o "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto medicamentoso de la invención puede variar según factores tales como la patología, la edad y el peso del sujeto, y la capacidad del compuesto de la invención para inducir una respuesta deseada en el sujeto. Las posologías pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz es también una en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos son mayores que cualquier efecto tóxico o perjudicial (por ejemplo, efectos secundarios) del compuesto de la invención.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" de un compuesto se refieren a una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" de un compuesto se refieren a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con uno o más de otros agentes, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de la enfermedad o el trastorno. Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" pueden abarcar una cantidad que mejora el tratamiento global, reduce o evita los síntomas o las causas de la enfermedad o el trastorno, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

45 "Sustancialmente puro" tal como se utiliza en la expresión "Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II o Compuesto 1 sal de HCl Forma A sustancialmente puro" se refiere a más de aproximadamente un 90% de pureza. En otra forma de realización, sustancialmente puro se refiere a más de aproximadamente un 95% de pureza. En otra forma de realización, sustancialmente puro se refiere a más de aproximadamente un 98% de pureza. En otra forma de realización, sustancialmente puro se refiere a más de aproximadamente un 99% de pureza.

50 Con respecto al Compuesto 1 (por ejemplo, el Compuesto 1 Forma I, el Compuesto 1 Forma II, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A), el término "aproximadamente", cuando se utiliza con respecto a las dosis, las cantidades o el porcentaje en peso de los ingredientes de una composición o forma farmacéutica, se refiere a una dosis, cantidad o porcentaje en peso que un experto en la materia reconoce proporciona un efecto farmacológico equivalente al obtenido con la dosis, la cantidad o el porcentaje en peso especificados. Concretamente, el término "aproximadamente" se refiere a un error aceptable para un valor concreto como lo determina un experto en la materia, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En determinadas formas de realización, el término "aproximadamente" se refiere a dentro de 1, 2, 3 ó 4 desviaciones estándar. En determinadas formas de realización, el término "aproximadamente" se refiere a dentro de un 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1% ó 0,05% de un determinado valor o intervalo.

60 A menos que se especifique lo contrario, el término "Compuesto 1" incluye, pero no se limita a, las formas sólidas del Compuesto 1 tal como se describen en el presente documento, por ejemplo, el Compuesto 1 Forma I, el Compuesto 1 Forma II o el Compuesto 1 sal de HCl Forma A, así como las combinaciones de los mismos.

65 **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**

La invención proporciona composiciones farmacéuticas, formulaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas sólidas que comprenden el Compuesto 1 que puede estar en forma sustancialmente cristalina. En algunas formas de realización, el Compuesto 1 está en la Forma I cristalina (Compuesto 1 Forma I). En algunas formas de realización, el Compuesto 1 está en la Forma II cristalina (Compuesto 1 Forma II). En algunas formas de realización, el Compuesto 1 está en forma de sal de HCl cristalina (Compuesto 1 sal de HCl Forma A). En algunas formas de realización de este aspecto, la cantidad de Compuesto 1 que se encuentra presente en la composición farmacéutica es 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg ó 400 mg. En algunas formas de realización de este aspecto, el porcentaje en peso/peso relativo del Compuesto 1 que se encuentra presente en la composición farmacéutica es de un 10 a un 75 por ciento. En estas y otras formas de realización, el ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico se encuentra presente como Compuesto 1 sustancialmente puro. "Sustancialmente puro" se refiere a superior a un noventa por ciento de pureza; preferentemente superior a un 95 por ciento de pureza; más preferentemente superior a un 99,5 por ciento de pureza (es decir, no mezclado con otras formas cristalinas del Compuesto 1).

Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- a. Compuesto 1;
- b. una carga;
- c. un disgregante;
- d. un tensioactivo;
- e. un diluyente;
- f. un lubricante; y
- g. al menos uno de entre un deslizante y un aglutinante.

En una forma de realización de este aspecto, la composición farmacéutica comprende 25 mg de Compuesto 1. En otra forma de realización de este aspecto, la composición farmacéutica comprende 50 mg de Compuesto 1. En otra forma de realización de este aspecto, la composición farmacéutica comprende 100 mg de Compuesto 1. En otra forma de realización de este aspecto, la composición farmacéutica comprende 125 mg de Compuesto 1. En otra forma de realización de este aspecto, la composición farmacéutica comprende 150 mg de Compuesto 1. En otra forma de realización de este aspecto, la composición farmacéutica comprende 200 mg de Compuesto 1. En otra forma de realización de este aspecto, la composición farmacéutica comprende 250 mg de Compuesto 1. En otra forma de realización de este aspecto, la composición farmacéutica comprende 400 mg de Compuesto 1.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden el Compuesto 1, en las que el Compuesto 1 se encuentra presente en una cantidad de al menos un 15% en peso (por ejemplo, al menos un 20% en peso, al menos un 30% en peso, al menos un 40% en peso, al menos un 50% en peso o al menos un 60% en peso) por peso de la composición.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende el Compuesto 1, una carga, un diluyente, un disgregante, un tensioactivo, un deslizante y un lubricante. En esta forma de realización, la composición comprende de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 50% en peso (por ejemplo, aproximadamente un 25%-35% en peso) de Compuesto 1 por peso de la composición, y más generalmente, de un 25% en peso a aproximadamente un 45% en peso (por ejemplo, aproximadamente un 28%-32% en peso) de Compuesto 1 por peso de la composición.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende el Compuesto 1, una carga, un diluyente, un disgregante, un tensioactivo, un aglutinante y un lubricante. En esta forma de realización, la composición comprende de aproximadamente un 30% en peso a aproximadamente un 60% en peso (por ejemplo, aproximadamente un 40%-55% en peso) de Compuesto 1 por peso de la composición, y más generalmente de un 35% en peso a aproximadamente un 70% en peso (por ejemplo, aproximadamente un 45%-55% en peso) de Compuesto 1 por peso de la composición.

La concentración de Compuesto 1 en la composición depende de varios factores tales como la cantidad de composición farmacéutica necesaria para proporcionar una cantidad deseada de Compuesto 1 y el perfil de disolución deseado de la composición farmacéutica.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica comprende el Compuesto 1, en la que el Compuesto 1 en su forma sólida tiene un diámetro medio de partícula, medido mediante dispersión de luz (por ejemplo, utilizando un Mastersizer Malvern disponible de Malvern Instruments en Inglaterra) de 0,1 micrómetros a 10

micrómetros. En otra forma de realización, el tamaño de partícula del Compuesto 1 es de 1 micrómetro a 5 micrómetros. En otra forma de realización, el Compuesto 1 tiene un tamaño de partícula D50 de 2,0 micrómetros.

5 Como se ha indicado, además del Compuesto 1, en algunas formas de realización de la invención, las composiciones farmacéuticas que son formulaciones orales también comprenden uno o más excipientes tales como cargas, disgregantes, tensioactivos, diluyentes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes, colorantes o fragancias, y cualquier combinación de los mismos.

10 Las cargas adecuadas para la invención son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la solubilidad, la dureza, la estabilidad química, la estabilidad física ni la actividad biológica de la composición farmacéutica. Las cargas ejemplares incluyen: celulosas, celulosas modificadas (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa), acetato de celulosa, celulosa microcristalina, fosfatos cálcicos, fosfato cálcico dibásico, almidones (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata), azúcares (por ejemplo, sorbitol, lactosa, sacarosa, o similares), o cualquier combinación de los mismos.

15 Por lo tanto, en una forma de realización, la composición farmacéutica comprende al menos una carga en una cantidad de al menos un 5% en peso (por ejemplo, al menos aproximadamente un 20% en peso, al menos aproximadamente un 30% en peso, o al menos aproximadamente un 40% en peso) por peso de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 60% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 55% en peso, de aproximadamente un 25% en peso a aproximadamente un 50% en peso, o de aproximadamente un 27% en peso a aproximadamente un 45% en peso) de carga, por peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente un 20% en peso (por ejemplo, al menos un 30% en peso o al menos un 40% en peso) de celulosa microcristalina, por ejemplo MCC Avicel PH102, por peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 60% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 55% en peso o de aproximadamente un 25% en peso a aproximadamente un 45% en peso) de microcelulosa, por peso de la composición.

20 Los disgregantes adecuados para la invención mejoran la dispersión de la composición farmacéutica y son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la estabilidad química, la estabilidad física, la dureza ni la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los disgregantes ejemplares incluyen croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, o una combinación de los mismos.

25 Por lo tanto, en una forma de realización, la composición farmacéutica comprende disgregante en una cantidad de aproximadamente un 10% en peso o menos (por ejemplo, aproximadamente un 7% en peso o menos, aproximadamente un 6% en peso o menos, o aproximadamente un 5% en peso o menos) por peso de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 1,5% en peso a aproximadamente un 7,5% en peso o de aproximadamente un 2,5% en peso a aproximadamente un 6% en peso) de disgregante, por peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 10% en peso o menos (por ejemplo, un 7% en peso o menos, un 6% en peso o menos, o un 5% en peso o menos) de croscarmelosa sódica por peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 1,5% en peso a aproximadamente un 7,5% en peso o de aproximadamente un 2,5% en peso a aproximadamente un 6% en peso) de croscarmelosa sódica por peso de la composición. En algunos ejemplos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 0,5% en peso a aproximadamente un 7,5% en peso o de aproximadamente un 1,5% en peso a aproximadamente un 6% en peso) de disgregante, por peso de la composición. En otros ejemplos más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 1,5% en peso a aproximadamente un 7,5% en peso o de aproximadamente un 2,5% en peso a aproximadamente un 6% en peso) de disgregante, por peso de la composición.

30 Los tensioactivos adecuados para la invención mejoran la humectabilidad de la composición farmacéutica y son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la estabilidad química, la estabilidad física, la dureza ni la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los tensioactivos ejemplares incluyen lauril sulfato sódico (SLS), estearil fumarato sódico (SSF), monooleato de polioxietilensorbitán 20 (por ejemplo, Tween™), cualquier combinación de los mismos, o similares.

35 Por lo tanto, en una forma de realización, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente un 10% en peso o menos (por ejemplo, aproximadamente un 5% en peso o menos, aproximadamente un 2% en peso o menos, aproximadamente un 1% en peso o menos, aproximadamente un 0,8% en peso o menos, o aproximadamente un 0,6% en peso o menos) por peso de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica incluye de aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 0,1% en peso (por

ejemplo, de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 0,2% en peso o de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,3% en peso) de tensioactivo, por peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende un 10% en peso o menos (por ejemplo, aproximadamente un 5% en peso o menos, aproximadamente un 2% en peso o menos, aproximadamente un 1% en peso o menos, aproximadamente un 0,8% en peso o menos, o aproximadamente un 0,6% en peso o menos) de lauril sulfato sódico por peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 0,1% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 0,2% en peso o de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,3% en peso) de lauril sulfato sódico por peso de la composición.

Los aglutinantes adecuados para la invención aumentan la resistencia del comprimido de la composición farmacéutica y son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la estabilidad química, la estabilidad física ni la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los aglutinantes ejemplares incluyen polivinilpirrolidona, fosfato cálcico dibásico, sacarosa, almidón de maíz, celulosa modificada (por ejemplo, hidroximetilcelulosa), o cualquier combinación de los mismos.

Por lo tanto, en una forma de realización, la composición farmacéutica comprende un aglutinante en una cantidad de al menos aproximadamente un 0,1% en peso (por ejemplo, al menos aproximadamente un 1% en peso, al menos aproximadamente un 3% en peso, al menos aproximadamente un 4% en peso, o al menos aproximadamente un 5% en peso) por peso de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 10% en peso o de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 7% en peso) de aglutinante, por peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente un 0,1% en peso (por ejemplo, al menos aproximadamente un 1% en peso, al menos aproximadamente un 2% en peso, al menos aproximadamente un 3% en peso, o al menos aproximadamente un 4% en peso) de polivinilpirrolidona por peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende un deslizante en una cantidad que va de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 8% en peso o de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 5% en peso) de polivinilpirrolidona por peso de la composición.

Los diluyentes adecuados para la invención pueden añadir el volumen necesario a una formulación para preparar comprimidos del tamaño deseado y son en general compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la solubilidad, la dureza, la estabilidad química, la estabilidad física ni la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los diluyentes ejemplares incluyen: azúcares, por ejemplo, azúcar glas, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, sorbitol, celulosa y celulosas modificadas, por ejemplo, celulosa en polvo, talco, fosfato cálcico, almidón, o cualquier combinación de los mismos.

Por lo tanto, en una forma de realización, la composición farmacéutica comprende un diluyente en una cantidad de un 40% en peso o menos (por ejemplo, un 35% en peso o menos, un 30% en peso o menos, o un 25% en peso o menos, o un 20% en peso o menos, o un 15% en peso o menos, o un 10% en peso o menos) por peso de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 40% en peso a aproximadamente un 1% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 35% en peso a aproximadamente un 5% en peso o de aproximadamente un 30% en peso a aproximadamente un 7% en peso, de aproximadamente un 25% en peso a aproximadamente un 10% en peso, de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 15% en peso) de diluyente, por peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende un 40% en peso o menos (por ejemplo, un 35% en peso o menos, un 25% en peso o menos, o un 15% en peso o menos) de manitol por peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 35% en peso a aproximadamente un 1% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 30% en peso a aproximadamente un 5% en peso o de aproximadamente un 25% en peso a aproximadamente un 10% en peso) de manitol por peso de la composición.

Los deslizantes adecuados para la invención mejoran las propiedades de flujo de la composición farmacéutica y son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la solubilidad, la dureza, la estabilidad química, la estabilidad física ni la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los deslizantes ejemplares incluyen dióxido de silicio coloidal, talco, o una combinación de los mismos.

Por lo tanto, en una forma de realización, la composición farmacéutica comprende un deslizante en una cantidad de un 2% en peso o menos (por ejemplo, un 1,75% en peso, un 1,25% en peso o menos, o un 1,00% en peso o menos) por peso de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,05% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 1,5% en peso a aproximadamente un 0,07% en peso o de aproximadamente un 1,0% en peso a aproximadamente un 0,09% en peso) de deslizante, por peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende un 2% en peso o menos (por ejemplo, un 1,75% en peso, un 1,25% en peso o menos, o un 1,00% en

peso o menos) de dióxido de silicio coloidal por peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,05% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 1,5% en peso a aproximadamente un 0,07% en peso o de aproximadamente un 1,0% en peso a aproximadamente un 0,09% en peso) de dióxido de silicio coloidal por peso de la composición.

5 En algunas formas de realización, la composición farmacéutica puede incluir una forma farmacéutica sólida oral que puede comprender un lubricante que puede evitar la adhesión de una mezcla de perlas de granulado a una superficie (por ejemplo, una superficie de un recipiente de mezcla, punzón y/o matriz de compresión). Un lubricante también puede reducir la fricción entre partículas dentro del granulado y mejorar la compresión y la eyección de las composiciones farmacéuticas comprimidas de una prensa de matriz. El lubricante también es compatible con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reduce sustancialmente la solubilidad, la dureza ni la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los lubricantes ejemplares incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico, estearato de aluminio, leucina, behenato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado o cualquier combinación de los mismos. En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende un lubricante en una cantidad de un 5% en peso o menos (por ejemplo, un 4,75% en peso, un 4,0% en peso o menos, o un 3,00% en peso o menos, o un 2,0% en peso o menos) por peso de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 0,10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 4,5% en peso a aproximadamente un 0,5% en peso o de aproximadamente un 3% en peso a aproximadamente un 1% en peso) de lubricante, por peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende un 5% en peso o menos (por ejemplo, un 4,0% en peso o menos, un 3,0% en peso o menos, o un 2,0% en peso o menos, o un 1,0% en peso o menos) de estearato de magnesio por peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 0,10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 4,5% en peso a aproximadamente un 0,15% en peso o de aproximadamente un 3,0% en peso a aproximadamente un 0,50% en peso) de estearato de magnesio por peso de la composición.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender opcionalmente uno o más colorantes, saporíferos y/o fragancias para mejorar el atractivo visual, el sabor y/o el aroma de la composición. Los colorantes, saporíferos o fragancias adecuados son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la solubilidad, la estabilidad química, la estabilidad física, la dureza ni la actividad biológica de la composición farmacéutica. En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende un colorante, un saporífero y/o una fragancia. En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención son de color púrpura.

35 En algunas formas de realización, la composición farmacéutica incluye o puede transformarse en comprimidos y los comprimidos pueden recubrirse con un colorante y, opcionalmente, marcarse con un logotipo, otra imagen y/o texto utilizando una tinta adecuada. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica incluye o puede transformarse en comprimidos y los comprimidos pueden recubrirse con un colorante, recubrirse de cera, y, opcionalmente, marcarse con un logotipo, otra imagen y/o texto utilizando una tinta adecuada. Los colorantes y las tintas adecuados son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la solubilidad, la estabilidad química, la estabilidad física, la dureza ni la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los colorantes y las tintas adecuados pueden ser de cualquier color y tener base de agua o base de disolvente. En una forma de realización, los comprimidos hechos a partir de la composición farmacéutica se recubren con un colorante y, a continuación, se marcan con un logotipo, otra imagen y/o texto utilizando una tinta adecuada. Por ejemplo, los comprimidos que comprenden la composición farmacéutica como se describe en el presente documento pueden estar recubiertos con aproximadamente un 3% en peso (por ejemplo, menos de aproximadamente un 6% en peso o menos de aproximadamente un 4% en peso) de un recubrimiento pelicular que comprende un colorante. Los comprimidos coloreados pueden marcarse con un logotipo y texto que indica la concentración del principio activo en el comprimido, utilizando una tinta adecuada. En otro ejemplo, los comprimidos que comprenden la composición farmacéutica como se describe en el presente documento pueden estar recubiertos con aproximadamente un 3% en peso (por ejemplo, menos de aproximadamente un 6% en peso o menos de aproximadamente un 4% en peso) de un recubrimiento pelicular que comprende un colorante.

55 En otra forma de realización, los comprimidos hechos a partir de la composición farmacéutica están recubiertos con un colorante, recubiertos de cera, y, a continuación, marcados con un logotipo, otra imagen y/o texto utilizando una tinta adecuada. Por ejemplo, los comprimidos que comprenden la composición farmacéutica como se describe en el presente documento pueden estar recubiertos con aproximadamente un 3% en peso (por ejemplo, menos de aproximadamente un 6% en peso o menos de aproximadamente un 4% en peso) de un recubrimiento pelicular que comprende un colorante. Los comprimidos coloreados pueden estar recubiertos con cera de carnauba en polvo pesada en la cantidad de aproximadamente un 0,01% p/p del peso inicial del núcleo del comprimido. Los comprimidos recubiertos de cera pueden marcarse con un logotipo y texto que indica la concentración del principio activo en el comprimido, utilizando una tinta adecuada. En otro ejemplo, los comprimidos que comprenden la composición farmacéutica como se describe en el presente documento pueden estar recubiertos con aproximadamente un 3% en peso (por ejemplo, menos de un 6% en peso o menos de aproximadamente un 4% en peso) de un recubrimiento pelicular que comprende un colorante. Los comprimidos coloreados pueden estar recubiertos con cera de carnauba en polvo pesada en una cantidad de aproximadamente un 0,01% p/p del peso

inicial del núcleo del comprimido. Los comprimidos recubiertos de cera pueden marcarse con un logotipo y texto que indica la concentración del principio activo en el comprimido, utilizando una tinta de calidad farmacéutica tal como una tinta de color negro (por ejemplo, Opacode® S-1-17823, una tinta con base de disolvente, disponible en el mercado en Colorcon, Inc., de West Point, PA.).

5

Una composición farmacéutica ejemplar comprende de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 70% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 60% en peso, de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 50% en peso, o de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 40% en peso, o de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 30% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 40% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 50% en peso a aproximadamente un 70% en peso) de Compuesto 1, por peso de la composición. Las composiciones anteriormente mencionadas también pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 50% en peso de una carga; de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 5% en peso de un disgregante; de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,3% en peso de un tensioactivo; de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 5% en peso de un aglutinante; de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 30% en peso de un diluyente; de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,05% en peso de un deslizante; y de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 0,1% en peso de un lubricante. O bien, la composición farmacéutica comprende una composición que contiene de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 70% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 40% en peso, de aproximadamente un 25% en peso a aproximadamente un 60% en peso, o de aproximadamente un 30% en peso a aproximadamente un 55% en peso) de Compuesto 1, por peso de la composición; y uno o más excipientes, por ejemplo, de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 50% en peso de una carga; de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 5% en peso de un disgregante; de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,3% en peso de un tensioactivo; de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 5% en peso de un aglutinante; de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 30% en peso de un diluyente; de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,05% en peso de un deslizante; y de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 0,1% en peso de un lubricante.

30

Otra composición farmacéutica ejemplar comprende de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 70% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 60% en peso, de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 50% en peso, o de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 40% en peso o de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 30% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 40% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 50% en peso a aproximadamente un 70% en peso) de Compuesto 1 por peso de la composición, y uno o más excipientes, por ejemplo, de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 50% en peso de una carga; de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 5% en peso de un disgregante; de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,3% en peso de un tensioactivo; de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 5% en peso de un aglutinante; de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 30% en peso de un diluyente; de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,05% en peso de un deslizante; y de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,1% en peso de un lubricante.

35

40

45

Otra composición farmacéutica ejemplar comprende de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 70% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 60% en peso, de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 50% en peso, o de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 40% en peso o de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 30% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 40% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 50% en peso a aproximadamente un 70% en peso) de Compuesto 1 por peso de la composición, y uno o más excipientes, por ejemplo, de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 50% en peso de una carga; de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 5% en peso de un disgregante; de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,3% en peso de un tensioactivo; de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 5% en peso de un aglutinante; de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 30% en peso de un diluyente; de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,05% en peso de un deslizante; y de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,1% en peso de un lubricante.

50

55

Otra composición farmacéutica ejemplar comprende de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 70% en peso (por ejemplo, de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 60% en peso, de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 50% en peso, o de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 40% en peso o de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 30% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 40% en peso a aproximadamente un 70% en peso, o de aproximadamente un 50% en peso a aproximadamente un 70% en peso) de Compuesto 1 y uno o más excipientes, por ejemplo, de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 50% en peso de una carga; de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 5%

60

65

5 en peso de un disgregante; de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,3% en peso de un tensioactivo; de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 5% en peso de un aglutinante; de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 30% en peso de un diluyente; de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,05% en peso de un deslizante; y de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,1% en peso de un lubricante.

En una forma de realización, la invención es una composición farmacéutica granulada que comprende:

- 10 a. aproximadamente un 30% en peso de Compuesto 1 por peso de la composición;
- b. aproximadamente un 42% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- c. aproximadamente un 21% en peso de manitol por peso de la composición;
- 15 d. aproximadamente un 3% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
- e. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición;
- 20 f. aproximadamente un 2% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición; y
- g. aproximadamente un 0,5% en peso de sílice coloidal por peso de la composición.

Otra composición granulada formulada en forma de formulación oral de la invención comprende:

- 25 a. aproximadamente un 50% en peso de Compuesto 1;
- b. aproximadamente un 30% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- 30 c. aproximadamente un 13% en peso de manitol por peso de la composición;
- d. aproximadamente un 2% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
- e. aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición; y
- 35 f. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición.

En una forma de realización, una formulación farmacéutica oral de la invención comprende:

- 40 a. aproximadamente un 30% en peso de un Compuesto 1 por peso de la composición;
- b. aproximadamente un 42% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- c. aproximadamente un 21% en peso de manitol por peso de la composición;
- 45 d. aproximadamente un 3% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
- e. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición;
- 50 f. aproximadamente un 2,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición; y
- g. aproximadamente un 0,5% en peso de sílice coloidal por peso de la composición.

Otra formulación oral farmacéutica de la invención comprende:

- 55 a. aproximadamente un 50% en peso de un Compuesto 1 por peso de la composición;
- b. aproximadamente un 30% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- c. aproximadamente un 13% en peso de manitol por peso de la composición;
- d. aproximadamente un 4% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
- e. aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición;
- 60 f. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; y
- g. aproximadamente un 0,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.

Otra formulación oral farmacéutica de la invención comprende:

- 65 a. aproximadamente un 60% en peso de un Compuesto 1 por peso de la composición;
- b. aproximadamente un 20% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;

- 5 c. aproximadamente un 13% en peso de manitol por peso de la composición;
d. aproximadamente un 4% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
e. aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición;
f. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; y
g. aproximadamente un 0,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.

Otra formulación oral farmacéutica de la invención comprende:

- 10 a. aproximadamente de 150 mg a 250 mg de Compuesto 1;
b. aproximadamente de 40 mg a 50 mg de manitol;
c. aproximadamente de 120 mg a 130 mg de celulosa microcristalina;
d. aproximadamente de 10 mg a 20 mg de croscarmelosa sódica;
e. aproximadamente de 10 mg a 20 mg de polivinilpirrolidona;
15 f. aproximadamente de 1 mg a 5 mg de lauril sulfato sódico; y
g. aproximadamente de 1 mg a 5 mg de estearato de magnesio.

Otra formulación oral farmacéutica de la invención comprende:

- 20 a. aproximadamente 200 mg de Compuesto 1;
b. aproximadamente 43 mg de manitol;
c. aproximadamente 123 mg de celulosa microcristalina;
25 d. aproximadamente 15 mg de croscarmelosa sódica;
e. aproximadamente 13 mg de polivinilpirrolidona;
30 f. aproximadamente 3 mg de lauril sulfato sódico; y
g. aproximadamente 4 mg de estearato de magnesio.

Otra formulación oral farmacéutica de la invención comprende:

- 35 a. aproximadamente 200 mg de Compuesto 1;
b. aproximadamente 45 mg de manitol;
40 c. aproximadamente 123 mg de celulosa microcristalina;
d. aproximadamente 15 mg de croscarmelosa sódica;
e. aproximadamente 10,4 mg de polivinilpirrolidona;
45 f. aproximadamente 2,6 mg de lauril sulfato sódico; y
g. aproximadamente 4 mg de estearato de magnesio.

Otra formulación oral farmacéutica de la invención comprende:

- 50 a. aproximadamente un 70% en peso de un Compuesto 1 por peso de la composición;
b. aproximadamente un 12% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
55 c. aproximadamente un 11% en peso de manitol por peso de la composición;
d. aproximadamente un 4% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
e. aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición
60 f. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; y
g. aproximadamente un 0,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden procesarse en forma de comprimido, forma de cápsula, forma de bolsita, forma de gragea, o cualquier otra forma sólida que sea adecuada para la administración oral. Por lo tanto, en algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas están en forma de comprimido.

5 En otra formulación oral farmacéutica más de la invención, una composición farmacéutica en forma de comprimido que tiene una dureza inicial de 5 kp-21 kp \pm 20 por ciento comprende: aproximadamente un 30% en peso de Compuesto 1; aproximadamente un 42% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición; aproximadamente un 21% en peso de manitol por peso de la composición; aproximadamente un 3% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición; aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; aproximadamente un 2,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición; y aproximadamente un 0,5% en peso de sílice coloidal por peso de la composición. La cantidad de Compuesto 1 en el comprimido farmacéutico conformado varía de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg, por ejemplo, 50 mg, ó 75 mg, ó 100 mg, ó 150 mg, 200 mg, ó 250 mg de Compuesto 1 por comprimido.

15 En otra formulación oral farmacéutica más de la invención, una composición farmacéutica en forma de comprimido que tiene una dureza inicial de 5 kp-21 kp \pm 20 por ciento comprende: aproximadamente un 49% en peso de un Compuesto 1; aproximadamente un 29% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición; aproximadamente un 12,6% en peso de manitol por peso de la composición; aproximadamente un 4% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición; aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición; aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; y aproximadamente un 0,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición. La cantidad de Compuesto 1 en el comprimido farmacéutico conformado varía de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg, por ejemplo, 50 mg, ó 75 mg, ó 100 mg, ó 150 mg, 200 mg, ó 250 mg de Compuesto 1 por comprimido.

25 En determinadas formas de realización, el comprimido farmacéutico conformado contiene aproximadamente 100 mg de Compuesto 1. En determinadas formas de realización, el comprimido farmacéutico conformado contiene aproximadamente 200 mg de Compuesto 1.

30 Otro aspecto de la invención proporciona una formulación farmacéutica que consiste en un comprimido o una cápsula que incluye un Compuesto 1 y otros excipientes (por ejemplo, una carga, un disgregante, un tensioactivo, un aglutinante, un deslizante, un colorante, un lubricante, o cualquier combinación de los mismos), cada uno de los cuales se ha descrito anteriormente y se describe en los Ejemplos que se presentan más adelante, en la que el comprimido tiene una disolución de al menos aproximadamente un 50% (por ejemplo, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 99%) en aproximadamente 30 minutos. En un ejemplo, la composición farmacéutica consiste en un comprimido que incluye el Compuesto 1 en una cantidad que va de 25 mg a 250 mg, por ejemplo, 25 mg, ó 50 mg, ó 75 mg, ó 100 mg, ó 150 mg, 200 mg, ó 250 mg y uno o más excipientes (por ejemplo, una carga, un disgregante, un tensioactivo, un aglutinante, un deslizante, un colorante, un lubricante, o cualquier combinación de los mismos), cada uno de los cuales se ha descrito anteriormente y se describe en los Ejemplos que se presentan más adelante, en la que el comprimido tiene una disolución de aproximadamente un 50% a aproximadamente el 100% (por ejemplo, de aproximadamente un 55% a aproximadamente un 95% o de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 90%) en aproximadamente 30 minutos. En otro ejemplo, la composición farmacéutica consiste en un comprimido que comprende una composición que comprende el Compuesto 1; y uno o más excipientes de entre: una carga, un diluyente, un disgregante, un tensioactivo, un aglutinante, un deslizante y un lubricante, en la que el comprimido tiene una disolución de al menos aproximadamente un 50% (por ejemplo, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 99%) en aproximadamente 30 minutos.

50 En una forma de realización, el comprimido comprende una composición que comprende al menos aproximadamente 25 mg (por ejemplo, al menos aproximadamente 30 mg, al menos aproximadamente 40 mg, o al menos aproximadamente 50 mg) de Compuesto 1; y uno o más excipientes de entre: una carga, un diluyente, un disgregante, un tensioactivo, un aglutinante, un deslizante y un lubricante. En otra forma de realización, el comprimido comprende una composición que comprende al menos aproximadamente 25 mg (por ejemplo, al menos aproximadamente 30 mg, al menos aproximadamente 40 mg, al menos aproximadamente 50 mg, al menos aproximadamente 100 mg, o al menos 150 mg) de Compuesto 1 y uno o más excipientes de entre: una carga, un diluyente, un disgregante, un tensioactivo, un aglutinante, un deslizante y un lubricante.

60 La disolución puede medirse con un aparato convencional USP Tipo II que emplea un medio de disolución de CTAB al 0,1% disuelto en 900 ml de agua DI, tamponado a pH 6,8 con fosfato potásico monobásico 50 mM, agitación a aproximadamente 50 rpm-75 rpm a una temperatura de aproximadamente 37°C. En cada recipiente de ensayo del aparato se ensaya un único comprimido experimental. La disolución también puede medirse con un aparato convencional USP Tipo II que emplea un medio de disolución de lauril sulfato sódico al 0,7% disuelto en 900 ml de tampón fosfato sódico 50 mM (pH 6,8), agitación a aproximadamente 65 rpm a una temperatura de aproximadamente 37°C. En cada recipiente de ensayo del aparato se ensaya un único comprimido experimental. La disolución también puede medirse con un aparato convencional USP Tipo II que emplea un medio de disolución de

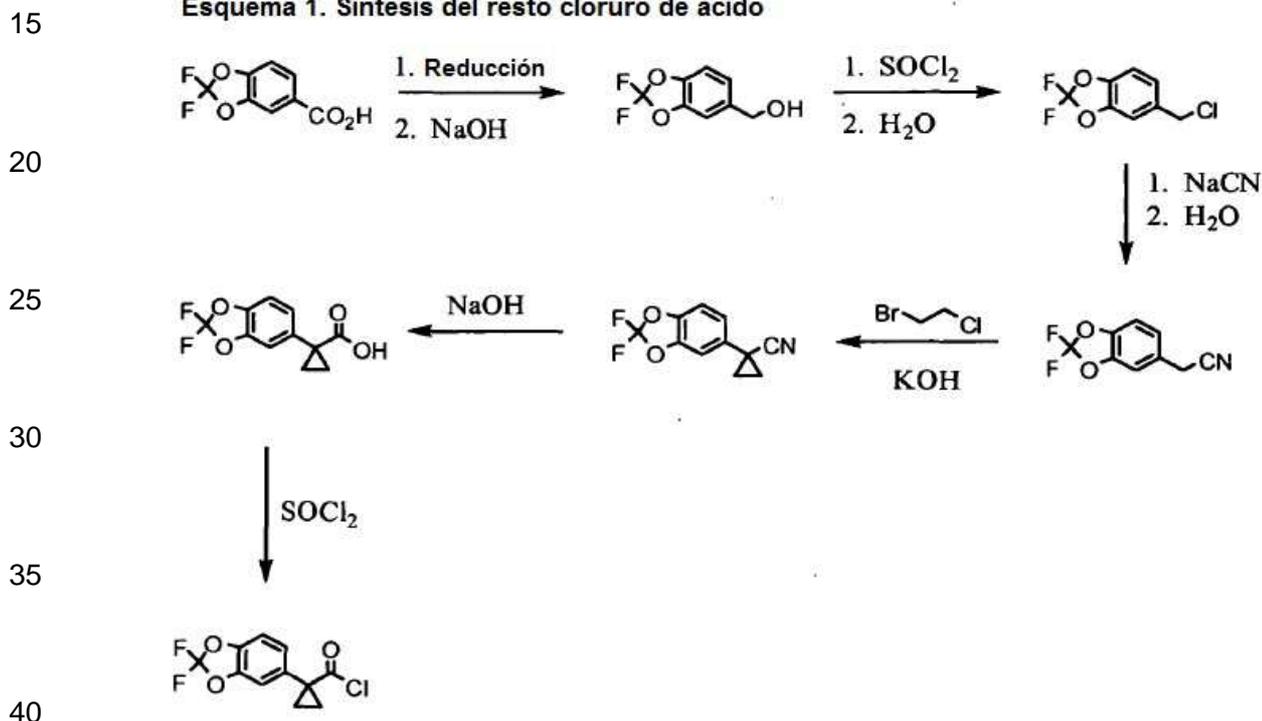
lauril sulfato sódico al 0,5% disuelto en 900 ml de tampón fosfato sódico 50 mM (pH 6,8), agitación a aproximadamente 65 rpm a una temperatura de aproximadamente 37°C. En cada recipiente de ensayo del aparato se ensaya un único comprimido experimental.

5 MÉTODOS DE PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 1, COMPUESTO 1 FORMA I, COMPUESTO 1 FORMA II, COMPUESTO 1 SAL DE HCL FORMA A

Compuesto 1

10 Se utiliza el Compuesto 1 como punto de partida para las demás formas en estado sólido y pueden prepararse acoplando un resto de cloruro de ácido con un resto amina según los Esquemas 1-4.

Esquema 1. Síntesis del resto cloruro de ácido



El Esquema 1 representa la preparación de cloruro de 1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)ciclopropanocarbonilo, que se utiliza en el Esquema 3 para crear el enlace amida del Compuesto 1.

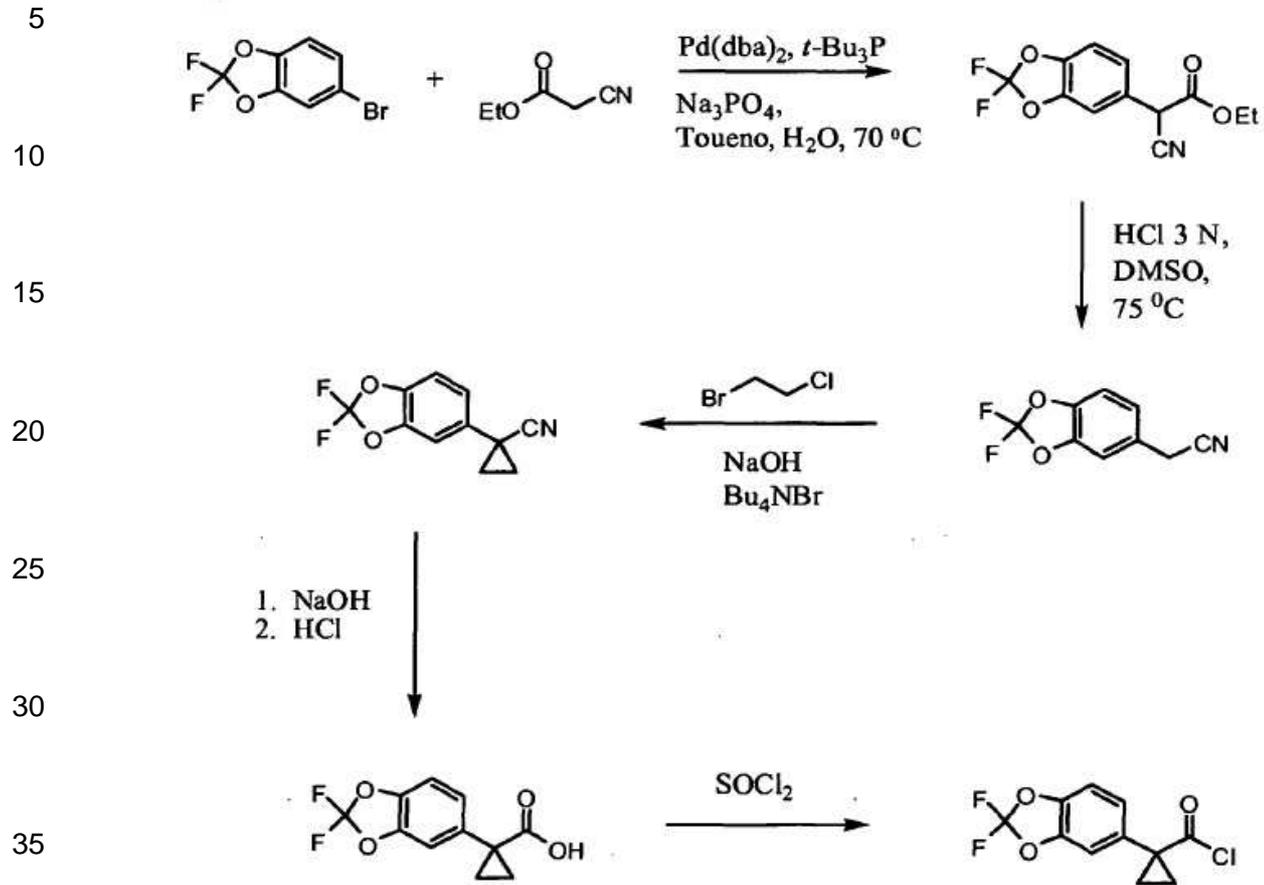
45 El material de partida, ácido 2,2-difluorobenzodioxol-5-carboxílico, está disponible en el mercado en Saltigo (una filial de la Lanxess Corporation). La reducción del resto ácido carboxílico en el ácido 2,2-difluorobenzodioxol-5-carboxílico para dar el alcohol primario, seguida de la conversión en el correspondiente cloruro utilizando cloruro de tionilo (SOCl₂), proporciona 5-(clorometil)-2,2-difluorobenzodioxol, que se convierte posteriormente en 2-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)acetonitrilo utilizando cianuro sódico. El tratamiento del 2-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)acetonitrilo con una base y 1-bromo-2-cloroetano proporciona 1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo. El resto nitrilo en el 1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo se convierte en un ácido carboxílico utilizando una base para dar ácido 1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico, que se convierte en el cloruro de ácido deseado utilizando cloruro de tionilo.

55

60

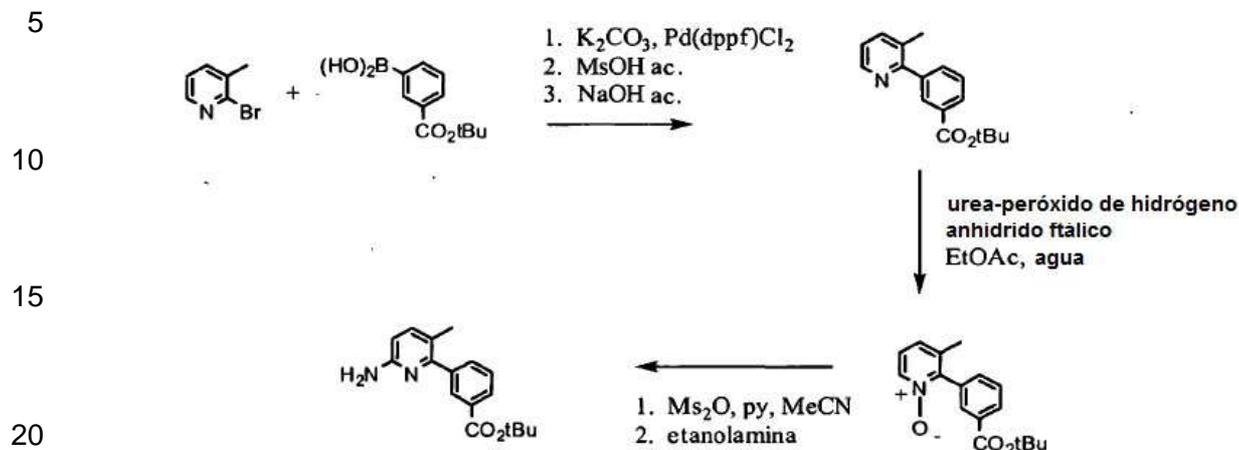
65

Esquema 2. Síntesis alternativa del resto cloruro de ácido



El Esquema 2 representa una síntesis alternativa del cloruro de ácido necesario. Se acopla 5-bromometil-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol con cianoacetato de etilo en presencia de un catalizador de paladio para formar el correspondiente éster alfa cianoetílico. La saponificación del resto éster en el ácido carboxílico proporciona el compuesto cianoetilo. La alquilación del compuesto cianoetilo con 1-bromo-2-cloroetano en presencia de una base proporciona el compuesto cianociclopropilo. El tratamiento del compuesto cianociclopropilo con una base proporciona la sal de carboxilato, que se convierte en el ácido carboxílico mediante tratamiento con ácido. A continuación, se lleva a cabo la conversión del ácido carboxílico en el cloruro de ácido utilizando un agente de cloración tal como cloruro de tionilo o similares.

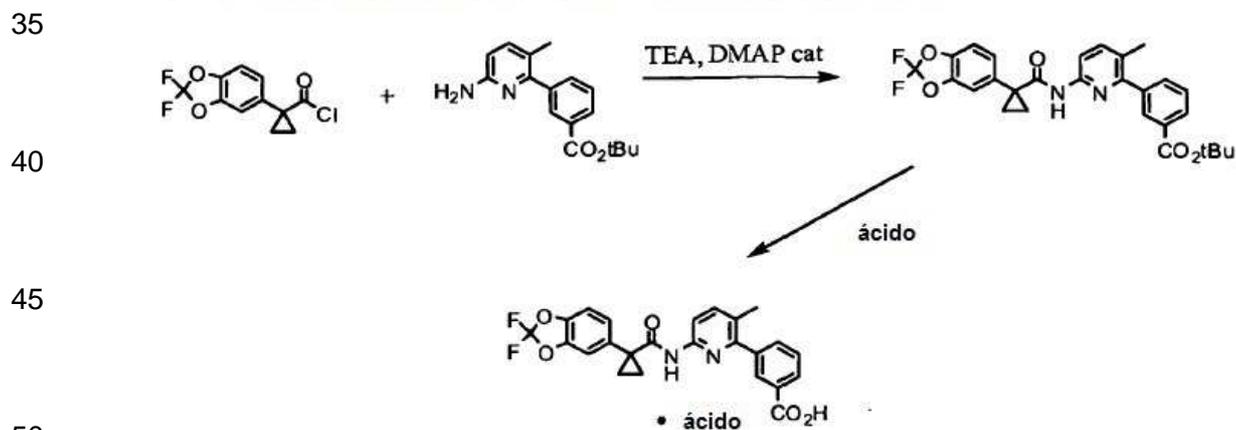
Esquema 3. Síntesis del resto amina



25 El Esquema 3 representa la preparación del 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de terc-butilo necesario, que se acopla con cloruro de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonilo en el Esquema 3 para dar el Compuesto 1. El acoplamiento catalizado por paladio de 2-bromo-3-metilpiridina con ácido 3-(terc-butoxicarbonil)fenilborónico da 3-(3-metilpiridin-2-il)benzoato de terc-butilo, que se convierte posteriormente en el compuesto deseado.

30

Esquema 4. Formación de una sal de ácido del ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzóico



55 El Esquema 4 representa el acoplamiento de cloruro de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonilo con 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de terc-butilo utilizando trietilamina y 4-dimetilaminopiridina para proporcionar inicialmente el éster terc-butílico del Compuesto 1.

60 Compuesto 1 Forma I

El Compuesto 1 Forma I se prepara dispersando o disolviendo una forma salina, tal como la sal de HCl, del Compuesto 1 en un disolvente apropiado durante un período eficaz de tiempo. El tratamiento del éster terc-butílico con un ácido tal como HCl, proporciona la sal de HCl del Compuesto 1, que es por lo general un sólido cristalino. El Compuesto 1 Forma I también puede prepararse directamente a partir del precursor éster terc-butílico mediante tratamiento con un ácido apropiado, tal como ácido fórmico.

65

5 La sal de HCl del ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico puede utilizarse para preparar la Forma I dispersando o disolviendo la sal de HCl del ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico en un disolvente apropiado durante un período eficaz de tiempo. Pueden utilizarse otras sales del ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, tal como, por ejemplo, sales derivadas de otros ácidos minerales u orgánicos. Las otras sales son el resultado de la hidrólisis con ácido del resto éster terc-butílico. Las sales derivadas de otros ácidos pueden incluir, por ejemplo, nítrico, sulfúrico, fosfórico, bórico, acético, benzoico y malónico. Estas formas salinas del ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico pueden ser solubles o no, en función del disolvente utilizado, pero la falta de solubilidad no impide la formación de la Forma I. Por ejemplo, en una forma de realización, el disolvente apropiado puede ser agua o una mezcla de alcohol/agua, tal como una mezcla de metanol/agua al 50%, aunque la forma de sal de HCl del ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico es sólo moderadamente soluble en agua. En una forma de realización, el disolvente apropiado es el agua.

15 El período eficaz de tiempo para la formación de la Forma I de la sal del ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico puede ser cualquier período entre 2 y 24 horas, o más. Se reconoce que el período de tiempo necesario es inversamente proporcional a la temperatura. Es decir, a mayor temperatura menor es el tiempo necesario para influir en la disociación del ácido para formar la Forma I. Cuando el disolvente es agua, agitar la dispersión durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente proporciona la Forma I con un rendimiento de aproximadamente un 98%. Si se desea una solución de la sal del ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico para los fines del proceso, puede utilizarse una temperatura elevada. Después de agitar la solución durante un período eficaz de tiempo a la temperatura elevada, la recristalización tras el enfriamiento proporciona una Forma I sustancialmente pura. En una forma de realización, sustancialmente puro se refiere a más de aproximadamente un 90% de pureza. En otra forma de realización, sustancialmente puro se refiere a más de aproximadamente un 95% de pureza. En otra forma de realización, sustancialmente puro se refiere a más de aproximadamente un 98% de pureza. En otra forma de realización, sustancialmente puro se refiere a más de aproximadamente un 99% de pureza. La temperatura seleccionada depende en parte del disolvente utilizado y está dentro de las capacidades de determinación de un experto ordinario en la materia. En una forma de realización, la temperatura se encuentra entre la temperatura ambiente y aproximadamente 80°C. En otra forma de realización, la temperatura se encuentra entre la temperatura ambiente y aproximadamente 40°C. En otra forma de realización, la temperatura se encuentra entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C. En otra forma de realización, la temperatura se encuentra entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 80°C.

35 El Compuesto 1 Forma I también puede formarse directamente a partir de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-t-butilbenzoato (véase el Esquema 3), que es un precursor de la sal del Compuesto 1. Por lo tanto, se deja que el 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-t-butilbenzoato reaccione con un ácido apropiado, tal como, por ejemplo, ácido fórmico en condiciones de reacción apropiadas para dar el Compuesto 1 Forma I.

40 El Compuesto 1 Forma I puede purificarse adicionalmente por recristalización en un disolvente orgánico. Los ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, tolueno, cumeno, anisol, 1-butanol, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, metil t-butil éter, metil isobutil cetona y mezclas de 1-propanol-agua. La temperatura puede ser como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, la Forma I se disuelve en 1-butanol a 75°C hasta que se disuelve por completo. El enfriamiento de la solución a 10°C a una velocidad de 0,2°C/min produce cristales de la Forma I que pueden aislarse mediante filtración.

50 En una forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza por uno o más picos entre los 15,2 y 15,6 grados, los 16,1 y 16,5 grados, y los 14,3 y 14,7 grados en una difracción de rayos X de polvo obtenida utilizando radiación K-alfa del Cu. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza por uno o más picos a 15,4, 16,3 y 14,5 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 14,6 y 15,0 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico a 14,8 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 17,6 y 18,0 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 16,4 y 16,8 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 16,4 y 16,8 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico a 16,6 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 7,6 y 8,0 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico a 7,8 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 25,8 y 26,2 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico a 26,0 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 21,4 y 21,8 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico a 21,6 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 23,1 y 23,5 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza adicionalmente por un pico a 23,3

grados. En algunas formas de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza por un patrón de difracción sustancialmente similar al de la Figura 1. En algunas formas de realización, el Compuesto 1 Forma I se caracteriza por un patrón de difracción sustancialmente similar al de la Figura 2.

5 En algunas formas de realización, la distribución granulométrica de D90 es de aproximadamente 82 μm o menos para el Compuesto 1 Forma I. En algunas formas de realización, la distribución granulométrica de D50 es de aproximadamente 30 μm o menos para el Compuesto 1 Forma I.

10 Compuesto 1 Forma II

El Compuesto 1 Forma II se prepara suspendiendo el Compuesto 1 Forma I en un disolvente apropiado a una concentración suficiente durante un tiempo suficiente. A continuación, la suspensión se filtra mediante centrifugación o a vacío y se seca en condiciones ambientales durante un tiempo suficiente para producir el Compuesto 1 Forma II.

15 En algunas formas de realización, se suspenden aproximadamente de 20 mg a 40 mg de Compuesto 1 Forma I en aproximadamente de 400 μl a 600 μl de un disolvente apropiado. En otra forma de realización, se suspenden aproximadamente de 25 mg a 35 mg de Compuesto 1 Forma I en aproximadamente de 450 μl a 550 μl de un disolvente apropiado. En otra forma de realización, se suspenden aproximadamente 30 mg de Compuesto 1 Forma I en aproximadamente 500 μl de un disolvente apropiado.

20 En algunas formas de realización, el tiempo que se deja suspender el Compuesto 1 Forma I con el disolvente es de 1 hora a cuatro días. Más concretamente, el tiempo que se deja suspender el Compuesto 1 Forma I con el disolvente es de 1 a 3 días. Más concretamente, el tiempo es de 2 días.

25 En algunas formas de realización, el disolvente apropiado está seleccionado de entre un disolvente orgánico de tamaño suficiente para encajar en los huecos de la red cristalina del Compuesto 1 Forma II. En otras formas de realización, el solvato tiene el tamaño suficiente para encajar en huecos que miden aproximadamente 100 Å^3 .

30 En otras formas de realización, el disolvente está seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, acetona, 2-propanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de metilo, 2-butanona, formiato de etilo, y 2-metiltetrahidrofurano.

35 En otras formas de realización, puede utilizarse una mezcla de dos o más de estos disolventes para obtener el Compuesto 1 Forma II. Como alternativa, el Compuesto 1 Forma II puede obtenerse de una mezcla que comprende uno o más de estos disolventes y agua.

40 En algunas formas de realización, el período eficaz de tiempo para secar el Compuesto 1 Forma II es de 1 a 24 horas. Más concretamente, el tiempo es de 6 a 18 horas. Más concretamente, el tiempo es de aproximadamente 12 horas.

45 En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se prepara dispersando o disolviendo una forma salina del Compuesto 1, tal como una sal de HCl del Compuesto 1 en un disolvente apropiado durante un período eficaz de tiempo.

50 El Compuesto 1 Forma II tal como se describe en el presente documento comprende una red cristalina del Compuesto 1 en la que los huecos de la red cristalina están vacíos, u ocupados, o parcialmente ocupados por una o más moléculas de un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, acetona, 2-propanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de metilo, 2-butanona, formiato de etilo, y 2-metiltetrahidrofurano. Determinadas características físicas de las formas de solvato isoestructurales del Compuesto 1, tales como la difracción de rayos X de polvo, el punto de fusión y la DSC, no se ven sustancialmente influidas por la molécula de disolvente concreta en cuestión.

55 En una forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza por uno o más picos entre los 21,50 y 21,90 grados, los 8,80 y 9,20 grados, y los 10,80 y 11,20 grados en una difracción de rayos X de polvo obtenida utilizando radiación K-alfa del Cu. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza por uno o más picos entre los 21,50 y 21,90 grados, los 8,80 y 9,20 grados, los 10,80 y 11,20 grados, los 18,00 y 18,40 grados, y los 22,90 y 23,30 grados en una difracción de rayos X de polvo obtenida utilizando radiación K-alfa del Cu. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza por uno o más picos a 21,70, 8,98 y 11,04 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza por uno o más picos a 21,70, 8,98, 11,04, 18,16 y 23,06 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza por un pico entre los 21,50 y 21,90 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico a 21,70 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 8,80 y 9,20 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico a 8,98 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico

entre los 10,80 y 11,20 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico a 11,04 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 18,00 y 18,40 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico a 18,16 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 22,90 y 23,30 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico a 23,06 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 20,40 y 20,80 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico a 20,63 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 22,00 y 22,40 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico a 22,22 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 18,40 y 18,80 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico a 18,57 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 16,50 y 16,90 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico a 16,66 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 19,70 y 20,10 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza adicionalmente por un pico a 19,86 grados.

En algunas formas de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza por un patrón de difracción sustancialmente similar al de la Figura 3. En algunas formas de realización, el Compuesto 1 Forma II se caracteriza por patrones de difracción sustancialmente similares a los proporcionados en la Figura 4.

En otra forma de realización, el solvato que forma el Compuesto 1 Forma II está seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, acetona, 2-propanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de metilo, 2-butanona, formiato de etilo, y 2-metiltetrahidrofurano. Se proporcionan los patrones de difracción para el siguiente Compuesto 1 Forma II: metanol (Figura 5), etanol (Figura 6), acetona (Figura 7), 2-propanol (Figura 8), acetonitrilo (Figura 9), tetrahidrofurano (Figura 10), acetato de metilo (Figura 11), 2-butanona (Figura 12), formiato de etilo (Figura 13), y 2-metiltetrahidrofurano (Figura 14).

En otra forma de realización, la invención proporciona el Compuesto 1 Forma II, que presenta dos o más transiciones de fase según lo determinado mediante DSC o un método analítico similar conocido por el experto en la materia. En algunas formas de realización, la DSC del Compuesto 1 Forma II es sustancialmente similar a la traza de DSC representada en la Figura 15. En otra forma de realización de este aspecto, la DSC da dos transiciones de fase. En otra forma de realización, la DSC da tres transiciones de fase. En otra forma de realización, una de las transiciones de fase se produce entre los 200°C y 207°C. En otra forma de realización, una de las transiciones de fase se produce entre los 183°C y 190°C. En otra forma de realización, una de las transiciones de fase se produce entre los 185°C y 187°C. En otra forma de realización, el punto de fusión del Compuesto 1, Forma A Solvato se encuentra entre los 183°C y 190°C. En otra forma de realización, el punto de fusión del Compuesto 1, Forma A Solvato se encuentra entre los 185°C y 187°C.

En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II comprende de un 1 a un 10 por ciento en peso (% en peso) de solvato según se determina mediante TGA. En algunas formas de realización, el TGA del Compuesto 1 Forma II es sustancialmente similar a la traza de TGA representada en la Figura 16. En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II comprende de un 2% a un 5% en peso de solvato según se determina mediante TGA o un método analítico similar conocido por el experto en la materia.

En otra forma de realización, la conformación del Compuesto 1 Forma II solvato con acetona es sustancialmente similar a la representada en la Figura 17, que se basa en un único análisis de rayos X.

En otra forma de realización, el Compuesto 1 Forma II solvato con acetona tiene un grupo espacial $P2_1/n$, y las siguientes dimensiones de la celda unidad:

$$a = 16,5235 (10) \text{ \AA} \quad \alpha = 90^\circ$$

$$b = 12,7425 (8) \text{ \AA} \quad \beta = 103,736 (4)^\circ$$

$$c = 20,5512 (13) \text{ \AA} \quad \gamma = 90^\circ.$$

Compuesto 1 sal de HCl Forma A

El Compuesto 1 sal de HCl Forma A puede prepararse a partir de la sal de HCl del Compuesto 1, disolviendo la sal de HCl del Compuesto 1 en un mínimo de disolvente y eliminando el disolvente mediante evaporación lenta. En otra forma de realización, el disolvente es un alcohol. En otra forma de realización, el disolvente es etanol. La evaporación lenta se lleva a cabo generalmente dificultando la evaporación del disolvente. Por ejemplo, en una forma de realización, la evaporación lenta implica disolver la sal de HCl del Compuesto 1 en un vial y cubrir el vial con Parafilm en el que se ha practicado un orificio.

En una forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza por uno o más picos entre los 8,80 y 9,20 grados, los 17,30 y 17,70 grados, y los 18,20 y 18,60 grados en una difracción de rayos X de polvo obtenida utilizando radiación K-alfa del Cu. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza por uno o más picos entre los 8,80 y 9,20 grados, los 17,30 y 17,70 grados, los 18,20 y 18,60 grados, los 10,10 y 10,50 grados, y los 15,80 y 16,20 grados en una difracción de rayos X de polvo obtenida utilizando radiación K-alfa del Cu. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza por uno o más picos a 8,96, 17,51 y 18,45 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza por uno o más picos a 8,96, 17,51, 18,45, 10,33 y 16,01 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza por un pico entre los 8,80 y 9,20 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza por un pico a 8,96 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 17,30 y 17,70 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza por un pico a 17,51 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 18,20 y 18,60 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico a 18,45 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 10,10 y 10,50 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico a 10,33 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 15,80 y 16,20 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico a 16,01 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 11,70 y 12,10 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico a 11,94 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 7,90 y 8,30 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico a 8,14 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 9,90 y 10,30 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico a 10,10 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 16,40 y 16,80 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico a 16,55 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 9,30 y 9,70 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico a 9,54 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico entre los 16,40 y 16,80 grados. En otra forma de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza adicionalmente por un pico a 16,55 grados. En algunas formas de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza como un dímero tal como se representa en la Figura 18.

En algunas formas de realización, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A se caracteriza por un patrón de difracción sustancialmente similar al de la Figura 19.

En otra forma de realización, la invención presenta el Compuesto 1 sal de HCl Forma A cristalino con un grupo espacial P-1, y las siguientes dimensiones de la celda unidad:

$$a = 10,2702 (2) \text{ \AA} \quad \alpha = 67,0270 (10)^\circ$$

$$b = 10,8782 (2) \text{ \AA} \quad \beta = 66,1810 (10)^\circ$$

$$c = 12,4821 (3) \text{ \AA} \quad \gamma = 72,4760 (10)^\circ.$$

MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Las formas farmacéuticas unitarias de la invención pueden producirse compactando o comprimiendo una mezcla o composición, por ejemplo, un polvo o gránulos, a presión para formar una forma tridimensional estable (por ejemplo, un comprimido). Tal como se utiliza en el presente documento, "comprimido" incluye formas farmacéuticas de dosificación unitaria comprimidas de todas las formas y tamaños, con o sin recubrimiento.

La expresión "forma farmacéutica unitaria" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. En general, una mezcla compactada tiene una densidad superior a la de la mezcla antes de la compactación. Una forma farmacéutica unitaria de la invención puede tener casi cualquier forma, incluidas caras cóncavas y/o convexas, esquinas redondeadas o en ángulo, y una forma de redondeada a rectilínea. En algunas formas de realización, las formas farmacéuticas comprimidas de la invención comprenden un comprimido redondeado con caras planas. Las formas farmacéuticas sólidas de la invención pueden prepararse mediante cualquier método de compactación y compresión conocido por los expertos en la técnica de formación de formas farmacéuticas sólidas comprimidas. En formas de realización concretas, las formulaciones proporcionadas en el presente documento pueden prepararse utilizando métodos convencionales conocidos por los expertos en el campo de la formulación farmacéutica, tal como se describe, por ejemplo, en los libros de texto pertinentes. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2003); Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª edición, Rowe *et al.*, eds., American Pharmaceuticals Association (2003); Gibson, Pharmaceutical Preformulation And Formulation, CRC Press (2001), estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Granulación y compresión

En algunas formas de realización, las formas sólidas, incluidos polvos que comprenden el agente activo Compuesto 1 y los excipientes farmacéuticamente aceptables incluidos (por ejemplo, carga, diluyente, disgregante, tensioactivo, deslizante, aglutinante, lubricante, o cualquier combinación de los mismos) pueden someterse a un proceso de granulación por vía seca. El proceso de granulación por vía seca hace que el polvo se aglomere en partículas más grandes con un tamaño adecuado para su posterior procesamiento. La granulación por vía seca puede mejorar la fluidez de una mezcla con el fin de poder producir comprimidos que se ajusten a la demanda de variación de masa o uniformidad de contenido.

Las formulaciones tal como se describen en el presente documento pueden producirse utilizando una o más etapas de mezcla y granulación por vía seca. El orden y el número de las etapas de mezcla y granulación no parecen ser fundamentales. Sin embargo, al menos uno de los excipientes y el Compuesto 1 pueden someterse a granulación por vía seca o granulación por alto cizallamiento por vía húmeda antes de la compresión en forma de comprimidos. La granulación por vía seca del Compuesto 1 y los excipientes a la vez antes de la compresión a comprimidos parece ser, sorprendentemente, una manera simple, barata y eficaz de proporcionar un contacto físico directo entre los ingredientes de las composiciones y formulaciones de la presente invención, y por lo tanto, da como resultado una formulación en comprimido con buenas propiedades de estabilidad. La granulación por vía seca puede llevarse a cabo mediante un proceso mecánico, que transfiere energía a la mezcla sin utilizar sustancias líquidas (ni en forma de soluciones acuosas, soluciones basadas en solutos orgánicos ni mezclas de los mismos) a diferencia de los procesos de granulación por vía húmeda, también contemplados en el presente documento. En general, el proceso mecánico requiere compactación tal como la proporcionada por la compactación con rodillos. Un ejemplo de un método alternativo para la granulación por vía seca es la precompresión.

En algunas formas de realización, la compactación con rodillos es un proceso de granulación que comprende compactación mecánica muy intensiva de una o más sustancias. En algunas formas de realización, una composición farmacéutica que comprende una mezcla de polvos se presiona, es decir, se compacta con rodillos, entre 2 rodillos contrarrotatorios para crear una lámina sólida que se tritura posteriormente en un tamiz para formar un material particulado. En este material particulado, puede obtenerse un contacto mecánico directo entre los ingredientes. Un ejemplo de equipo de compactación con rodillos es un Minipactor® o un Gerteis 3WPolygran de Gerteis Maschinen+Processengineering AG.

En algunas formas de realización, la compresión a comprimidos según la invención puede producirse sin utilizar sustancias líquidas (ni en forma de soluciones acuosas, soluciones basadas en solutos orgánicos ni mezclas de los mismos), es decir, un proceso de granulación por vía seca. En una forma de realización típica el núcleo o comprimido resultante tiene una resistencia a la compresión en el intervalo de 1 kp a 15 kp; tal como 1,5 kp a 12,5 kp, preferentemente en el intervalo de 2 kp a 10 kp.

Breve procedimiento de fabricación

En algunas formas de realización, los ingredientes se pesan según la fórmula que se da en el presente documento. A continuación, todos los ingredientes intragranulares se tamizan y se mezclan bien. Los ingredientes pueden lubricarse con un lubricante adecuado, por ejemplo, estearato de magnesio. La siguiente etapa puede comprender la compactación/precompresión de la mezcla en polvo y los ingredientes clasificados por tamaño. A

continucción, las mezclas compactadas o precomprimidas se muelen hasta formar gránulos y se tamizan para obtener el tamaño deseado. A continuación, los gránulos pueden lubricarse adicionalmente con, por ejemplo, estearato de magnesio. A continuación, la composición granulada de la invención puede comprimirse en punzones adecuados hasta formar diversas formulaciones farmacéuticas según la invención. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse con una película, colorante u otro recubrimiento.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para producir una composición farmacéutica que comprende proporcionar una mezcla de una composición que comprende el Compuesto 1 y uno o más excipientes seleccionados de entre: una carga, un diluyente, un aglutinante, un deslizante, un tensioactivo, una lubricante, un disgregante, y comprimir la composición hasta formar un comprimido que tiene una disolución de al menos aproximadamente un 50% en aproximadamente 30 minutos.

En otra forma de realización, se lleva a cabo un proceso de granulación en húmedo para producir la formulación farmacéutica de la invención a partir de una mezcla de ingredientes en polvo y líquidos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende una mezcla de una composición que comprende el Compuesto 1 y uno o más excipientes seleccionados de entre: una carga, un diluyente, un aglutinante, un deslizante, un tensioactivo, un lubricante, un disgregante, se pesan según la fórmula dada en el presente documento. A continuación, todos los ingredientes intragranulares se tamizan y se mezclan en un granulador de alto cizallamiento o de bajo cizallamiento utilizando agua o agua con un tensioactivo o agua con un aglutinante o agua con un tensioactivo y un aglutinante para granular la mezcla en polvo. También puede utilizarse un fluido distinto del agua con o sin tensioactivo y/o aglutinante para granular la mezcla en polvo. A continuación, los gránulos húmedos pueden molerse opcionalmente utilizando un molino adecuado. A continuación, el agua puede eliminarse opcionalmente de la mezcla secando los ingredientes de cualquier manera adecuada. A continuación, los gránulos secos pueden molerse opcionalmente hasta el tamaño necesario. A continuación, pueden añadirse excipientes extragranulares adicionales mediante mezcla (por ejemplo una carga, un diluyente y un disgregante). A continuación, los gránulos clasificados por tamaño pueden lubricarse adicionalmente con estearato de magnesio y un disgregante, por ejemplo, croscarmelosa sódica. A continuación, la composición granulada de la invención puede tamizarse durante un tiempo suficiente para obtener el tamaño correcto y, a continuación, comprimirse en punzones adecuados hasta formar diversas formulaciones farmacéuticas según la invención. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse con una película, colorante u otro recubrimiento.

Cada uno de los ingredientes de esta mezcla ejemplar se ha descrito anteriormente y se describe en los Ejemplos que se presentan más adelante. Además, la mezcla puede comprender aditivos opcionales, tales como uno o más colorantes, uno o más saporíferos, y/o una o más fragancias tal como se ha descrito anteriormente y se describe en los Ejemplos que se presentan más adelante. En algunas formas de realización, las concentraciones relativas (por ejemplo, % en peso) de cada uno de estos ingredientes (y cualquier aditivo opcional) en la mezcla también se han presentado anteriormente y se presentan en los Ejemplos que se presentan más adelante. Los ingredientes que constituyen la mezcla pueden proporcionarse secuencialmente o en cualquier combinación de adiciones; y, los ingredientes o la combinación de ingredientes pueden proporcionarse en cualquier orden. En una forma de realización, el lubricante es el último componente añadido a la mezcla.

En otra forma de realización, la mezcla comprende una composición de Compuesto 1, y uno cualquiera o más de los excipientes; un aglutinante, un deslizante, un tensioactivo, un diluyente, un lubricante, un disgregante y una carga, en la que cada uno de estos ingredientes se proporciona en forma de polvo (por ejemplo, se proporciona como partículas con un diámetro medio o promedio, medido mediante dispersión de luz, de 250 μm o menos (por ejemplo, 150 μm o menos, 100 μm o menos, 50 μm o menos, 45 μm o menos, 40 μm o menos, ó 35 μm o menos)). Por ejemplo, la mezcla comprende una composición de Compuesto 1, un diluyente, un deslizante, un tensioactivo, un lubricante, un disgregante y una carga, en la que cada uno de estos ingredientes se proporciona en forma de polvo (por ejemplo, se proporciona como partículas con un diámetro medio, medido mediante dispersión de luz, de 250 μm o menos (por ejemplo, 150 μm o menos, 100 μm o menos, 50 μm o menos, 45 μm o menos, 40 μm o menos, ó 35 μm o menos)). En otro ejemplo, la mezcla comprende una composición de Compuesto 1, un diluyente, un aglutinante, un tensioactivo, un lubricante, un disgregante y una carga, en la que cada uno de estos ingredientes se proporciona en forma de polvo (por ejemplo, se proporciona como partículas con un diámetro medio, medido mediante dispersión de luz, de 250 μm o menos (por ejemplo, 150 μm o menos, 100 μm o menos, 50 μm o menos, 45 μm o menos, 40 μm o menos, o 35 μm o menos))

En otra forma de realización, la mezcla comprende una composición de Compuesto 1, y cualquier combinación de: un aglutinante, un deslizante, un diluyente, un tensioactivo, un lubricante, un disgregante y una carga, en la que cada uno de estos ingredientes está sustancialmente libre de agua. Cada uno de los ingredientes comprende menos de un 5% en peso (por ejemplo, menos de un 2% en peso, menos de un 1% en peso, menos de un 0,75% en peso, menos de un 0,5% en peso, o menos de un 0,25% en peso) de agua por peso del ingrediente. Por ejemplo, la mezcla comprende una composición de Compuesto 1, un diluyente, un deslizante, un tensioactivo, un lubricante, un disgregante y una carga, en la que cada uno de estos ingredientes está sustancialmente libre de agua. En algunas formas de realización, cada uno de los ingredientes comprende menos de un 5% en peso (por ejemplo, menos de un 2% en peso, menos de un 1% en peso, menos de un 0,75% en peso, menos de un 0,5% en peso, o menos de un 0,25% en peso) de agua por peso del ingrediente.

En otra forma de realización, la compresión de la mezcla hasta formar un comprimido se lleva a cabo rellenando una forma (por ejemplo, un molde) con la mezcla y aplicando presión a la mezcla. Esto puede llevarse a cabo utilizando una prensa de matriz u otro aparato similar. En algunas formas de realización, la mezcla de Compuesto 1 y excipientes puede procesarse primero para convertirla en una forma granulada. A continuación, los
 5 gránulos pueden clasificarse según el tamaño y comprimirse hasta formar comprimidos o formularse para la encapsulación según los métodos conocidos en la técnica farmacéutica. También se observa que la aplicación de presión a la mezcla en la forma puede repetirse utilizando la misma presión durante cada compresión o utilizando diferentes presiones durante las compresiones. En otro ejemplo, la mezcla de gránulos o ingredientes en polvo
 10 puede comprimirse utilizando una prensa de matriz que aplica presión suficiente para formar un comprimido con una disolución de aproximadamente un 50% o más en aproximadamente 30 minutos (por ejemplo, aproximadamente un 55% o más en aproximadamente 30 minutos o aproximadamente un 60% o más en aproximadamente 30 minutos). Por ejemplo, la mezcla se comprime utilizando una prensa de matriz para producir una dureza de comprimido de al menos aproximadamente 5 kp (al menos aproximadamente 5,5 kp, al menos aproximadamente 6 kp, al menos aproximadamente 7 kp, al menos aproximadamente 10 kp, o al menos 15 kp). En algunos casos, la mezcla se comprime para producir una dureza de comprimido de entre aproximadamente 5 kp y 20 kp.

En algunas formas de realización, los comprimidos que comprenden una composición farmacéutica como se describe en el presente documento pueden estar recubiertos con aproximadamente un 3,0% en peso de un recubrimiento pelicular que comprende un colorante, por peso del comprimido. En determinados casos, la solución o
 20 suspensión de colorante utilizada para recubrir los comprimidos comprende aproximadamente un 20% p/p de sólidos por peso de la solución o suspensión de colorante. En otros casos más, los comprimidos recubiertos pueden marcarse con un logotipo, otra imagen o texto.

En otra forma de realización, el método para producir una composición farmacéutica comprende proporcionar una mezcla de una forma sólida, por ejemplo una mezcla de ingredientes en polvo y/o líquidos, comprendiendo la mezcla el Compuesto 1 y uno o más excipientes seleccionados de entre: un aglutinante, un
 25 deslizante, un diluyente, un tensioactivo, un lubricante, un disgregante y una carga; mezclar la mezcla hasta que la mezcla sea sustancialmente homogénea, y comprimir o compactar la mezcla hasta una forma granulada. A continuación, la composición granulada que comprende el Compuesto 1 puede comprimirse hasta formar comprimidos o formularse en forma de cápsulas como se ha descrito anteriormente o se describe en los Ejemplos que se presentan más adelante. Como alternativa, los métodos para producir una composición farmacéutica comprenden proporcionar una mezcla de Compuesto 1, y uno o más excipientes, por ejemplo, un aglutinante, un
 30 deslizante, un diluyente, un tensioactivo, un lubricante, un disgregante y una carga; mezclar la mezcla hasta que la mezcla sea sustancialmente homogénea, y comprimir/compactar la mezcla hasta una forma granulada utilizando un compactador de rodillos utilizando una composición de granulación por vía seca como se expone en los Ejemplos que se presentan más adelante o, como alternativa, comprimida/compactada hasta formar gránulos mediante un proceso de compactación en gránulos por vía húmeda de alto cizallamiento tal como se expone en los Ejemplos que se presentan más adelante. Las formulaciones farmacéuticas, por ejemplo un comprimido tal como se describe en el presente documento, pueden elaborarse utilizando los gránulos preparados incorporando el Compuesto 1 además de los excipientes seleccionados descritos en el presente documento.

En algunas formas de realización, la mezcla se mezcla removiendo, mediante mezcla, agitación o similar mediante mezcla manual, un mezclador, cualquier combinación de los mismos, o similares. Cuando los ingredientes o las combinaciones de ingredientes se añaden secuencialmente, la mezcla puede producirse entre las sucesivas
 45 adiciones, de forma continua durante toda la adición de ingredientes, después de la adición de todos los ingredientes o las combinaciones de ingredientes, o cualquier combinación de los mismos. La mezcla se mezcla hasta que tiene una composición sustancialmente homogénea.

En otra forma de realización, la presente invención comprende la molienda por chorro del Compuesto 1, el Compuesto 1 Forma I, el Compuesto 1 Forma II, el Compuesto 1 sal de HCl Forma A en un aparato de molienda adecuado convencional utilizando la presión de aire adecuada para producir partículas con una fracción de tamaño de partícula significativa entre 0,1 micrómetros y 50 micrómetros. En otra forma de realización, el tamaño de partícula se encuentra entre los 0,1 micrómetros y 20 micrómetros. En otra forma de realización, el tamaño de partícula se encuentra entre los 0,1 micrómetros y 10 micrómetros. En otra forma de realización, el tamaño de partícula se encuentra entre los 1,0 micrómetros y 5 micrómetros. En otra forma de realización más, el Compuesto 1, el Compuesto 1 Forma I, el Compuesto 1 Forma II, el Compuesto 1 sal de HCl forma A tiene un tamaño de partícula D50 de 2,0 micrómetros.

En diversas formas de realización, puede formularse un segundo agente terapéutico junto con el Compuesto 1 para formar una forma farmacéutica unitaria o individual, por ejemplo, un comprimido o una cápsula.

Las formas farmacéuticas preparadas como se ha indicado anteriormente pueden someterse a evaluaciones de disolución *in vitro* según el Ensayo 711 "Dissolution" en la United States Pharmacopoeia 29, United States Pharmacopoeia Convention, Inc., Rockville, Md., 2005 ("USP"), para determinar la velocidad a la que el principio activo se libera de las formas farmacéuticas. El contenido de principio activo y los niveles de impurezas se miden de manera práctica mediante técnicas tales como la cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC).

En algunas formas de realización, la invención incluye el uso de materiales de envasado tales como envases y cierres de polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE) y o polipropileno y/o vidrio, lámina de papel cristal, bolsas de aluminio, y ampollas o tiras compuestas por aluminio o cloruro de polivinilo (PVC) de alta densidad, que incluye opcionalmente un desecante, polietileno (PE), dicloruro de polivinilideno (PVDC), PVC/PE/PVDC, y similares. Estos materiales de envasado pueden utilizarse para almacenar las diversas formulaciones y composiciones farmacéuticas de manera estéril después de la apropiada esterilización del paquete y su contenido mediante técnicas de esterilización químicas o físicas comúnmente empleadas en las técnicas farmacéuticas.

10 MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN DE LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En un aspecto, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse a un paciente una vez al día o aproximadamente cada veinticuatro horas. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse a un paciente dos veces al día o aproximadamente cada doce horas. Estas composiciones farmacéuticas se administran como formulaciones orales que contienen aproximadamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg ó 400 mg de Compuesto 1. En este aspecto, además del Compuesto 1, las composiciones farmacéuticas comprenden una carga; un diluyente; un disgregante; un tensioactivo; al menos uno de entre un aglutinante y un deslizante; y un lubricante. Por ejemplo, una dosis de 400 mg de Compuesto 1, puede comprender dos comprimidos de la invención, cada uno con 200 mg de Compuesto 1, o cuatro comprimidos de la invención, cada uno con 100 mg de Compuesto 1.

También se comprenderá que el compuesto y las formulaciones y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención pueden emplearse en terapias de combinación; es decir, el Compuesto 1 y las composiciones farmacéuticamente aceptables del mismo pueden administrarse simultáneamente a, antes de, o después de, uno o más de otros agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de tratamientos (agentes terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a conseguir. También se comprenderá que los tratamientos empleados pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente a otro agente utilizado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir diferentes efectos (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso). Tal como se utiliza en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una afección o enfermedad concreta, por ejemplo, una enfermedad mediada por CFTR, se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección tratada".

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional está seleccionado de entre un mucolítico, un broncodilatador, un antibiótico, un antiinfeccioso, un antiinflamatorio, un modulador de CFTR distinto del Compuesto 1 de la invención, o un agente nutricional.

En una forma de realización, el agente adicional es (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxil-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida. En otra forma de realización, el agente adicional es N-(5-hidroxil-2,4-diterc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida. En otra forma de realización, el agente adicional se selecciona de la Tabla 1:

Tabla 1

	1	2	3
5			
10			
	4	5	6
15			
20			
25	7	8	9
30			
35	10	11	12
40			
45	13	14	
50			
55			
60			

En otra forma de realización, el agente adicional es cualquier combinación de los agentes anteriores. Por ejemplo, la composición puede comprender el Compuesto 1, (R)-1-(2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida, y N-(5-hidroxi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida. En otro ejemplo, la composición puede comprender el Compuesto 1, N-(5-hidroxi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida, y cualquiera de los compuestos de la Tabla 1, es decir, los compuestos 1 a 14 de la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

5 En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un antibiótico. Los antibióticos ejemplares útiles en el presente documento incluyen tobramicina, incluida tobramicina en polvo seco (TIP), azitromicina, aztreonam, incluida la forma de aerosol de aztreonam, amikacina, incluidas las formulaciones liposomales de la misma, ciprofloxacino, incluidas las formulaciones de la misma adecuadas para la administración por inhalación, levofloxacino, incluidas las formulaciones en aerosol del mismo, y combinaciones de dos antibióticos, por ejemplo, fosfomicina y tobramicina.

10 En otra forma de realización, el agente adicional es un mucolítico. Los mucolíticos ejemplares útiles en el presente documento incluyen Pulmozyme®.

En otra forma de realización, el agente adicional es un broncodilatador. Los broncodilatadores ejemplares incluyen albuterol, sulfato de metaprotenerol, acetato de pirbuterol, salmeterol, o sulfato de tetrabulina.

15 En otra forma de realización, el agente adicional es eficaz en la restauración del líquido superficial de las vías respiratorias pulmonares. Tales agentes mejoran la circulación de la sal dentro y fuera de las células, permitiendo que el moco de las vías respiratorias pulmonares esté más hidratado y, por lo tanto, se elimine con más facilidad. Los ejemplos de tales agentes incluyen solución salina hipertónica, denufosal tetrasodio ([[(3S,5R)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1-il)-3-hidroxioxolan-2-il]metoxi-hidroxifosforil] [[(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-3,4-dihidroxioxolan-2-il]metoxi-hidroxifosforil]oxi-hidroxifosforil] hidrogenofosfato), o Bronchitol (formulación inhalada de manitol).

20 En otra forma de realización, el agente adicional es un antiinflamatorio, es decir, un agente que puede reducir la inflamación en los pulmones. Los ejemplos de tales agentes útiles en la presente invención incluyen ibuprofeno, ácido docosahexanoico (DHA), sildenafil, glutatión inhalado, pioglitazona, hidroxiclороquina o simvastatina.

25 En otra forma de realización, el agente adicional es un modulador de CFTR distinto del Compuesto 1, es decir, un agente que tiene el efecto de modular la actividad de CFTR. Los ejemplos de tales agentes incluyen ataluren ("PTC124®"; ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico), sinapultida, lancovutida, depelestat (un inhibidor de la elastasa de neutrófilos humana recombinante), y cobiprostona (ácido 7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilpentil]-2-hidroxi-6-oxooctahidrociclopenta[b]piran-5-il] heptanoico).

30 En otra forma de realización, el agente adicional es un agente nutricional. Los agentes nutricionales ejemplares incluyen pancrealipasa (reemplazo de enzimas pancreáticas), incluidas Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase®, o Creon®, Liprotomase® (anteriormente Trizytec®), Aquadeks®, o la inhalación de glutatión. En una forma de realización, el agente nutricional adicional es la pancrealipasa.

35 En otra forma de realización, el agente adicional es un compuesto seleccionado de entre gentamicina, curcumina, ciclofosfamida, 4-fenilbutirato, miglustato, felodipino, nimodipino, Philoxin B, genisteína, apigenina, moduladores de AMPc/GMPc tales como rolipram, sildenafil, milrinona, tadalafil, amrinona, isoproterenol, albuterol y almeterol, desoxiespergualina, inhibidores de HSP 90, inhibidores de HSP 70, inhibidores de proteosomas tales como epoxomicina, lactacistina, etc.

40 En otras formas de realización, el agente adicional es un compuesto divulgado en los documentos WO 2004028480, WO 2004110352, WO 2005094374, WO 2005120497 o WO 2006101740. En otra forma de realización, el agente adicional es un derivado benzo[c]quinolininio que presenta actividad de modulación de CFTR o un derivado benzopirano que presenta actividad de modulación de CFTR. En otra forma de realización, el agente adicional es un compuesto divulgado en la patente de EE.UU. nº 7.202.262, la patente de EE.UU. nº 6.992.096, los documentos US20060148864, US20060148863, US20060035943, US20050164973, WO2006110483, WO2006044456, WO2006044682, WO2006044505, WO2006044503, WO2006044502 o WO2004091502. En otra forma de realización, el agente adicional es un compuesto divulgado en los documentos WO2004080972, WO2004111014, WO2005035514, WO2005049018, WO2006099256, WO2006127588 o WO2007044560. En otra forma de realización, el agente adicional es N-(5-hidroxi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.

45 En una forma de realización, pueden administrarse 400 mg de Compuesto 1 a un sujeto que lo necesita, seguido de la coadministración de 150 mg de N-(5-hidroxi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (Compuesto 2). En otra forma de realización, pueden administrarse 400 mg de Compuesto 1 a un sujeto que lo necesita seguido de la coadministración de 250 mg de Compuesto 2. En estas formas de realización, las dosis pueden conseguirse administrando uno o más comprimidos de la invención. Por ejemplo, la administración de 400 mg de Compuesto 1 puede conseguirse administrando dos comprimidos, cada uno con 200 mg de Compuesto 1, o cuatro comprimidos, cada uno con 100 mg de Compuesto 1. El Compuesto 2 puede administrarse como una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El período de administración puede continuar hasta que se consigue la mejora de la enfermedad o hasta que el médico de un paciente aconseje, por ejemplo, que el período de administración pueda ser inferior a una semana, de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, o un mes o más. El período de coadministración puede ir precedido de un período de administración de sólo el Compuesto 1 en solitario. Por ejemplo, podría ser la administración de 400 mg del

Compuesto 1 durante 2 semanas seguido de la coadministración de 150 mg ó 250 mg del Compuesto 2 durante 1 semana más.

5 En una forma de realización, pueden administrarse 400 mg de Compuesto 1 una vez al día a un sujeto que lo necesita, seguido de la coadministración de 150 mg de Compuesto 2 una vez al día. En otra forma de realización, pueden administrarse 400 mg de Compuesto 1 una vez al día a un sujeto que lo necesita, seguido de la coadministración de 250 mg de Compuesto 2 una vez al día. En estas formas de realización, las dosis pueden conseguirse administrando uno o más comprimidos de la invención. Por ejemplo, la administración de 400 mg de Compuesto 1 puede conseguirse administrando dos comprimidos, cada uno con 200 mg de Compuesto 1, o cuatro comprimidos, cada uno con 100 mg de Compuesto 1. El Compuesto 2 puede administrarse como una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El período de administración puede continuar hasta que se consigue la mejora de la enfermedad o hasta que el médico de un paciente aconseje, por ejemplo, que el período de administración pueda ser inferior a una semana, de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, o un mes o más. El periodo de coadministración puede ir precedido de un período de administración de sólo el Compuesto 1 en solitario. Por ejemplo, podría ser la administración de 400 mg del Compuesto 1 durante 2 semanas seguido de la coadministración de 150 mg ó 250 mg del Compuesto 2 durante 1 semana más.

20 En una forma de realización, pueden administrarse 400 mg de Compuesto 1 una vez al día a un sujeto que lo necesita, seguido de la coadministración de 150 mg del Compuesto 2 cada 12 horas. En otra forma de realización, pueden administrarse 400 mg de Compuesto 1 una vez al día a un sujeto que lo necesita, seguido de la coadministración de 250 mg de Compuesto 2 cada 12 horas. En estas formas de realización, las dosis pueden conseguirse administrando uno o más comprimidos de la invención. Por ejemplo, la administración de 400 mg de Compuesto 1 puede conseguirse administrando dos comprimidos, cada uno con 200 mg de Compuesto 1, o cuatro comprimidos, cada uno con 100 mg de Compuesto 1. El Compuesto 2 puede administrarse como una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El período de administración puede continuar hasta que se consigue la mejora de la enfermedad o hasta que el médico de un paciente aconseje, por ejemplo, que el período de administración pueda ser inferior a una semana, de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, o un mes o más. El periodo de coadministración puede ir precedido de un período de administración de sólo el Compuesto 1 en solitario. Por ejemplo, podría ser la administración de 400 mg de Compuesto 1 durante 2 semanas seguido de la coadministración de 150 mg ó 250 mg del Compuesto 2 durante 1 semana más.

35 Estas combinaciones son útiles para tratar las enfermedades descritas en el presente documento, incluida la fibrosis quística. Estas combinaciones también son útiles en los kits que se describen en el presente documento.

40 La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será superior a la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas en el presente documento variará de aproximadamente un 50% a un 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo.

USOS TERAPÉUTICOS DE LA COMPOSICIÓN

45 En determinadas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden el Compuesto 1 y, opcionalmente, un agente adicional son útiles para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en los pacientes que presentan actividad de CFTR residual en la membrana apical de los epitelios respiratorio y no respiratorio. La presencia de actividad de CFTR residual en la superficie epitelial puede detectarse fácilmente utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, técnicas electrofisiológicas, bioquímicas o histoquímicas convencionales. Tales métodos identifican la actividad de CFTR utilizando técnicas electrofisiológicas *in vivo* o *ex vivo*, la medición de concentraciones de Cl⁻ salivales o en el sudor, o técnicas bioquímicas o histoquímicas *ex vivo* para controlar la densidad de la superficie celular. Mediante tales métodos, puede detectarse fácilmente la actividad de CFTR residual en pacientes homocigotos o heterocigotos para diversas mutaciones diferentes, incluidos pacientes homocigotos o heterocigotos para la mutación más común, $\Delta F508$, así como otras mutaciones tales como la mutación G551D, o la mutación R117H.

60 En una forma de realización, el Compuesto 1, tal como se describe en el presente documento, o las composiciones farmacéuticamente aceptables del mismo, son útiles para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en los pacientes dentro de determinados genotipos que presentan actividad de CFTR residual, por ejemplo, mutaciones de clase III (regulación o apertura y cierre alterados), mutaciones de clase IV (conductancia modificada), o mutaciones de clase V (síntesis reducida) (Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy; Current Opinion in Pulmonary Medicine 6:521 - 529, 2000). Otros genotipos de pacientes que presentan actividad de CFTR residual incluyen pacientes homocigotos para una de estas clases o heterocigotos con cualquier otra clase de mutaciones, incluidas mutaciones de clase I, mutaciones de clase II, o una mutación que carezca de clasificación.

En una forma de realización, el Compuesto 1, tal como se describe en el presente documento, o las composiciones farmacéuticamente aceptables del mismo, son útiles para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en los pacientes dentro de determinados fenotipos clínicos, por ejemplo, un fenotipo clínico de moderado a leve que por lo general se correlaciona con la cantidad de actividad de CFTR residual en la membrana apical de los epitelios. Tales fenotipos incluyen pacientes que presentan insuficiencia pancreática o pacientes con diagnóstico de pancreatitis idiopática y ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, o enfermedad pulmonar leve.

La cantidad exacta necesaria variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente concreto, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la invención lo decidirá el médico a cargo dentro del alcance del criterio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de diversos factores, incluidos el trastorno tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el período de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o al mismo tiempo que el compuesto específico empleado, y factores similares conocidos en medicina. El término "paciente", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano.

En cualquier parte de la presente solicitud donde un nombre de un compuesto pueda no describir correctamente la estructura del compuesto, la estructura reemplaza al nombre y rige.

EJEMPLOS

XRPD (difracción de rayos X de polvo)

Se recogieron los datos de difracción de rayos X (XRD) del Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II o Compuesto 1 sal de HCl Forma A en un difractómetro de polvo Bruker D8 DISCOVER con detector bidimensional HI-STAR y un monocromador plano de grafito. Se utilizó un tubo sellado de Cu con radiación $K\alpha$, a 40 kV, 35 mA. Las muestras se colocaron en obleas de silicio que no generan ruido de fondo a 25°C. Para cada muestra, se recogieron dos tramas de datos a los 120 segundos, cada una a 2 ángulos θ_2 diferentes: 8° y 26°. Los datos fueron integrados con el software GADDS y se fusionaron con el software DIFFRACT^{plus}EVA. Las incertidumbres para las posiciones de los picos presentados son $\pm 0,2$ grados.

Descripción de la molienda por chorro

Se tamiza Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II o Compuesto 1 sal de HCl Forma A no micronizado para desaglomerarlo antes de colocarlo en la tolva del molino de chorro. Todos los tamices son desechables y se limpiaron antes de utilizarse. El Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II o Compuesto 1 sal de HCl Forma A no micronizado se añade a la tolva del molino de chorro a una velocidad de alimentación controlada utilizando gas nitrógeno comprimido. El intervalo de presiones del gas es de 40-45/45-70 (Venturi/Mill) PSI y el intervalo de velocidades de alimentación es de 0,5-1,6 kg/hora. El Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II o Compuesto 1 sal de HCl Forma A se microniza en el molino mediante colisiones partícula-partícula y partícula-pared y el Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II o Compuesto 1 sal de HCl Forma A procesado se vacía en los recipientes de producto micronizado. Se cree que un experto en la materia también puede conseguir el Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II o Compuesto 1 sal de HCl Forma A con un tamaño de partícula favorable mediante molienda en molino de púas basándose en parte en las condiciones descritas anteriormente.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se recogieron los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II o Compuesto 1 sal de HCl Forma A mediante un DSC Q100 v9.6 Build 290 (TA Instruments, New Castle, DE). La temperatura se calibró con indio y la capacidad calorífica se calibró con zafiro. Se pesaron muestras de 3 mg-6 mg en bandejas de aluminio que se cubrieron con tapas plegadas que tenían 1 agujero de alfiler. Las muestras se exploraron de 25°C a 350°C a una velocidad de calentamiento de 1,0°C/min y con una purga de gas nitrógeno de 50 ml/min. Los datos se recogieron mediante el software Thermal Advantage Q SeriesTM versión 2.2.0.248 y se analizaron mediante el software Universal Analysis versión 4.1D (TA Instruments, New Castle, DE). Los números presentados representan análisis individuales.

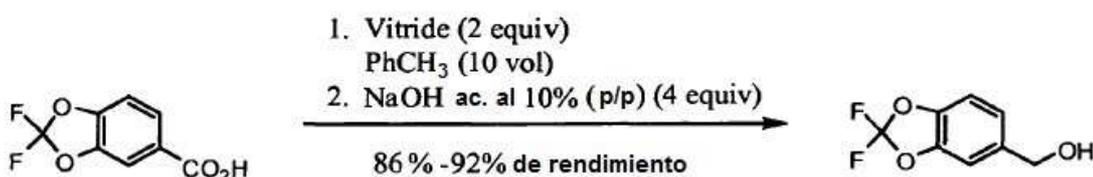
Determinación de la estructura monocristalina del Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II, y Compuesto 1 HCl Forma A

Los datos de difracción se obtuvieron en un difractómetro Bruker Apex II dotado de fuente K-alfa del Cu con tubo sellado y un detector Apex II CCD. La estructura se resolvió y se refinó mediante el programa SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122). Basándose en las ausencias sistemáticas y las estadísticas de intensidades la estructura se resolvió y refinó en el grupo espacial $P2_1/n$.

El Vitride® (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico [$\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$], solución al 65% en peso en tolueno) se adquirió en Aldrich Chemicals.

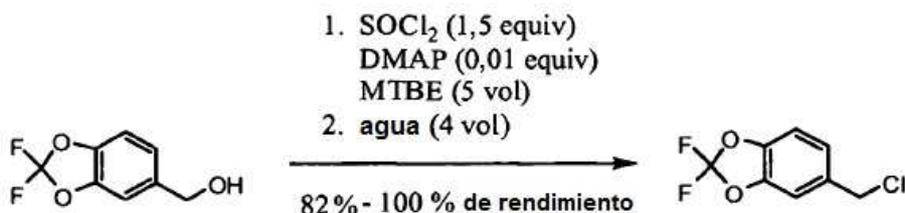
El ácido 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carboxílico se adquirió en Saltigo (una filial de la Lanxess Corporation).

Preparación de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-metanol.



Se suspendió ácido 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (1,0 eq), disponible en el mercado, en tolueno (10 vol). Se añadió Vitride® (2 eq) mediante un embudo de adición a una velocidad que mantenía la temperatura a 15°C-25°C. Al final de la adición, la temperatura se aumentó a 40°C durante 2 horas (h), a continuación se añadió cuidadosamente solución acuosa de NaOH (ac.) al 10% (p/p) (4,0 eq) mediante un embudo de adición, manteniendo la temperatura a 40°C-50°C. Después de agitar durante otros 30 minutos (min), se dejó que las capas se separasen a 40°C. La fase orgánica se enfrió a 20°C, a continuación se lavó con agua (2 x 1,5 vol), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para proporcionar (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-metanol bruto, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Preparación de 5-clorometil-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol.

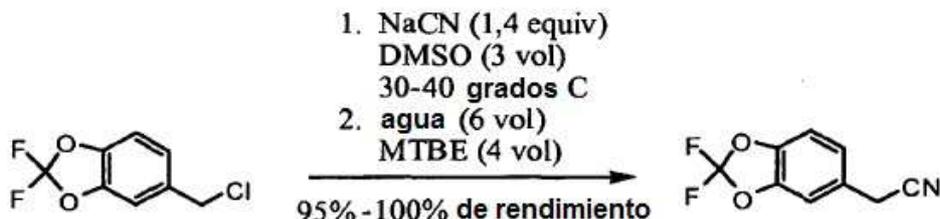


Se disolvió (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-metanol (1,0 eq) en MTBE (5 vol). Se añadió una cantidad catalítica de 4-(N,N-dimetil)aminopiridina (DMAP) (1% en moles) y se añadió SOCl_2 (1,2 eq) mediante un embudo de adición. El SOCl_2 se añadió a una velocidad que mantenía la temperatura en el reactor a 15°C-25°C. La temperatura se aumentó a 30°C durante 1 h, y a continuación se enfrió a 20°C. Se añadió agua (4 vol) mediante un embudo de adición manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Después de agitar durante 30 minutos más, se dejó que las capas se separasen. La capa orgánica se agitó y se añadió NaOH ac. al 10% (p/v) (4,4 vol). Después de agitar durante 15 a 20 min, se dejó que las capas se separasen. A continuación, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para proporcionar 5-clorometil-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol bruto, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Preparación de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-acetonitrilo.

5

10



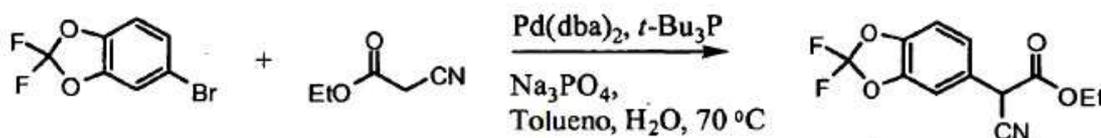
15

Se añadió una solución de 5-clorometil-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (1 eq) en DMSO (1,25 vol) a una suspensión de NaCN (1,4 eq) en DMSO (3 vol), mientras se mantenía la temperatura entre 30°C-40°C. La mezcla se agitó durante 1 h, y a continuación se añadió agua (6 vol), seguido de metil *tert*-butil éter (MTBE) (4 vol). Después de agitar durante 30 min, se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con MTBE (1,8 vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1,8 vol), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)acetonitrilo bruto (95%), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

20

Síntesis de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilacetato-acetonitrilo

25



30

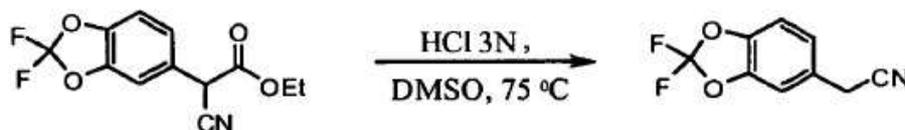
Se purgó un reactor con nitrógeno y se cargó con 900 ml de tolueno. El disolvente se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante no menos de 16 h. A continuación, se cargó en el reactor Na₃PO₄ (155,7 g, 949,5 mmol), seguido de bis(dibencilidenacetona) paladio (0) (7,28 g, 12,66 mmol). Se cargó una solución al 10% p/p de *tert*-butilfosfina en hexanos (51,23 g, 25,32 mmol) durante 10 min a 23°C desde un embudo de adición purgado con nitrógeno. La mezcla se dejó en agitación durante 50 min, momento en que se añadió 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (75 g, 316,5 mmol) durante 1 min. Después de agitar durante 50 minutos más, la mezcla se cargó con cianoacetato de etilo (71,6 g, 633,0 mmol) durante 5 min seguido de agua (4,5 ml) en una porción. La mezcla se calentó a 70°C durante 40 min y se analizó mediante HPLC cada 1-2 h para determinar el porcentaje de conversión del reaccionante en producto. Una vez se observó la conversión completa (por lo general un 100% de conversión después de 5-8 h), la mezcla se enfrió a 20°C-25°C y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se aclaró con tolueno (2 x 450 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron hasta 300 ml a vacío a 60°C-65°C. El concentrado se cargó con 225 ml de DMSO y se concentró a vacío a 70°C-80°C hasta que terminó la destilación activa del disolvente. La solución se enfrió a 20°C-25°C y se diluyó hasta 900 ml con DMSO para prepararse para la Etapa 2. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,16 - 7,10 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

35

40

Síntesis de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-acetonitrilo.

45



50

55

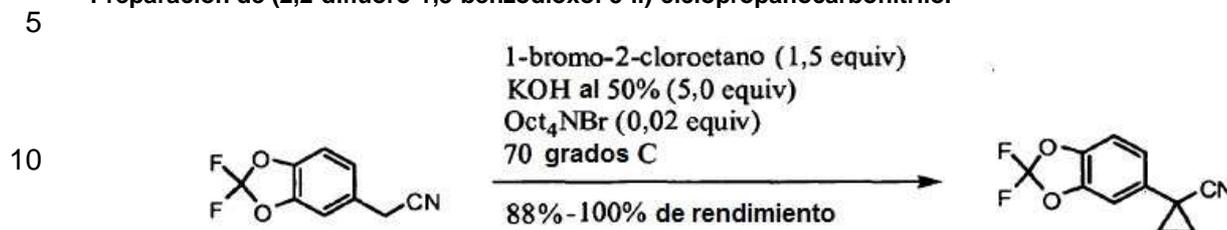
La solución de DMSO de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilacetato-acetonitrilo anterior se cargó con HCl 3N (617,3 ml, 1,85 mol) durante 20 min mientras se mantenía una temperatura interna < 40°C. A continuación, se calentó la mezcla a 75°C durante 1 h y se analizó mediante HPLC cada 1-2 h para determinar el % de conversión. Cuando se observó una conversión de > 99% (por lo general después de 5-6 h), la reacción se enfrió a 20°C-25°C y se extrajo con MTBE (2 x 525 ml), con el tiempo suficiente para permitir la separación de fases completa durante las extracciones. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl al 5% (2 x 375 ml). A continuación, la solución se transfirió a un equipo apropiado para una destilación al vacío de 1,5-2,5 Torr que estaba dotado de un matraz receptor enfriado. La solución se concentró a vacío a < 60°C para eliminar los disolventes. A continuación, se destiló el (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-acetonitrilo a partir del aceite resultante a 125°C-130°C (temperatura del horno) y 1,5-2,0 Torr. El (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-acetonitrilo se aisló como un aceite transparente con un rendimiento del 66% a partir del 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (2 etapas) y con una

60

65

pureza HPLC del 91,5% del AUC (corresponde a un ensayo p/p del 95%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,44 (br s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 4,07 (s, 2H).

Preparación de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo.

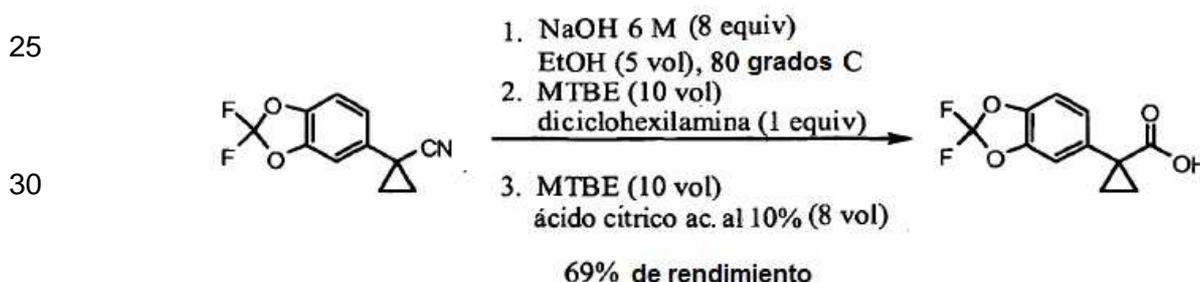


15

20

Se calentó una mezcla de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-acetonitrilo (1,0 eq), solución acuosa de KOH al 50% en peso (5,0 eq), 1-bromo-2-cloroetano (1,5 eq) y Oct₄NBr (0,02 eq), a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, a continuación, se trató con MTBE y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. El disolvente se eliminó para proporcionar (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo.

Preparación de ácido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico.

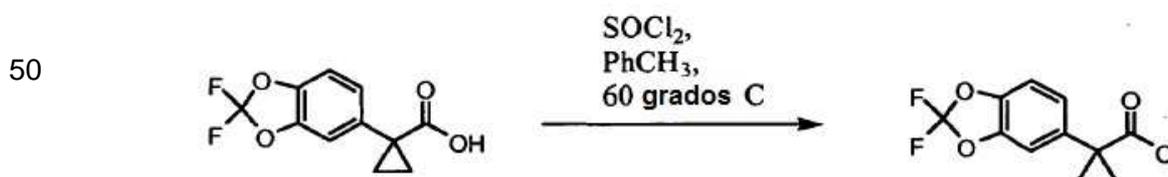


35

40

Se hidrolizó (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo utilizando NaOH 6M (8 equiv) en etanol (5 vol) a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se evaporó a vacío. El residuo se recogió en agua y MTBE, se añadió HCl 1M, y se separaron las capas. A continuación, la capa de MTBE se trató con dicitclohexilamina (DCHA) (0,97 equiv). La suspensión se enfrió a 0°C, se filtró y se lavó con heptano para dar la correspondiente sal de DCHA. La sal se recogió en MTBE y ácido cítrico al 10% y se agitó hasta que todos los sólidos se hubieron disueltos. Las capas se separaron y la capa de MTBE se lavó con agua y salmuera. Un intercambio del disolvente a heptano seguido de filtración dio ácido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico después de secar en una estufa de vacío a 50°C durante la noche.

Preparación de cloruro de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonilo.

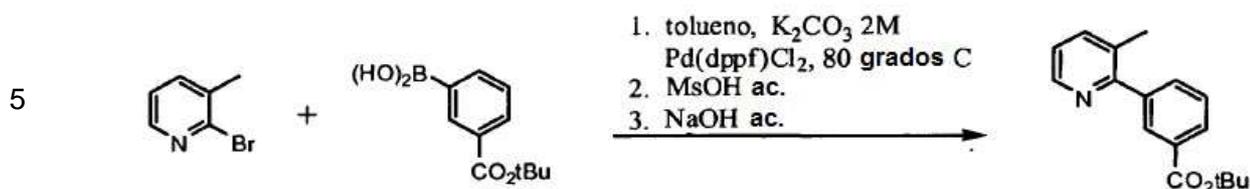


60

Se suspendió ácido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico (1,2 eq) en tolueno (2,5 vol) y la mezcla se calentó a 60°C. Se añadió SOCl₂ (1,4 eq) mediante un embudo de adición. El tolueno y el SOCl₂ se separaron por destilación de la mezcla de reacción después de 30 minutos. Se añadió tolueno adicional (2,5 vol) y la mezcla resultante se destiló de nuevo, dejando el producto cloruro de ácido como un aceite, que se utilizó sin purificación adicional.

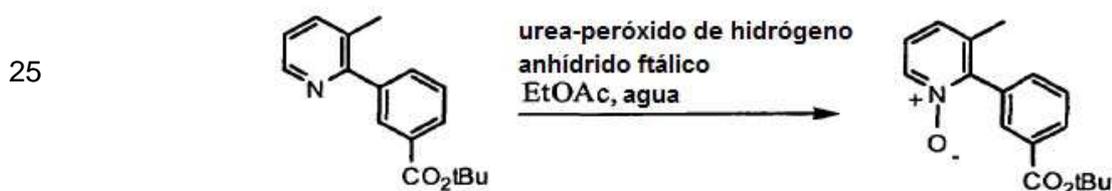
Preparación de 3-(3-metilpiridin-2-il)benzoato de *terc*-butilo.

65



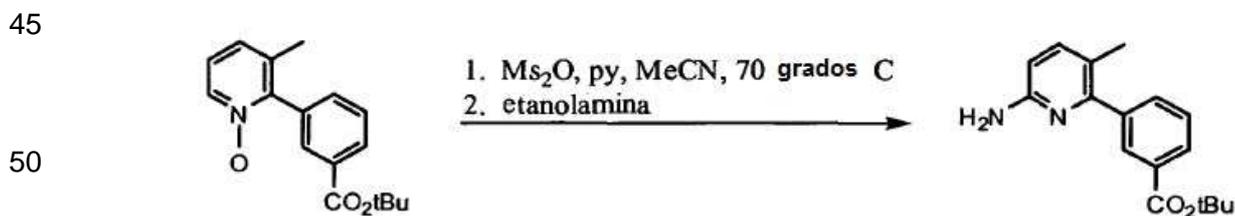
10 Se disolvió 2-bromo-3-metilpiridina (1,0 eq) en tolueno (12 vol). Se añadió K_2CO_3 (4,8 eq), seguido de agua (3,5 vol). La mezcla resultante se calentó a $65^\circ C$ en corriente de N_2 durante 1 hora. A continuación se añadieron ácido 3-(*t*-butoxicarbonil)fenilborónico (1,05 eq) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,015 eq) y se calentó la mezcla a $80^\circ C$. Después de 2 horas, se quitó el calor, se añadió agua (3,5 vol), y se dejó que las capas se separasen. A continuación, la fase orgánica se lavó con agua (3,5 vol) y se extrajo con ácido metanosulfónico acuoso al 10% (2 eq de MsOH, 7,7 vol). La fase acuosa se hizo básica con solución acuosa de NaOH al 50% (2 eq) y se extrajo con EtOAc (8 vol). La capa orgánica se concentró para proporcionar el 3-(3-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo bruto (82%), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

20 **Preparación de 2-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-3-metilpiridina-1-óxido.**



30 Se disolvió 3-(3-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo (1,0 eq) en EtOAc (6 vol). Se añadió agua (0,3 vol), seguido de urea-peróxido de hidrógeno (3 eq). A continuación, se añadió en porciones a la mezcla anhídrido ftálico (3 eq) como un sólido a una velocidad que mantenía la temperatura en el reactor por debajo de $45^\circ C$. Una vez finalizada la adición del anhídrido ftálico, la mezcla se calentó a $45^\circ C$. Después de agitar durante 4 horas más, se quitó el calor. Se añadió solución acuosa de Na_2SO_3 al 10% p/p (1,5 eq) mediante un embudo de adición. Una vez finalizada la adición de Na_2SO_3 , la mezcla se agitó durante 30 min más y se separaron las capas. La capa orgánica se agitó y se añadió solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% p/p (2 eq). Después de agitar durante 30 minutos, se dejó que las capas se separasen. La fase orgánica se lavó con NaCl ac. al 13% p/v. A continuación, la fase orgánica se filtró y se concentró para proporcionar 2-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-3-metilpiridina-1-óxido bruto (95%), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

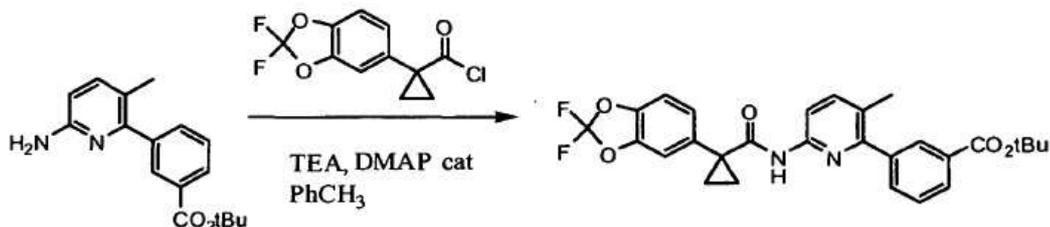
40 **Preparación de 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo.**



50 Se calentó a $70^\circ C$ una solución de 2-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-3-metilpiridina-1-óxido (1 eq) y piridina (4 eq) en acetonitrilo (8 vol). Se añadió una solución de anhídrido metanosulfónico (1,5 eq) en MeCN (2 vol) durante 50 min mediante un embudo de adición manteniendo la temperatura por debajo de $75^\circ C$. La mezcla se agitó durante 0,5 horas más después de la adición completa. A continuación, se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se añadió etanolamina (10 eq) mediante un embudo de adición. Después de agitar durante 2 horas, se añadió agua (6 vol) y la mezcla se enfrió a $10^\circ C$. Después de agitar durante 3 horas, el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua (3 vol), 2:1 de acetonitrilo/agua (3 vol), y acetonitrilo (2 x 1,5 vol). El sólido se secó hasta peso constante (< 1% de diferencia) en una estufa de vacío a $50^\circ C$ con un ligero flujo de N_2 para proporcionar 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo como un sólido de color rojo-amarillo (rendimiento del 53%).

60 **Preparación de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-*t*-butilbenzoato.**

5



10

15

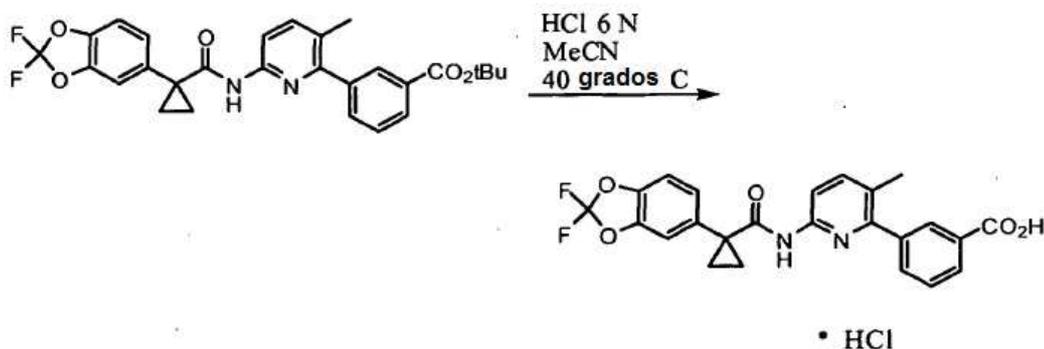
20

El cloruro de ácido bruto descrito anteriormente se disolvió en tolueno (2,5 vol basado en el cloruro de ácido) y se añadió mediante un embudo de adición a una mezcla de 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo (1 eq), DMAP (0,02 eq), y trietilamina (3,0 eq) en tolueno (4 vol basado en el 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo). Después de 2 horas, se añadió agua (4 vol basado en el 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 30 minutos, se separaron las capas. A continuación, la fase orgánica se filtró y se concentró para proporcionar un aceite espeso de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-*t*-butilbenzoato (rendimiento bruto cuantitativo). Se añadió acetonitrilo (3 vol basado en el producto bruto) y se destiló hasta que se produjo la cristalización. Se añadió agua (2 vol basado en el producto bruto) y la mezcla se agitó durante 2 h. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con 1:1 (en volumen) de acetonitrilo/agua (2 x 1 volúmenes basado en el producto bruto), y se secó parcialmente en el filtro a vacío. El sólido se secó hasta peso constante (< 1% de diferencia) en una estufa de vacío a 60°C con un ligero flujo de N₂ para proporcionar 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-*t*-butilbenzoato como un sólido marrón.

25

Preparación de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico • sal de HCl.

30



35

40

45

50

A una suspensión de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-*t*-butilbenzoato (1,0 eq) en MeCN (3,0 vol) se añadió agua (0,83 vol), seguido de solución acuosa concentrada de HCl (0,83 vol). La mezcla se calentó a 45°C ± 5°C. Después de agitar durante 24 a 48 h, se dio por terminada la reacción, y se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (1,33 vol) y se agitó la mezcla. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 x 0,3 vol) y se secó parcialmente en el filtro a vacío. El sólido se secó hasta peso constante (< 1% de diferencia) en una estufa de vacío a 60°C con un ligero flujo de N₂ para proporcionar ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico • HCl como un sólido blanco.

En la Figura 20 se muestra un espectro de ¹H RMN del Compuesto 1 y la Figura 21 representa un espectro de ¹H RMN del Compuesto 1 como una sal de HCl.

La siguiente Tabla 2 enumera los datos de ¹H RMN para el Compuesto I.

55

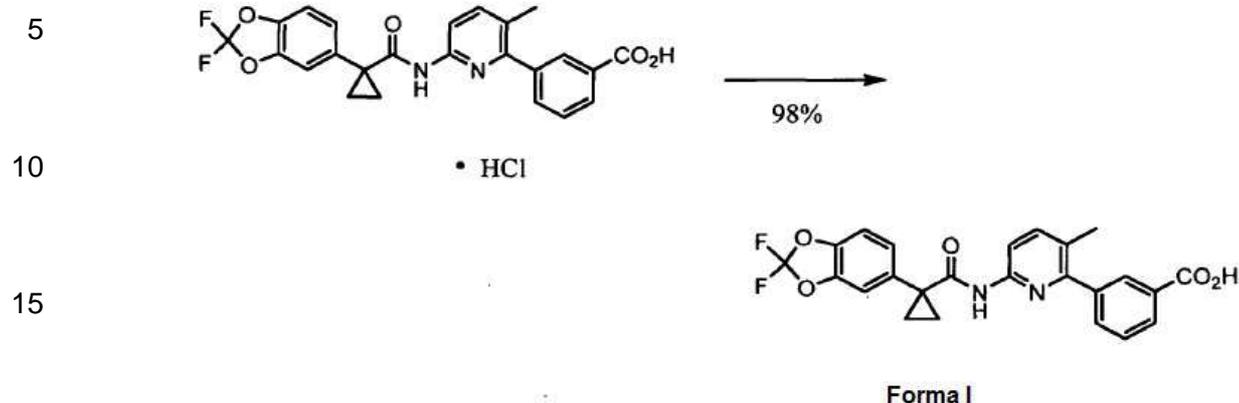
Tabla 2

60

Nº de compuesto	LC/MS M + 1	LC/RT minutos	RMN
1	453,3	1,93	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 9,14 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 3H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,53-1,51 (m, 2H), 1,19-1,17 (m, 2H)

65

Preparación del Compuesto 1 Forma I, Método A.



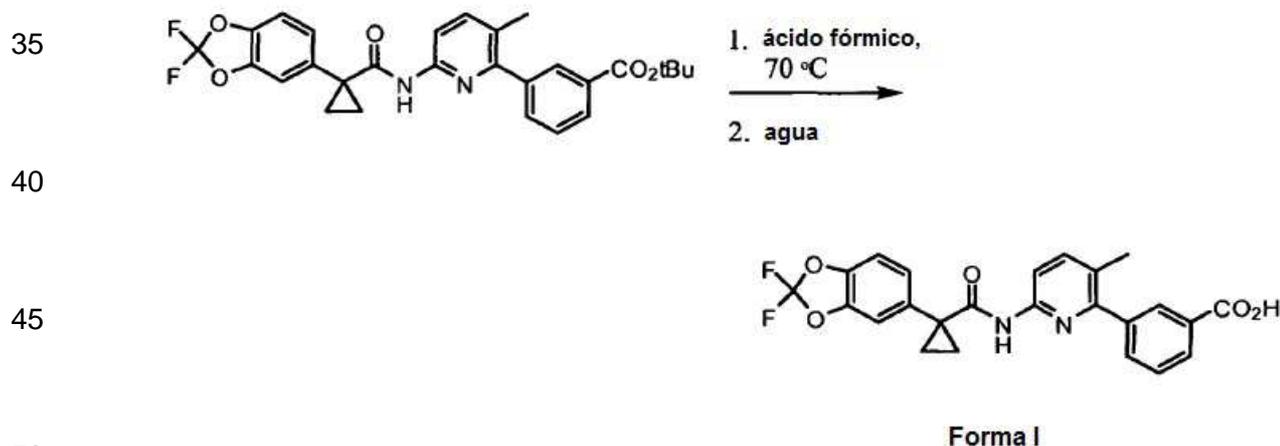
20

Una suspensión de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico · HCl (1 eq) en agua (10 vol) se agitó a temperatura ambiente. Se tomó una muestra después de agitar durante 24 h. La muestra se filtró y el sólido se lavó con agua (2 veces). La muestra sólida se sometió a análisis DSC. Cuando el análisis DSC indicó la conversión completa a la Forma I, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 x 1,0 vol), y se secó parcialmente en un filtro a vacío. A continuación, el sólido se secó hasta peso constante (< 1% de diferencia) en una estufa de vacío a 60°C con un ligero flujo de N₂ para proporcionar el Compuesto 1 Forma I como un sólido blanquecino (rendimiento del 98%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 9,14 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 3H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,53-1,51 (m, 2H), 1,19-1,17 (m, 2H).

25

30

Preparación del Compuesto 1 Forma I, Método B.



Se calentó una solución de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-t-butilbenzoato (1,0 eq) en ácido fórmico (3,0 vol) con agitación a 70°C ± 10°C, durante 8 h. La reacción se dio por terminada cuando no quedaba más de un 1,0% del AUC mediante métodos cromatográficos de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-t-butilbenzoato. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La solución se añadió a agua (6 vol), se calentó a 50°C, y la mezcla se agitó. A continuación, se calentó la mezcla a 70°C ± 10°C hasta que el nivel de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-t-butilbenzoato no era superior a un 0,8% (AUC). El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 x 3 vol) y se secó parcialmente en el filtro a vacío. El sólido se secó hasta peso constante (< 1% de diferencia) en una estufa de vacío a 60°C con un ligero flujo de N₂ para proporcionar el Compuesto 1 Forma I como un sólido blanquecino.

55

60

En la Figura 22 se muestra la traza de DSC del Compuesto 1 Forma I. La fusión para el Compuesto 1 Forma I se produce a aproximadamente 204°C.

65

Se calculó un patrón de difracción de rayos X a partir de una estructura monocristalina del Compuesto 1 Forma I y se muestra en la Figura 1. La Tabla 3 enumera los picos calculados para la Figura 1.

Tabla 3

Orden del pico	Ángulo 2θ [grados]	Intensidad relativa [%]
11	14,41	48,2
8	14,64	58,8
1	15,23	100,0
2	16,11	94,7
3	17,67	81,9
7	19,32	61,3
4	21,67	76,5
5	23,40	68,7
9	23,99	50,8
6	26,10	67,4
10	28,54	50,1

En la Figura 2 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo real del Compuesto 1 Forma I. La Tabla 4 enumera los picos reales para la Figura 2.

Tabla 4

Orden del pico	Ángulo 2θ [grados]	Intensidad relativa [%]
7	7,83	37,7
3	14,51	74,9
4	14,78	73,5
1	15,39	100,0
2	16,26	75,6
6	16,62	42,6
5	17,81	70,9
9	21,59	36,6
10	23,32	34,8
11	24,93	26,4
8	25,99	36,9

Se obtuvieron cristales incoloros del Compuesto 1 Forma I enfriando una solución concentrada de 1-butanol de 75°C a 10°C a una velocidad de 0,2°C/min. Se seleccionó un cristal con unas dimensiones de 0,50 x 0,08 x 0,03 mm, se limpió con aceite mineral, se montó en un MicroMount y se centró en un sistema Bruker APEX II. Se obtuvieron tres lotes de 40 tramas separadas en el espacio recíproco para proporcionar una matriz de orientación y los parámetros de celda iniciales. Los parámetros de celda finales se obtuvieron y se refinaron basándose en el conjunto completo de datos.

Se obtuvo un conjunto de datos de difracción del espacio recíproco a una resolución de 0,82 Å utilizando etapas de 0,5° utilizando una exposición de 30 s para cada trama. Los datos se recogieron a 100 (2) K. La integración de las intensidades y el refinamiento de los parámetros de celda se efectuaron utilizando el software APEXII. La observación del cristal después de la recogida de datos no mostró signos de descomposición.

En la Figura 23 se muestra una imagen conformacional del Compuesto 1 Forma I basada en el análisis de rayos X de monocristal. El Compuesto 1 Forma I es monoclinico, P_2L/n , con las siguientes dimensiones de la celda unidad: $a = 4,9626(7)$ Å, $b = 12,299(2)$ Å, $c = 33,075(4)$ Å, $\beta = 93,938(9)^\circ$, $V = 2014,0 \text{ \AA}^3$, $Z = 4$. La densidad del Compuesto 1 Forma I calculada a partir de los datos estructurales es de $1,492 \text{ g/cm}^3$.

Preparación del Compuesto 1 Forma II a partir del Compuesto 1 Forma I.

Se suspendió Compuesto 1 Forma I (aproximadamente 30 mg) en 500 µl de un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol, etanol, acetona, 2-propanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de metilo, 2-butanona, formiato de etilo, y 2-metiltetrahidrofurano) durante dos días. A continuación, la suspensión se filtró mediante centrifugación o a vacío y se dejó secar a temperatura ambiente durante la noche para producir el Compuesto 1 Forma II.

En la Figura 15 se muestra la traza de DSC del Compuesto 1 Forma II solvato con acetona, que muestra dos transiciones de fase. El punto de fusión para el Compuesto 1 Forma II solvato con acetona se produce a aproximadamente 188°C y 205°C.

En la Figura 3 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo real del Compuesto 1 Forma II. La Tabla 5 enumera los picos reales para la Figura 3 en orden descendente de intensidad relativa.

Tabla 5

Angulo 2 θ [grados]	Intensidad relativa [%]
21,70	100,0
8,98	65,5
11,04	57,4
18,16	55,9
23,06	55,4
20,63	53,1
22,22	50,2
18,57	49,1
16,66	47,2
19,86	35,0

En la Figura 24 se muestran las representaciones conformacionales del Compuesto 1 Forma II solvato con acetona basadas en el análisis de rayos X de monocristal. La estequiometría entre el Compuesto 1 Forma II y la acetona es de aproximadamente 4,4:1 (4,48:1 calculado a partir de ^1H RMN; 4,38:1 a partir de rayos X). La estructura cristalina revela un empaquetamiento de las moléculas donde hay dos huecos o cavidades por celda unidad, o 1 hueco por molécula receptora. En el solvato con acetona, aproximadamente el 92 por ciento de los huecos están ocupados por moléculas de acetona. El Compuesto 1 Forma II es un grupo espacial $P2_1/n$ monoclinico con las siguientes dimensiones de la celda unidad: $a = 16,5235(10)$ Å, $b = 12,7425(8)$ Å, $c = 20,5512(13)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 103,736(4)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 4203,3(5)$ Å³, $Z = 4$. La densidad del Compuesto 1 en el Compuesto 1 Forma II calculada a partir de los datos estructurales es de $1,430/\text{cm}^3$ a 100 K.

En la Figura 25 se muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido del Compuesto 1 Forma II solvato con acetona. La Tabla 6 proporciona los desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

Tabla 6

Nº de pico	Desplazamientos químicos ^{13}C del Compuesto 1 Forma II, solvato con acetona	
	F1 [ppm]	Intensidad
1	202,8	6,05
2	173,3	62,66
3	171,9	20,53
4	153,5	28,41
5	150,9	21,68
6	150,1	19,49
7	143,2	45,74
8	142,3	42,68
9	140,1	37,16
10	136,6	26,82
11	135,9	30,1
12	134,6	39,39
13	133,2	23,18
14	131,0	60,92
15	128,5	84,58
16	116,0	34,64
17	114,2	23,85
18	112,4	25,3
19	110,9	24,12
20	107,8	18,21
21	32,0	54,41
22	22,2	20,78
23	18,8	100

En la Figura 26 se muestra un espectro de ^{19}F RMN en estado sólido del Compuesto 1 Forma II solvato con acetona. Los picos con un asterisco indican espinómeros ("spinning side bands", SSB). La Tabla 7 proporciona los desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

Tabla 7

Desplazamientos químicos ¹⁹ F del Compuesto 1 Forma II, solvato con acetona		
Nº de pico	F1 [ppm]	Intensidad
1	-41,6	12,5
2	-46,4	6,77
3	-51,4	9,05

Preparación del Compuesto 1 sal de HCl Forma A.

Se obtuvieron cristales incoloros del Compuesto 1 sal de HCl Forma A mediante evaporación lenta a partir de una solución concentrada de la sal de HCl del Compuesto 1 en etanol. Se seleccionó un cristal con unas dimensiones de 0,30 x 1/5 x 0,15 mm, se limpió con aceite mineral, se montó en un MicroMount y se centró en un difractorómetro Bruker APEXII. Se obtuvieron tres lotes de 40 tramas separadas en el espacio recíproco para proporcionar una matriz de orientación y los parámetros de celda iniciales. Los parámetros de celda finales se obtuvieron y se refinaron basándose en el conjunto completo de datos.

La Figura 18 proporciona una imagen conformacional del Compuesto 1 sal de HCl Forma A como un dímero, basada en un análisis del monocristal. En la Figura 27 se muestra un patrón de difracción de rayos X del Compuesto 1 sal de HCl Forma A calculado a partir de la estructura cristalina. La Tabla 8 contiene los picos calculados para la Figura 27 en orden descendente de intensidad relativa.

Tabla 8

2θ [grados]	Intensidad relativa [%]
8,96	100,00
17,51	48,20
18,45	34,60
10,33	32,10
16,01	18,90
11,94	18,40
8,14	16,20
10,10	13,90
16,55	13,30
9,54	10,10
16,55	13,30

Formulaciones farmacéuticas orales ejemplares que comprenden el Compuesto 1

Se preparó un comprimido con los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla 9 para un Comprimido Ejemplar 1A que comprende 100 mg de API, es decir, el Compuesto 1 Forma I. El Comprimido Ejemplar 1A (formulado para contener 100 mg de Compuesto 1) se prepara mediante un proceso de formulación con dispositivo de compactación con rodillos en seco. En la Tabla 9, las calidades/marcas fueron celulosa microcristalina: Avicel PH102; manitol: Pearlitol SD 100; croscarmelosa sódica: Acdisol; y sílice coloidal: Cabosil.

Tabla 9

Mezcla de gránulos por compactación con rodillos	(% p/p)
Compuesto 1 Forma I	30
Celulosa microcristalina	42,3
Manitol	21,2
Croscarmelosa sódica	3
Lauril sulfato sódico	1
Sílice coloidal	0,5
Estearato de magnesio	2
Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 335 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por compactación con rodillos	99,5
Estearato de magnesio	0,5

Se preparó un comprimido con los componentes y las cantidades enumerados en la Tabla 10 para el Comprimido Ejemplar 1B que comprende 100 mg de API, es decir, el Compuesto 1 Forma I. El Comprimido Ejemplar 1B (formulado para contener 100 mg de Compuesto 1 Forma I) se prepara mediante un proceso de formulación de gránulos por alto cizallamiento por vía húmeda. En la Tabla 10, las calidades/marcas fueron las siguientes. Mezcla de gránulos por alto cizallamiento - celulosa microcristalina: Avicel PH101; manitol: Pearlitol C50; croscarmelosa

sódica: Acdisol; polivinilpirrolidona: Kollidon PVP K30; y en la composición del comprimido - croscarmelosa sódica: Acdisol.

Tabla 10

5	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
	Compuesto 1 Forma I	50
	Celulosa microcristalina	30
10	Manitol	13
	Croscarmelosa sódica	2
	Polivinilpirrolidona	4
	Lauril sulfato sódico	1
	Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
15	Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 205 mg)	(% p/p)
	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	97,5
	Croscarmelosa sódica	2,0
	Estearato de magnesio	0,5

20 Se preparó un comprimido con los componentes y las cantidades enumerados en la Tabla 11 para el Comprimido Ejemplar 1C que comprende 100 mg de API, es decir, el Compuesto 1 Forma I cristalino. El Comprimido Ejemplar 1C (formulado para contener 100 mg de Compuesto 1 Forma I cristalino) se prepara mediante un proceso de formulación de gránulos por alto cizallamiento por vía húmeda. En la Tabla 11, las calidades/marcas fueron las siguientes. Mezcla de gránulos por alto cizallamiento - celulosa microcristalina: Avicel PH101; manitol: Pearlitol C50; croscarmelosa sódica: Acdisol; polivinilpirrolidona: Kollidon PVP K30; y en la composición del comprimido - croscarmelosa sódica: Acdisol.

Tabla 11

30	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
	Compuesto 1 Forma I	60
	Celulosa microcristalina	20
	Manitol	13
35	Croscarmelosa sódica	2
	Polivinilpirrolidona	4
	Lauril sulfato sódico	1
	Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
	Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 171 mg)	(% p/p)
40	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	97,5
	Croscarmelosa sódica	2,0
	Estearato de magnesio	0,5

45 Se preparó un comprimido con los componentes y las cantidades enumerados en la Tabla 12 para el Comprimido Ejemplar 1D que comprende 200 mg de API, es decir, el Compuesto 1 Forma I cristalino. El Comprimido Ejemplar 1D (formulado para contener 200 mg de Compuesto 1 Forma I cristalino) se prepara mediante un proceso de formulación de gránulos por alto cizallamiento por vía húmeda. En la Tabla 12, las calidades/marcas fueron las siguientes. Mezcla de gránulos por alto cizallamiento - celulosa microcristalina: Avicel PH101; manitol: Pearlitol C50; croscarmelosa sódica: Acdisol; polivinilpirrolidona: Kollidon PVP K30; y en la composición del comprimido - celulosa microcristalina: Avicel PH200; croscarmelosa sódica: Acdisol; y estearato de magnesio: 5712.

Tabla 12

55	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
	Compuesto 1 Forma I	60
	Celulosa microcristalina	20
	Manitol	13
	Croscarmelosa sódica	2
	Polivinilpirrolidona	4
	Lauril sulfato sódico	1
60	Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
	Composición del comprimido (dosis de 200 mg, imagen de 402 mg)	(% p/p)
65	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	83
	Celulosa microcristalina	14
	Croscarmelosa sódica	2
	Estearato de magnesio	1,0

Se preparó un comprimido con los componentes y las cantidades enumerados en la Tabla 13 para el Comprimido Ejemplar 1E, que comprende 200 mg de API, es decir, el Compuesto 1 Forma I cristalino. El Comprimido Ejemplar 1E (formulado para contener 200 mg de Compuesto 1 Forma I cristalino) se prepara mediante un proceso de formulación de gránulos por alto cizallamiento por vía húmeda. En la Tabla 13, las calidades/marcas fueron las siguientes. Mezcla de gránulos por alto cizallamiento - celulosa microcristalina: Avicel PH101; manitol: Pearlitol C50; croscarmelosa sódica: Acdisol; polivinilpirrolidona: Kollidon PVP K30; y en la composición del núcleo del comprimido - celulosa microcristalina: Avicel PH200; croscarmelosa sódica: Acdisol; y estearato de magnesio: 5712; y en el recubrimiento pelicular - recubrimiento pelicular: Opadry II; cera: carnauba.

Tabla 13

Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	mg
Compuesto 1 Forma I	200
Celulosa microcristalina	66
Manitol	43
Croscarmelosa sódica	7
Polivinilpirrolidona	13
Lauril sulfato sódico	3
Composición del núcleo del comprimido (dosis de 200 mg, imagen de 400 mg)	mg
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	332
Celulosa microcristalina	56
Croscarmelosa sódica	8
Estearato de magnesio	4
Comprimido recubierto con película (dosis de 200 mg, imagen de 412 mg)	mg
Composición del núcleo del comprimido	400
Recubrimiento pelicular	12
Cera	0,04

Se preparó un comprimido con los componentes y las cantidades enumerados en la Tabla 14 para el Comprimido Ejemplar 1F que comprende 200 mg de API, es decir, el Compuesto 1 Forma I cristalino. El Comprimido Ejemplar 1F (formulado para contener 200 mg de Compuesto 1 Forma I cristalino) se prepara mediante un proceso de formulación de gránulos por alto cizallamiento por vía húmeda. En la Tabla 14, las calidades/marcas fueron las siguientes. Mezcla de gránulos por alto cizallamiento - celulosa microcristalina: Avicel PH101; manitol: Pearlitol C50; croscarmelosa sódica: Acdisol; polivinilpirrolidona: Kollidon PVP K30; y en la composición del núcleo del comprimido - celulosa microcristalina: Avicel PH200; croscarmelosa sódica: Acdisol; y estearato de magnesio: 5712; y en el recubrimiento pelicular - recubrimiento pelicular: Opadry II; cera: carnauba.

Tabla 14

Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	mg
Compuesto 1 Forma I	200
Celulosa microcristalina	67
Manitol	45
Croscarmelosa sódica	7
Polivinilpirrolidona	10,4
Lauril sulfato sódico	2,6
Composición del núcleo del comprimido (dosis de 200 mg, imagen de 400 mg)	mg
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	332
Celulosa microcristalina	56
Croscarmelosa sódica	8
Estearato de magnesio	4
Comprimido recubierto con película (dosis de 200 mg, imagen de 412 mg)	mg
Composición del núcleo del comprimido	400
Recubrimiento pelicular	12
Cera	0,04

Se preparó un comprimido con los componentes y las cantidades enumerados en la Tabla 15 para el Comprimido Ejemplar 1G que comprende 100 mg de API, es decir, el Compuesto 1 Forma I cristalino. El Comprimido Ejemplar 1G (formulado para contener 100 mg de Compuesto 1 Forma I cristalino) se prepara mediante un proceso de formulación de gránulos por alto cizallamiento por vía húmeda. En la Tabla 15, las calidades/marcas fueron las siguientes. Mezcla de gránulos por alto cizallamiento - celulosa microcristalina: Avicel PH101; manitol:

Pearlitol C50; croscarmelosa sódica: Acdisol; polivinilpirrolidona: Kollidon PVP K30; y en la composición del comprimido - croscarmelosa sódica: Acdisol.

Tabla 15

Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
Compuesto 1 Forma I	70
Celulosa microcristalina	12
Manitol	11
Croscarmelosa sódica	2
Polivinilpirrolidona	4
Lauril sulfato sódico	1
Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 147 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	97,5
Croscarmelosa sódica	2,0
Estearato de magnesio	0,5

Se preparó un comprimido con los componentes y las cantidades enumerados en la Tabla 16 para el Comprimido Ejemplar 1H, que comprende 100 mg de API, es decir, el Compuesto 1 Forma I o Forma II cristalino. El Comprimido Ejemplar 1H (formulado para contener 100 mg de Compuesto 1 Forma I o Forma II cristalino) se prepara mediante un proceso de formulación de gránulos por alto cizallamiento por vía húmeda. En la Tabla 16, las calidades/marcas fueron las siguientes. Mezcla de gránulos por alto cizallamiento - celulosa microcristalina: Avicel PH101; manitol: Pearlitol C50; croscarmelosa sódica: Acdisol; polivinilpirrolidona: Kollidon PVP K30; y en la composición del núcleo del comprimido - celulosa microcristalina: Avicel PH200; croscarmelosa sódica: Acdisol; y estearato de magnesio: 5712.

Tabla 16

Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
Compuesto 1 Forma I o Forma II	61
Celulosa microcristalina	20,3
Manitol	13,2
Croscarmelosa sódica	2
Polivinilpirrolidona	2,7
Lauril sulfato sódico	0,7
Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 197 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	83
Celulosa microcristalina	14
Croscarmelosa sódica	2
Estearato de magnesio	1

Se preparó un comprimido con los componentes y las cantidades enumerados en la Tabla 17 para el Comprimido Ejemplar 1I que comprende 100 mg de API, es decir, el Compuesto 1 Forma I o Forma II cristalino. El Comprimido Ejemplar 1I (formulado para contener 100 mg de Compuesto 1 Forma I o Forma II cristalino) se prepara mediante un proceso de formulación de gránulos por alto cizallamiento por vía húmeda. En la Tabla 17, las calidades/marcas fueron las siguientes. Mezcla de gránulos por alto cizallamiento - celulosa microcristalina: Avicel PH101; manitol: Pearlitol C50; croscarmelosa sódica: Acdisol; polivinilpirrolidona: Kollidon PVP K30; y en la composición del núcleo del comprimido - celulosa microcristalina: Avicel PH200; croscarmelosa sódica: Acdisol; y estearato de magnesio: 5712.

Tabla 17

Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	mg
Compuesto 1 Forma I o Forma II	100
Celulosa microcristalina	33,3
Manitol	21,7
Croscarmelosa sódica	3,3
Polivinilpirrolidona	4,4
Lauril sulfato sódico	1,1
Composición del núcleo del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 197 mg)	mg
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	163,9
Celulosa microcristalina	27,6
Croscarmelosa sódica	3,9
Estearato de magnesio	2,0

Formación de comprimidos a partir de la composición en gránulos por compactación con rodillos

5 Equipos/Proceso

Equipos

Compactadores de rodillos: Alexanderwerk WP 120, Vector TF-Mini, o Vector TF-Labo.

10

Tamizaje/pesaje

El Compuesto 1 y los excipientes pueden tamizarse antes o después de pesarse. Los tamaños de tamiz apropiados son malla 20, malla 40 o malla 60. El Compuesto 1 puede mezclarse previamente con uno o más de los excipientes para simplificar el tamizaje.

15

Mezcla

El Compuesto 1 y los excipientes pueden añadirse al mezclador en diferente orden. La mezcla puede realizarse en un mezclador Turbula o en un mezclador en uve. Los componentes pueden mezclarse durante 10 minutos sin lubricante seguido de mezcla adicional con lubricante durante 3 minutos.

20

Compactación con rodillos

La mezcla puede compactarse con rodillos en forma de cintas y molerse hasta formar gránulos utilizando un Alexanderwerk WP 120. Los rodillos utilizados pueden ser los rodillos de 25 mm utilizando una presión de compactación de 18 bar a 50 bar, una velocidad de rodillos de 3 rpm a 12 rpm, y una velocidad del alimentador de tornillo de 20 rpm a 80 rpm. Los tamaños de tamiz del molino integrado pueden ser de 2 mm para el tamiz superior y 0,8 mm para el tamiz inferior.

25

30

Mezcla

Los gránulos compactados con rodillos pueden mezclarse con excipientes extragranulares tales como cargas y lubricante utilizando un mezclador en uve. El tiempo de mezcla puede ser de 5 minutos, 3 minutos o 1 minuto.

35

Compresión

La mezcla de compresión se ha comprimido hasta formar comprimidos utilizando un solo puesto Riva MiniPress con herramental de 10 mm. El peso de los comprimidos para una dosis de 100 mg puede ser de aproximadamente 200 mg, 250 mg ó 300 mg.

40

Recubrimiento pelicular

Los comprimidos pueden someterse a recubrimiento pelicular utilizando una paila de recubrimiento, tal como, por ejemplo, una O'Hara Labcoat.

45

Impresión

Los comprimidos recubiertos con película pueden imprimirse con un monograma en una o ambas caras del comprimido con, por ejemplo, una impresora Hartnett Delta.

50

Formación de comprimidos a partir de una composición en gránulos por alto cizallamiento

55 Equipos/proceso

Equipos

Granulador: Procept MiPro con un recipiente de granulación de 250 ml o 1 litro.

60

Tamizaje/pesaje

El Compuesto 1 y los excipientes pueden tamizarse antes o después de pesarse. Los tamaños de tamiz posibles son malla 20, malla 40 o malla 60. El Compuesto 1 puede mezclarse previamente con uno o más de los excipientes para simplificar el tamizaje.

65

Operación de granulación

Líquido de granulación - Se añaden SLS y aglutinante a agua purificada y se mezcla hasta que se disuelva. Una relación adecuada es SLS al 2,5% p/p y PVP K30 al 10,0% p/p en agua.

5 Granulación - Se añaden los excipientes y Compuesto 1 al recipiente de granulación. El orden de adición puede ser Compuesto 1, disgregante, diluyente y carga. Los componentes pueden mezclarse en el recipiente de 250 ml durante 1 minuto a una velocidad del impulsor de 1.000 rpm y una velocidad de las cuchillas de 1.000 rpm. La granulación puede realizarse a una velocidad del impulsor de 2.000 rpm con una velocidad de las cuchillas de 4.000 rpm, mientras se añade el líquido de granulación con una bomba de jeringa entre 1,5 g/min y 4,5 g/min. El tiempo de adición del líquido puede ser de 4 a 12 minutos. Una vez añadido el líquido aglutinante necesario, los gránulos pueden amasarse en húmedo durante aproximadamente de 10 segundos a aproximadamente 1 minuto. Una ventaja destacable del presente proceso de granulación por alto cizallamiento es utilizar un líquido de granulación que comprende un tensioactivo y el aglutinante para mejorar la granulación mediante una mayor humectabilidad. En una forma de realización, el tensioactivo es SLS.

Secado

20 Los gránulos pueden secarse utilizando una estufa de vacío, secador de bandejas, secador bicónico o secador de lecho fluido. Los gránulos se han secado utilizando una estufa de vacío con una purga de nitrógeno.

Mezcla

25 Los gránulos pueden mezclarse con excipientes extragranulares. Los gránulos se han mezclado con diluyente, carga, lubricante y disgregante extragranular. Los gránulos se han mezclado con el mezclador Turbula durante 3 minutos antes del lubricante y 1 minuto con el lubricante. Puede utilizarse un mezclador a mayor escala tal como un mezclador en uve de 4 litros.

Compresión

30 La mezcla de compresión se ha comprimido en forma de comprimidos utilizando un solo puesto Riva MiniPress con herramental de 8 mm ó 10 mm. El peso de los comprimidos de una dosis de 100 mg puede ser de aproximadamente 160 mg, 200 mg ó 250 mg.

Recubrimiento pelicular

35 Los comprimidos pueden someterse a recubrimiento pelicular utilizando una paila de recubrimiento, tal como, por ejemplo, una O'Hara Labcoat.

Impresión

40 Los comprimidos recubiertos con película pueden imprimirse con un monograma en una o ambas caras del comprimido con, por ejemplo, una impresora Hartnett Delta.

Pauta de dosificación

45 En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad mediada por CFTR en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de la composición farmacéutica proporcionada por la invención. En otra forma de realización, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez cada dos semanas. En otra forma de realización, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez a la semana. En otra forma de realización, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez cada tres días. En otra forma de realización, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día. En una forma de realización, cuando la composición farmacéutica es un comprimido según la Tabla 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17, la dosificación es una vez al día.

ENSAYOS**Ensayos para la detección y medición de las propiedades de corrección de $\Delta F508$ -CFTR de los compuestos**

60 Métodos ópticos de potencial de membrana para ensayar las propiedades de modulación de $\Delta F508$ -CFTR de los compuestos.

65 El ensayo óptico de potencial de membrana utilizaba los sensores FRET sensibles a la tensión descritos por González y Tsien (véase González, J.E. y R.Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells", Biophys J 69(4): 1272-80, y González, J.E. y R.Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer", Chem Biol 4(4): 269-77) en combinación con

instrumentos para medir cambios de fluorescencia tales como el lector de sonda de ionización/tensión (VIPR) (véase, González, J.E., K. Oades, *et al.* (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets", *Drug Discov Today* 4(9): 431-439).

5 Estos ensayos sensibles a la tensión se basan en el cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible a la tensión soluble en la membrana, DiSBAC₂(3), y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que se fija a la hoja externa de la membrana plasmática y actúa como donador de FRET. Los cambios en el potencial de membrana (V_m) hacen que el DiSBAC₂(3) cargado negativamente se redistribuya por la membrana plasmática y la cantidad de transferencia de energía de CC2-DMPE cambia en consecuencia. Los cambios en la emisión de fluorescencia se controlaron utilizando un VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos y detector de fluorescencia integrado diseñado para llevar a cabo cribados celulares en placas de microtitulación de 96 ó 384 pocillos.

15 1. Identificación de compuestos de corrección

Para identificar pequeñas moléculas que corrigen el defecto del tráfico asociado con $\Delta F508$ -CFTR, se desarrolló un formato de ensayo de HTS de una sola adición. Las células se incubaron en medio sin suero durante 16 horas a 37°C en presencia o ausencia (control negativo) de compuesto de ensayo. Como control positivo, se incubaron células en placas de 384 pocillos durante 16 hrs a 27°C para "someter a corrección mediante la temperatura" ("temperature-correct") el $\Delta F508$ -CFTR. Las células se aclararon posteriormente 3X con solución de Krebs-Ringer y se cargaron con los colorantes sensibles a la tensión. Para activar el $\Delta F508$ -CFTR, se añadieron a cada pocillo forskolina 10 μM y el potenciador de CFTR, genisteína (20 μM), junto con el medio sin Cl⁻. La adición de medio sin Cl⁻ promovió la salida de Cl⁻ en respuesta a la activación de $\Delta F508$ -CFTR y la resultante despolarización de la membrana se supervisó ópticamente utilizando los colorantes detectores de tensión basados en FRET.

25 2. Identificación de compuestos potenciadores

Para identificar los potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR, se desarrolló un formato de ensayo de HTS de doble adición. Durante la primera adición, se añadió a cada pocillo un medio sin Cl⁻ con o sin compuesto de ensayo. Después de 22 segundos, se realizó una segunda adición de medio sin Cl⁻ que contenía forskolina 2 μM -10 μM para activar el $\Delta F508$ -CFTR. La concentración de Cl⁻ extracelular después de ambas adiciones fue de 28 mM, que promovió la salida de Cl⁻ en respuesta a la activación de $\Delta F508$ -CFTR y la resultante despolarización de la membrana se supervisó ópticamente utilizando los colorantes detectores de tensión basados en FRET.

35 3. Soluciones

Solución de baño n° 1: (en mM) NaCl 160, KCl 4,5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH.

Solución de baño sin cloro: las sales de cloruro en la solución de baño n° 1 se sustituyen con sales de gluconato.

CC2-DMPE: preparado como una solución madre 10 mM en DMSO y almacenado a -20°C. DiSBAC₂(3): preparado como una solución madre 10 mM en DMSO y almacenado a -20°C.

45 4. Cultivo celular

Se utilizan fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan de manera estable $\Delta F508$ -CFTR para las mediciones ópticas del potencial de membrana. Las células se mantienen a 37°C en CO₂ al 5% y un 90% de humedad en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, y HEPES 25 mM en frascos de cultivo de 175 cm². Para todos los ensayos ópticos, las células se sembraron a 30.000/pocillo en placas de 384 pocillos recubiertas con matrigel y se cultivaron durante 2 hrs a 37°C antes de cultivarse a 27°C durante 24 hrs para el ensayo del potenciador. Para los ensayos de corrección, las células se cultivan a 27°C ó 37°C con y sin los compuestos durante 16-24 horas.

55 Ensayos electrofisiológicos para ensayar las propiedades de modulación de $\Delta F508$ -CFTR de los compuestos

1. Ensayo en cámara de Ussing

Los experimentos en cámara de Ussing se realizaron en células epiteliales polarizadas que expresaban $\Delta F508$ -CFTR para caracterizar adicionalmente los moduladores de $\Delta F508$ -CFTR identificados en los ensayos ópticos. Las células epiteliales FRT ^{$\Delta F508$ -CFTR} cultivadas en insertos de cultivo celular Costar Snapwell se montaron en una cámara de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), y las monocapas se cortocircuitaron continuamente utilizando un sistema de fijación de voltaje (Departamento de Bioingeniería, Universidad de Iowa, IA, y, Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA). La resistencia transepitelial se midió aplicando un pulso de 2 mV. En estas condiciones, los epitelios FRT presentaron resistencias de 4 K Ω /cm² o más. Las soluciones se mantuvieron a 27°C y se hicieron burbujear con aire. La resistencia a los fluidos y el potencial de compensación del electrodo se corrigieron utilizando un inserto sin células. En estas condiciones, la corriente refleja el flujo de Cl⁻ a través de

$\Delta F508$ -CFTR expresado en la membrana apical. La I_{SC} se obtuvo digitalmente utilizando una interfaz MP100A-CE y el software AcqKnowledge (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Bárbara, CA).

2. Identificación de los compuestos de corrección

El protocolo típico utilizaba un gradiente de concentración de Cl^- de la membrana de basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se utilizó solución de Ringer normal en la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical se sustituyó por gluconato sódico equimolar (titulado a pH 7,4 con NaOH) para dar un gran gradiente de concentración de Cl^- a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron con monocapas intactas. Para activar completamente el $\Delta F508$ -CFTR, se aplicaron forskolina (10 μM) y el inhibidor de PDE, IBMX (100 μM), seguido de la adición del potenciador de CFTR, genisteína (50 μM).

Como se observa en otros tipos de células, la incubación a bajas temperaturas de células FRT que expresan de forma estable $\Delta F508$ -CFTR aumenta la densidad funcional de CFTR en la membrana plasmática. Para determinar la actividad de los compuestos de corrección, las células se incubaron con 10 μM del compuesto de ensayo durante 24 horas a 37°C y posteriormente se lavaron 3X antes del registro. La I_{SC} mediada por AMPc y por genisteína en las células tratadas con el compuesto se normalizó a los controles de 27°C y 37°C y se expresó como porcentaje de actividad. La preincubación de las células con el compuesto de corrección aumentó significativamente la I_{SC} mediada por AMPc y por genisteína en comparación con los controles de 37°C.

3. Identificación del compuesto potenciador

El protocolo típico utilizaba un gradiente de concentración de Cl^- de la membrana de basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se utilizó solución de Ringer normal en la membrana basolateral y se permeabilizó con nistatina (360 $\mu g/ml$), mientras que el NaCl apical se sustituyó por gluconato sódico equimolar (titulado a pH 7,4 con NaOH) para dar un gran gradiente de concentración de Cl^- a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron 30 min después de la permeabilización con nistatina. La forskolina (10 μM) y todos los compuestos de ensayo se añadieron a ambos lados de los insertos de cultivo celular. Se comparó la eficacia de los supuestos potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR con la del potenciador conocido, genisteína.

4. Soluciones

Solución basolateral (en mM): NaCl (135), $CaCl_2$ (1,2), $MgCl_2$ (1,2), K_2HPO_4 (2,4), KH_2PO_4 (0,6), ácido N-2-hidroxiethylpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) (10) y dextrosa (10). La solución se tituló a pH 7,4 con NaOH.

Solución apical (en mM): Igual que la solución basolateral con NaCl reemplazado con Na Gluconato (135).

5. Cultivo celular

Se utilizaron células epiteliales de ratas Fisher (FRT) que expresan $\Delta F508$ -CFTR ($FRT^{\Delta F508-CFTR}$) para los experimentos en cámara de Ussing para los supuestos moduladores de $\Delta F508$ -CFTR identificados a partir de los ensayos ópticos de los inventores. Las células se cultivaron en insertos de cultivo celular Costar Snapwell y se cultivaron durante cinco días a 37°C y CO_2 al 5% en medio de Ham F-12 modificado por Coon complementado con suero de ternera fetal al 5%, 100 U/ml de penicilina y 100 $\mu g/ml$ estreptomina. Antes de utilizarse para caracterizar la actividad potenciadora de los compuestos, las células se incubaron a 27°C durante 16-48 horas para someter a corrección el $\Delta F508$ -CFTR. Para determinar la actividad de los compuestos de corrección, las células se incubaron a 27°C ó 37°C con y sin los compuestos durante 24 horas.

6. Registros de célula entera ("Whole-cell recording")

Se supervisó la corriente macroscópica de $\Delta F508$ -CFTR ($I_{\Delta F508}$) en células NIH3T3 sometidas a corrección mediante la temperatura y mediante un compuesto de ensayo que expresan de manera estable $\Delta F508$ -CFTR mediante el registro de célula entera en su configuración "parche perforado" ("perforated-patch"). En resumen, los registros de fijación de voltaje de $I_{\Delta F508}$ se realizaron a temperatura ambiente utilizando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Todos los registros se obtuvieron a una frecuencia de muestreo de 10 kHz y se sometieron a filtración pasa baja a 1 kHz. Las pipetas tenían una resistencia de 5 M Ω -6 M Ω cuando se llenaron con la solución intracelular. En estas condiciones de registro, el potencial de inversión calculado para el Cl^- (E_{CL}) a temperatura ambiente fue de -28 mV. Todos los registros tuvieron una resistencia del sello > 20 G Ω y una resistencia en serie < 15 M Ω . La generación de pulsos, la adquisición de datos y el análisis se realizaron utilizando un PC dotado de una interfaz A/D Digidata 1320 junto con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). El baño contenía < 250 μl de solución salina y se sometía a perfusión continuamente a una velocidad de 2 ml/min utilizando un sistema de perfusión por gravedad,

7. Identificación de los compuestos de corrección

Para determinar la actividad de los compuestos de corrección para aumentar la densidad del $\Delta F508$ -CFTR funcional en la membrana plasmática, se utilizaron las técnicas de pinzamiento zonal en su configuración "parche

perforado" descritas anteriormente para medir la densidad de corriente después de un tratamiento de 24 horas con los compuestos de corrección. Para activar completamente el $\Delta F508$ -CFTR, se añadieron a las células forskolina 10 μM y genisteína 20 μM . En las condiciones de registro de los inventores, la densidad de corriente después de una incubación de 24 horas a 27°C fue superior a la observada después de una incubación de 24 horas a 37°C. Estos resultados son coherentes con los efectos conocidos de incubación a baja temperatura sobre la densidad de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana plasmática. Para determinar los efectos de los compuestos de corrección sobre la densidad de corriente de CFTR, las células se incubaron con 10 μM del compuesto de ensayo durante 24 horas a 37°C y la densidad de corriente se comparó con los controles de 27°C y 37°C (% de actividad). Antes del registro, las células se lavaron 3X con medio de registro extracelular para eliminar cualquier compuesto de ensayo restante. La preincubación con 10 μM de los compuestos de corrección aumentó significativamente la corriente dependiente AMPc y de genisteína en comparación con los controles de 37°C.

8. Identificación de compuestos potenciadores

También se investigó la capacidad de los potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR para aumentar la corriente macroscópica de Cl^- de $\Delta F508$ -CFTR ($I_{\Delta F508}$) en células NIH3T3 que expresan de forma estable $\Delta F508$ -CFTR utilizando técnicas de pinzamiento zonal en su configuración "parche perforado". Los potenciadores identificados a partir de los ensayos ópticos provocaban un aumento dependiente de la dosis en $I_{\Delta F508}$ con una potencia y eficacia similares observadas en los ensayos ópticos. En todas las células examinadas, el potencial de inversión antes y durante la aplicación del potenciador fue de aproximadamente un -30 mV, que es el E_{CL} calculado (-28 mV).

9. Soluciones

Solución intracelular (en mM): Cs-aspartato (90), CsCl (50), MgCl_2 (1), HEPES (10), y 240 $\mu\text{g/ml}$ de anfotericina-B (el pH se ajustó a 7,35 con CsOH).

Solución extracelular (en mM): N-metil-D-glucamina (NMDG)-Cl (150), MgCl_2 (2), CaCl_2 (2), HEPES (10) (pH ajustado a 7,35 con HCl).

10. Cultivo celular

Se utilizan fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan de manera estable $\Delta F508$ -CFTR para los registros de célula entera. Las células se mantienen a 37°C en CO_2 al 5% y 90% de humedad en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, y HEPES 25 mM en frascos de cultivo de 175 cm^2 . Para los registros de célula entera, se sembraron 2.500-5.000 células en cubreobjetos de vidrio recubiertos con poli-L-lisina y se cultivaron durante 24-48 horas a 27°C antes de utilizarse para ensayar la actividad de los potenciadores; y se incubaron con o sin el compuesto de corrección a 37°C para medir la actividad de los correctores.

11. Registros de canal único

Las actividades de canal único del $\Delta F508$ -CFTR sometido a corrección mediante la temperatura que se expresaba de forma estable en las células NIH3T3 y las actividades de los compuestos potenciadores se observaron utilizando el pinzamiento zonal en su variante "membrana escindida interior-fuera" ("excised inside-out membrane"). En resumen, los registros de fijación de voltaje de la actividad de canal único se realizaron a temperatura ambiente con un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Todos los registros se obtuvieron a una frecuencia de muestreo de 10 kHz y se sometieron a filtración pasa baja a 400 Hz. Las pipetas de patch-clamp se fabricaron a partir de vidrio Corning Kovar Sealing nº 7052 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) y tenían una resistencia de 5 M Ω -8 M Ω cuando se llenaron con la solución extracelular. El $\Delta F508$ -CFTR se activó después de la escisión, añadiendo Mg-ATP 1 mM y 75 nM de la proteína quinasa dependiente de AMPc, subunidad catalítica (PKA; Promega Corp. Madison, WI). Una vez estabilizada la actividad del canal, el parche se sometió a perfusión utilizando un sistema de microperfusión por gravedad. La entrada se colocó adyacente al parche, dando como resultado el intercambio completo de solución en el plazo de 1-2 segundos. Para mantener la actividad de $\Delta F508$ -CFTR durante la rápida perfusión, se añadió a la solución de baño el inhibidor de la fosfatasa no específica F (NaF 10 mM). En estas condiciones de registro, la actividad del canal permaneció constante durante todo el pinzamiento zonal (hasta 60 minutos). Las corrientes producidas por la carga positiva que se desplazaba de las soluciones intracelulares a las extracelulares (desplazándose los aniones en la dirección opuesta) se muestran como corrientes positivas. El potencial de la pipeta (V_p) se mantuvo a 80 mV.

La actividad del canal se analizó a partir de los parches de membrana que contenían ≤ 2 canales activos. El número máximo de aberturas simultáneas determinó el número de canales activos a lo largo de un experimento. Para determinar la amplitud de corriente de canal único, los datos registrados a partir de 120 segundos de actividad de $\Delta F508$ -CFTR se filtraron "off-line" a 100 Hz y, a continuación, se utilizaron para construir los histogramas de amplitud de todos los puntos que se ajustaron con funciones multigaussianas utilizando el software Bio-Patch Analysis (Bio-Logic Comp. Francia). La probabilidad de apertura (P_o) y la corriente microscópica total se determinaron a partir de 120 segundos de la actividad del canal. La P_o se determinó utilizando el software Bio-Patch

o a partir de la relación $P_o = I/i(N)$, donde I = corriente media, i = amplitud de corriente de canal único, y N = número de canales activos en el parche.

5 12. Soluciones

Solución extracelular (en mM): NMDG (150), ácido aspártico (150), $CaCl_2$ (5), $MgCl_2$ (2), y HEPES (10) (pH ajustado a 7,35 con base Tris).

Solución intracelular (en mM): NMDG-Cl (150), $MgCl_2$ (2), EGTA (5), TES (10), y base Tris (14) (pH ajustado a 7,35 con HCl).

10 13. Cultivo celular

15 Se utilizan fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan de manera estable $\Delta F508$ -CFTR para el pinzamiento zonal en su configuración "membrana escindida" ("excised-membrane"). Las células se mantienen a 37°C en CO_2 al 5% y 90% de humedad en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, y HEPES 25 mM en frascos de cultivo de 175 cm^2 . Para los registros de canal único, se sembraron 2.500-5.000 células en cubreobjetos de vidrio recubiertos con poli-L-lisina y se cultivaron durante 24-48 horas a 27°C antes de utilizarse.

20 Mediante los procedimientos descritos anteriormente, se ha medido la actividad, es decir, la CE_{50} , del Compuesto 1 y se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18

25

Intervalos CI_{50}/CE_{50} : +++ ≤ 20 < ++ ≤ 50 < +		
Intervalos del porcentaje de actividad: + $\leq 25,0$ < ++ $\leq 100,0$ < +++		
Nº de compuesto	CE_{50} categorizada	Eficacia máxima categorizada
1	+++	+++

30 1. Un comprimido de administración oral que comprende:

- 35 a. Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. una carga;
- 40 c. un diluyente;
- d. un disgregante;
- e. un tensioactivo;
- f. un lubricante; y
- 45 g. al menos uno de entre un aglutinante y un deslizante.

2. El comprimido según la cláusula 1, en el que el Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A se encuentra presente en el comprimido en una cantidad que va de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg.

50 3. El comprimido según la cláusula 1 ó 2, en el que la cantidad de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A en el comprimido varía de aproximadamente un 15% en peso a aproximadamente un 75% en peso, por peso del comprimido.

4. El comprimido según la cláusula 3, en el que la cantidad de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A en el comprimido varía de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 45% en peso, por peso del comprimido.

55 5. El comprimido según la cláusula 4, en el que la cantidad de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A en el comprimido varía de aproximadamente un 40% en peso a aproximadamente un 60% en peso, por peso del comprimido.

60 6. El comprimido según cualquiera de las cláusulas 1 a 5, en el que la carga está seleccionada de entre celulosa, celulosa modificada, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, acetato de celulosa, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico, sacarosa, lactosa, almidón de maíz, almidón de patata, o cualquier combinación de los mismos.

65 7. El comprimido según la cláusula 6, en el que la carga es celulosa microcristalina (MCC) y se encuentra presente en el comprimido en una cantidad que va de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 50% en peso, por peso del comprimido.

8. El comprimido según cualquiera de las cláusulas 1 a 7, en el que el diluyente está seleccionado de entre lactosa, manitol, sorbitol, celulosa, fosfato cálcico, almidón, azúcar o cualquier combinación de los mismos.
9. El comprimido según la cláusula 8, en el que el diluyente es manitol y se encuentra presente en el comprimido en una cantidad que va de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 30% en peso, por peso del comprimido.
10. El comprimido según cualquiera de las cláusulas 1 a 9, en el que el disgregante está seleccionado de entre agar-agar, alginatos, carbonato cálcico, carboximetilcelulosa, celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, arcillas, croscarmelosa sódica, crospovidona, gomas, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, polacrilina potásica, alginato sódico, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, o cualquier combinación de los mismos.
11. El comprimido según la cláusula 10, en el que el disgregante es croscarmelosa sódica y se encuentra presente en el comprimido a una concentración de un 5% en peso o menos, por peso del comprimido.
12. El comprimido según cualquiera de las cláusulas 1 a 11, en el que el tensioactivo está seleccionado de entre lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico, monooleato de polioxietilensorbitán 20, o cualquier combinación de los mismos.
13. El comprimido según la cláusula 12, en el que el tensioactivo es lauril sulfato sódico y tiene una concentración de aproximadamente un 5% en peso o menos, por peso del comprimido.
14. El comprimido según cualquiera de las cláusulas 1 a 13, en el que el deslizante está seleccionado de entre dióxido de silicio coloidal, talco, almidón de maíz, o una combinación de los mismos.
15. El comprimido según la cláusula 14, en el que el deslizante es dióxido de silicio coloidal y tiene una concentración de un 5% en peso o menos, por peso del comprimido.
16. El comprimido según cualquiera de las cláusulas 1 a 15, en el que el aglutinante está seleccionado de entre polivinilpirrolidona, fosfato cálcico dibásico, sacarosa, almidón de maíz, celulosa modificada, o cualquier combinación de los mismos.
17. El comprimido según la cláusula 16, en el que el aglutinante es polivinilpirrolidona y tiene una concentración inferior a un 10% en peso, por peso del comprimido.
18. El comprimido según cualquiera de las cláusulas 1 a 17, en el que el lubricante está seleccionado de entre estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico, estearato de aluminio, leucina, behenato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado o cualquier combinación de los mismos.
19. El comprimido según la cláusula 18, en el que el lubricante es estearato de magnesio y tiene una concentración inferior a un 5% en peso, por peso del comprimido.
20. El comprimido según cualquiera de las cláusulas 1 a 19, en el que el comprimido comprende adicionalmente un colorante.
21. Una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de gránulos, comprendiendo la composición:
- Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A en una cantidad que va de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 80% en peso, por peso de la composición;
 - una carga en una cantidad que va de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 50% en peso, por peso de la composición;
 - un disgregante en una cantidad que va de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 5% en peso, por peso de la composición;
 - un tensioactivo en una cantidad que va de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,3% en peso, por peso de la composición;
 - un diluyente en una cantidad que va de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 30% en peso, por peso de la composición;
 - un lubricante en una cantidad que va de aproximadamente un 0,3% en peso a aproximadamente un 5% en peso, por peso de la composición; y
 - al menos uno de entre un aglutinante en una cantidad de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 45% en peso, por peso de la composición o un deslizante en una cantidad que va de aproximadamente un 0,05% en peso a aproximadamente un 2% en peso, por peso de la composición.
22. Un comprimido que comprende:
- Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A en una cantidad que va de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg;
 - una carga;
 - un diluyente;
 - un disgregante;
 - un tensioactivo;

- f. un lubricante; y
g. al menos uno de entre un aglutinante y un deslizante.

23. Un comprimido de la siguiente formulación:

5

Mezcla de gránulos por compactación con rodillos	(% p/p)
Compuesto 1 Forma I	30
Celulosa microcristalina	42,3
Manitol	21,2
Croscarmelosa sódica	3
Lauril sulfato sódico	1
Sílice coloidal	0,5
Estearato de magnesio	2

10

15

Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 335 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por compactación con rodillos	99,5
Estearato de magnesio	0,5

20

24. Un comprimido de la siguiente formulación:

25

Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
Compuesto 1 Forma I	50
Celulosa microcristalina	30
Manitol	13
Croscarmelosa sódica	2
Polivinilpirrolidona	4
Lauril sulfato sódico	1
Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 205 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	97,5
Croscarmelosa sódica	2,0
Estearato de magnesio	0,5

30

35

25. Un comprimido de la siguiente formulación:

40

Compuesto 1 Forma I	60
Celulosa microcristalina	20
Manitol	13
Croscarmelosa sódica	2
Polivinilpirrolidona	4
Lauril sulfato sódico	1
Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 171 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	97,5
Croscarmelosa sódica	2,0
Estearato de magnesio	0,5

45

50

26. Un comprimido de la siguiente formulación:

55

60

65

5

10

15

Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
Compuesto 1 Forma I	60
Celulosa microcristalina	20
Manitol	13
Croscarmelosa sódica	2
Polivinilpirrolidona	4
Lauril sulfato sódico	1
Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
Composición del comprimido (dosis de 200 mg, imagen de 402 mg)	(% p/p)
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	83
Celulosa microcristalina	14
Croscarmelosa sódica	2
Estearato de magnesio	1,0

27. Un comprimido de la siguiente formulación:

20

25

Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	mg
Compuesto 1 Forma I	200
Celulosa microcristalina	66
Manitol	43
Croscarmelosa sódica	7

30

35

Polivinilpirrolidona	13
Lauril sulfato sódico	3
Composición del núcleo del comprimido (dosis de 200 mg, imagen de 400 mg)	mg
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	332
Celulosa microcristalina	56
Croscarmelosa sódica	8
Estearato de magnesio	4
Comprimido recubierto con película (dosis de 200 mg, imagen de 412 mg)	mg
Composición del núcleo del comprimido	400
Recubrimiento pelicular	12
Cera	0,04

40

28. Un comprimido de la siguiente formulación:

45

50

55

Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	mg
Compuesto 1 Forma I	200
Celulosa microcristalina	67
Manitol	45
Croscarmelosa sódica	7
Polivinilpirrolidona	10,4
Lauril sulfato sódico	2,6
Composición del núcleo del comprimido (dosis de 200 mg, imagen de 400 mg)	mg
Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	332
Celulosa microcristalina	56
Croscarmelosa sódica	8
Estearato de magnesio	4
Comprimido recubierto con película (dosis de 200 mg, imagen de 412 mg)	mg
Composición del núcleo del comprimido	400
Recubrimiento pelicular	12
Cera	0,04

60

29. Un comprimido de la siguiente formulación:

65

	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
	Compuesto 1 Forma I	70
5	Celulosa microcristalina	12
	Manitol	11
	Croscarmelosa sódica	2
	Polivinilpirrolidona	4
	Lauril sulfato sódico	1
	Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
10	Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 147 mg)	(% p/p)
	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	97,5
	Croscarmelosa sódica	2,0
	Estearato de magnesio	0,5

15 30. Un comprimido de la siguiente formulación:

	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
	Compuesto 1 Forma I o Forma II	61
20	Celulosa microcristalina	20,3
	Manitol	13,2
	Croscarmelosa sódica	2
	Polivinilpirrolidona	2,7
	Lauril sulfato sódico	0,7
25	Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 197 mg)	(% p/p)
	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	83
	Celulosa microcristalina	14
	Croscarmelosa sódica	2
	Estearato de magnesio	1

30 31. Un comprimido de la siguiente formulación:

	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	mg
35	Compuesto 1 Forma I o Forma II	100
	Celulosa microcristalina	33,3
	Manitol	21,7
	Croscarmelosa sódica	3,3
	Polivinilpirrolidona	4,4
40	Lauril sulfato sódico	1,1
	Composición del núcleo del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 197 mg)	mg
	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	163,9
	Celulosa microcristalina	27,6
45	Croscarmelosa sódica	3,9
	Estearato de magnesio	2,0

32. Una composición farmacéutica adecuada para la administración oral que comprende:

- 50 a. Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A en una cantidad que va de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 80% en peso, por peso de la composición;
- 55 b. una carga que comprende celulosa microcristalina en una cantidad que va de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 50% en peso, por peso de la composición;
- c. un disgregante que comprende croscarmelosa sódica en una cantidad que va de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 5% en peso, por peso de la composición;
- 60 d. un tensioactivo que comprende lauril sulfato sódico en una cantidad que va de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,3% en peso, por peso de la composición;
- 65 e. un diluyente que comprende manitol en una cantidad que va de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 30% en peso, por peso de la composición;

- f. un lubricante que comprende estearato de magnesio en una cantidad que va de aproximadamente un 0,3% en peso a aproximadamente un 5% en peso, por peso de la composición; y
- 5 g. al menos uno de entre: un aglutinante que comprende polivinilpirrolidona en una cantidad que va de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 5% en peso, por peso de la composición y un deslizante que comprende sílice coloidal en una cantidad que va de aproximadamente un 0,05% en peso a aproximadamente un 2% en peso, por peso de la composición.
- 10 33. La composición farmacéutica según la cláusula 32, que comprende adicionalmente aproximadamente un 0,4% en peso de colorante por peso de la composición.
34. La composición farmacéutica según la cláusula 32, en la que la composición farmacéutica comprende una pluralidad de gránulos.
35. La composición farmacéutica según la cláusula 34, en la que la pluralidad de gránulos tiene un diámetro medio o promedio de partícula que va de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 2 mm.
- 15 36. La composición farmacéutica según la cláusula 35, en la que la composición farmacéutica es un comprimido.
37. La composición farmacéutica según la cláusula 36, en la que el comprimido comprende un recubrimiento.
38. La composición farmacéutica según cualquiera de las cláusulas 32 a 37, en la que la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional.
- 20 39. La composición farmacéutica según la cláusula 38, en la que el agente terapéutico adicional es un modulador de CFTR.
40. La composición farmacéutica según la cláusula 39, en la que el modulador de CFTR es un potenciador de CFTR.
41. Una forma farmacéutica unitaria que comprende:
- 25 a. aproximadamente un 30% en peso de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A por peso de la composición;
- b. aproximadamente un 42% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- 30 c. aproximadamente un 21% en peso de manitol por peso de la composición;
- d. aproximadamente un 3% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
- e. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición;
- 35 f. aproximadamente un 2,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición; y
- g. aproximadamente un 0,5% en peso de sílice coloidal por peso de la composición.
- 40 42. Una forma farmacéutica unitaria que comprende
- a. aproximadamente un 50% en peso de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- 45 b. aproximadamente un 30% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- c. aproximadamente un 13% en peso de manitol por peso de la composición;
- d. aproximadamente un 2% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
- 50 e. aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición;
- f. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; y
- 55 g. aproximadamente un 0,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.
43. Una forma farmacéutica unitaria que comprende
- 60 a. aproximadamente un 60% en peso de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. aproximadamente un 20% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- c. aproximadamente un 13% en peso de manitol por peso de la composición;
- 65 d. aproximadamente un 2% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;

- e. aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición;
- f. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; y
- 5 g. aproximadamente un 0,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.
44. Una forma farmacéutica unitaria que comprende
- 10 a. aproximadamente un 60% en peso de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. aproximadamente un 34% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- 15 c. aproximadamente un 13% en peso de manitol por peso de la composición;
- d. aproximadamente un 4% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
- e. aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición;
- 20 f. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; y
- g. aproximadamente un 1,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.
45. Una forma farmacéutica unitaria que comprende
- 25 a. aproximadamente de 150 mg a 250 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. aproximadamente de 40 mg a 50 mg de manitol;
- 30 c. aproximadamente de 120 mg a 130 mg de celulosa microcristalina;
- d. aproximadamente de 10 mg a 20 mg de croscarmelosa sódica;
- 35 e. aproximadamente de 10 mg a 20 mg de polivinilpirrolidona;
- f. aproximadamente de 1 mg a 5 mg de lauril sulfato sódico; y
- 40 g. aproximadamente de 1 mg a 5 mg de estearato de magnesio.
46. Una forma farmacéutica unitaria que comprende
- 45 a. aproximadamente 200 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. aproximadamente 43 mg de manitol;
- c. aproximadamente 123 mg de celulosa microcristalina;
- 50 d. aproximadamente 15 mg de croscarmelosa sódica;
- e. aproximadamente 13 mg de polivinilpirrolidona;
- 55 f. aproximadamente 3 mg de lauril sulfato sódico; y
- g. aproximadamente 4 mg de estearato de magnesio.
47. Una forma farmacéutica unitaria que comprende
- 60 a. aproximadamente un 70% en peso de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. aproximadamente un 12% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- 65 c. aproximadamente un 11% en peso de manitol por peso de la composición;

- d. aproximadamente un 2% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
- e. aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición;
- 5 f. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; y
- g. aproximadamente un 0,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.
- 10 48. El comprimido, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria según cualquiera de las cláusulas 1 a 47, en el que el Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A tiene un tamaño de partícula de 0,1 micrómetros a 50 micrómetros.
49. El comprimido, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria según cualquiera de las cláusulas 1 a 47, en el que el Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A tiene un tamaño de partícula de 0,1 micrómetros a 20 micrómetros.
- 15 50. El comprimido, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria según cualquiera de las cláusulas 1 a 47, en el que el Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A tiene un tamaño de partícula de 0,1 micrómetros a 10 micrómetros.
51. El comprimido, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria según cualquiera de las cláusulas 1 a 47, en el que el Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A tiene un tamaño de partícula de 1,0 micrómetros a 5 micrómetros.
- 20 52. El comprimido, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria según cualquiera de las cláusulas 1 a 47, en el que el Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A tiene un tamaño de partícula D50 de 2,0 micrómetros.
53. Un método para producir una composición farmacéutica que comprende las etapas de: combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A y al menos un excipiente de granulación seleccionado del grupo que consiste en: un aglutinante; un deslizante; un tensioactivo; un lubricante; un disgregante; una carga, un diluyente y combinaciones de los mismos para formar una mezcla; mezclar la mezcla; y compactar la mezcla para formar la composición farmacéutica.
- 25 54. El método según la cláusula 53, en el que la composición farmacéutica comprende una pluralidad de gránulos.
- 30 55. El método según la cláusula 53, en el que la compactación de la mezcla comprende compactar la mezcla en un compactador de rodillos que forma láminas comprimidas de mezcla; y moler las láminas de mezcla para formar una pluralidad de gránulos.
56. El método según la cláusula 54, que comprende adicionalmente comprimir la pluralidad de gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar un comprimido.
- 35 57. El método según la cláusula 56, en el que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable está seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, croscarmelosa sódica y combinaciones de los mismos.
58. El método según la cláusula 57, en el que la pluralidad de gránulos se comprimen para producir un comprimido que tiene una dureza de al menos 5 kp.
- 40 59. El método según la cláusula 53, en el que la etapa de compactación de la mezcla para formar la composición farmacéutica comprende adicionalmente secar la mezcla.
60. El método según la cláusula 53, en el que mezclar la mezcla comprende mezclar la mezcla hasta que la mezcla sea sustancialmente homogénea.
- 45 61. El método según cualquiera de las cláusulas 53 a 60, en el que se forma una pluralidad de gránulos combinando el Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A con un líquido de granulación que comprende un tensioactivo y un aglutinante.
62. El método según la cláusula 61, en el que el tensioactivo es lauril sulfato sódico.
63. Un método de administración de un comprimido que comprende administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día un comprimido que comprende:
- 50 a. aproximadamente de 25 mg a 200 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- 55 b. una carga;
- c. un diluyente;
- d. un disgregante;
- 60 e. un tensioactivo;
- f. al menos uno de entre un aglutinante y un deslizante; y
- 65 g. un lubricante.

64. El método según la cláusula 63, en el que el comprimido comprende aproximadamente 25 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
65. El método según la cláusula 63, en el que el comprimido comprende aproximadamente 75 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
- 5 66. El método según la cláusula 63, en el que el comprimido comprende aproximadamente 100 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
67. El método según la cláusula 63, en el que el comprimido comprende aproximadamente 150 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
- 10 68. El método según la cláusula 63, en el que el comprimido comprende aproximadamente 200 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
69. Un método de administración de un comprimido que comprende administrar por vía oral a un paciente dos veces al día un comprimido que comprende:
- 15 a. aproximadamente de 25 mg a 200 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. una carga;
- 20 c. un diluyente;
- d. un disgregante;
- e. un tensioactivo;
- 25 f. al menos uno de entre un aglutinante y un deslizante; y
- g. un lubricante.
70. El método según la cláusula 69, en el que el comprimido comprende aproximadamente 25 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
- 30 71. El método según la cláusula 69, en el que el comprimido comprende aproximadamente 50 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
72. El método según la cláusula 69, en el que el comprimido comprende aproximadamente 75 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
- 35 73. El método según la cláusula 69, en el que el comprimido comprende aproximadamente 100 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
74. El método según la cláusula 69, en el que el comprimido comprende aproximadamente 150 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
- 40 75. El método según la cláusula 69, en el que el comprimido comprende aproximadamente 200 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
76. Un método de administración de un comprimido que comprende administrar por vía oral a un paciente una vez cada 12 horas un comprimido que comprende:
- 45 a. aproximadamente de 25 mg a 200 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. una carga;
- 50 c. un diluyente;
- d. un disgregante;
- e. un tensioactivo;
- 55 f. al menos uno de entre un aglutinante y un deslizante; y
- g. un lubricante.
77. El método según la cláusula 76, en el que el comprimido comprende aproximadamente 25 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
- 60 78. El método según la cláusula 76, en el que el comprimido comprende aproximadamente 50 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
79. El método según la cláusula 76, en el que el comprimido comprende aproximadamente 75 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
- 65 80. El método según la cláusula 76, en el que el comprimido comprende aproximadamente 100 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.

81. El método según la cláusula 76, en el que el comprimido comprende aproximadamente 150 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
82. El método según la cláusula 76, en el que el comprimido comprende aproximadamente 200 mg de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
- 5 83. Un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad en un sujeto que comprende administrar al sujeto un comprimido, composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria según cualquiera de las cláusulas 1 a 52, en el que la enfermedad está seleccionada de entre la fibrosis quística, el asma, la EPOC inducida por tabaquismo, la bronquitis crónica, la rinosinusitis, el estreñimiento, la pancreatitis, la insuficiencia pancreática, la infertilidad masculina debida a la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), la enfermedad pulmonar leve, la pancreatitis idiopática, la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), la enfermedad hepática, el enfisema hereditario, la hemocromatosis hereditaria, las deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, la deficiencia de proteína C, el angioedema hereditario tipo 1, las deficiencias del procesamiento de lípidos, la hipercolesterolemia familiar, la quilomicronemia tipo 1, la abetalipoproteinemia, las enfermedades de depósito lisosomal, la enfermedad de células I/pseudo-Hurler, la mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, la poliendoocrinopatía/hiperinsulinemia, la diabetes mellitus, el enanismo de Laron, la deficiencia de mieloperoxidasa, el hipoparatiroidismo primario, el melanoma, la glucanosis CDG tipo 1, el hipertiroidismo congénito, la osteogénesis imperfecta, la hipofibrinogenemia hereditaria, la deficiencia de ACT, la diabetes insípida (DI), la DI neurofisiaria, la DI nefrogénica, el síndrome de Charcot-Marie Tooth, la enfermedad de Perliaeus-Merzbacher, las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, el Huntington, la ataxia espinocerebelosa tipo I, la atrofia muscular espinobulbar, la atrofia dentatorubro palidoluisiana, la distrofia miotónica, las encefalopatías espongiiformes, la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de una proteína priónica), la enfermedad de Fabry, el síndrome de Strausler-Scheinker, la EPOC, la enfermedad del ojo seco, la enfermedad de Sjogren, la osteoporosis, la osteopenia, los trastornos del síndrome de Gorham, las canalopatías de cloruro, la miotonía congénita (formas de Thomson y Becker), el síndrome de Barter tipo III, la enfermedad de Dent, la hiperekplexia, la epilepsia, la enfermedad de depósito lisosomal, el síndrome de Angelman, la discinesia ciliar primaria (PCD), los trastornos hereditarios de la estructura y/o la función de los cilios, la PCD con trasposición visceral (también conocida como síndrome de Kartagener), la PCD sin trasposición visceral, o la aplasia ciliar.
- 10 84. El método según la cláusula 83, en el que la enfermedad es la fibrosis quística, el enfisema, la EPOC o la osteoporosis.
- 15 85. El método según la cláusula 83, en el que la enfermedad es la fibrosis quística.
- 20 86. El método según cualquiera de las cláusulas 83 a 85, en el que dicho paciente tiene el receptor transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) con una mutación $\Delta F508$.
- 25 87. El método según cualquiera de las cláusulas 83 a 85, en el que dicho paciente tiene el receptor transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) con una mutación R117H.
- 30 88. El método según cualquiera de las cláusulas 83 a 85, en el que dicho paciente tiene el receptor transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) con una mutación G551D.
- 35 89. El método según cualquiera de las cláusulas 83 a 85, en el que el método comprende administrar un agente terapéutico adicional.
- 40 90. Un kit que comprende un comprimido, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria según cualquiera de las cláusulas 1 a 52 e instrucciones para su uso.
- 45 91. El kit según la cláusula 90, en el que el Compuesto 1 es el Compuesto 1 Forma I y se encuentra presente en el comprimido, la composición farmacéutica o la unidad posológica en una cantidad que va de 25 mg a aproximadamente 200 mg.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Comprimido de administración oral que comprende:

- 5 a. Ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (Compuesto 1) Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A en el que el Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A se encuentran presentes en una cantidad de al menos un 60% en peso, por peso de la composición;
- 10 b. una carga;
- c. un diluyente;
- d. un disgregante;
- e. un tensioactivo;
- f. un lubricante; y
- 15 g. al menos uno de entre un aglutinante y un deslizante.

2. Comprimido según la reivindicación 1, en la que el Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A se encuentra presente en el comprimido en una cantidad que va de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg.

20 3. Comprimido que comprende:

- a. Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A en una cantidad que va de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg;
- 25 b. una carga;
- c. un diluyente;
- d. un disgregante;
- e. un tensioactivo;
- f. un lubricante; y
- 30 g. al menos uno de entre un aglutinante y un deslizante.

4. Comprimido según una de las siguientes formulaciones:

35	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
	Compuesto 1 Forma I	60
	Celulosa microcristalina	20
	Manitol	13
	Croscarmelosa sódica	2
40	Polivinilpirrolidona	4
	Lauril sulfato sódico	1
	Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
	Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 171 mg)	(% p/p)
45	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	97,5
	Croscarmelosa sódica	2,0
	Estearato de magnesio	0,5

o

50	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
	Compuesto 1 Forma I	60
	Celulosa microcristalina	20
	Manitol	13
55	Croscarmelosa sódica	2
	Polivinilpirrolidona	4
	Lauril sulfato sódico	1
	Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
	Composición del comprimido (dosis de 200 mg, imagen de 402 mg)	(% p/p)
60	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	83
	Celulosa microcristalina	14
	Croscarmelosa sódica	2
65	Estearato de magnesio	1,0

o

	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
5	Compuesto 1 Forma I	70
	Celulosa microcristalina	12
	Manitol	11
	Croscarmelosa sódica	2
	Polivinilpirrolidona	4
10	Lauril sulfato sódico	1
	Agua (eliminada durante el secado)	25%-40% de sólidos
	Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 147 mg)	(% p/p)
15	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	97,5
	Croscarmelosa sódica	2,0
	Estearato de magnesio	0,5

o

	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	(% p/p)
20	Compuesto 1 Forma I o Forma II	61
	Celulosa microcristalina	20,3
	Manitol	13,2
25	Croscarmelosa sódica	2
	Polivinilpirrolidona	2,7
	Lauril sulfato sódico	0,7
	Composición del comprimido (dosis de 100 mg, imagen de 197 mg)	(% p/p)
30	Mezcla de gránulos por alto cizallamiento	83
	Celulosa microcristalina	14
	Croscarmelosa sódica	2
	Estearato de magnesio	1

5. Composición farmacéutica que comprende una pluralidad de gránulos, comprendiendo la composición:

- a. Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A en una cantidad de al menos un 60% en peso, por peso de la composición;
- b. una carga en una cantidad que va de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 50% en peso, por peso de la composición;
- c. un disgregante en una cantidad que va de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 5% en peso, por peso de la composición;
- d. un tensioactivo en una cantidad que va de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 0,3% en peso, por peso de la composición;
- e. un diluyente en una cantidad que va de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 30% en peso, por peso de la composición;
- f. un lubricante en una cantidad que va de aproximadamente un 0,3% en peso a aproximadamente un 5% en peso, por peso de la composición; y
- g. al menos uno de entre un aglutinante en una cantidad de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 45% en peso, por peso de la composición o un deslizante en una cantidad que va de aproximadamente un 0,05% en peso a aproximadamente un 2% en peso, por peso de la composición.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente terapéutico adicional es un modulador de CFTR.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el modulador de CFTR es un potenciador de CFTR.

9. Forma farmacéutica unitaria que comprende:

- a. al menos aproximadamente un 60% en peso de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. aproximadamente un 20% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- c. aproximadamente un 13% en peso de manitol por peso de la composición;

- d. aproximadamente un 2% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
- e. aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición;
- f. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; y
- g. aproximadamente un 0,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.

5

o

- a. al menos aproximadamente un 60% en peso de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. aproximadamente un 34% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- c. aproximadamente un 13% en peso de manitol por peso de la composición;
- d. aproximadamente un 4% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
- e. aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición;
- f. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; y
- g. aproximadamente un 1,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.

10

15

o

- a. aproximadamente un 70% en peso de Compuesto 1, Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. aproximadamente un 12% en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición;
- c. aproximadamente un 11% en peso de manitol por peso de la composición;
- d. aproximadamente un 2% en peso de croscarmelosa sódica por peso de la composición;
- e. aproximadamente un 4% en peso de polivinilpirrolidona por peso de la composición;
- f. aproximadamente un 1% en peso de lauril sulfato sódico por peso de la composición; y
- g. aproximadamente un 0,5% en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.

20

25

10. Comprimido, composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en las que el Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A tiene un tamaño de partícula de 0,1 micrómetros a 50 micrómetros, de 0,1 micrómetros a 20 micrómetros, de 0,1 micrómetros a 10 micrómetros o de 1,0 micrómetros a 5 micrómetros.

30

11. Comprimido, composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que el Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl forma A tiene un tamaño de partícula D50 de 2,0 micrómetros.

35

12. Método de producción de una composición farmacéutica que comprende las etapas de: combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A y al menos un excipiente de granulación seleccionado del grupo que consiste en: un aglutinante; un deslizante; un tensoactivo; un lubricante; un disgregante; una carga, un diluyente y combinaciones de los mismos para formar una mezcla; mezclar la mezcla; y compactar la mezcla para formar la composición farmacéutica.

40

13. Comprimido, composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para utilizarse en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre la fibrosis quística, el asma, la EPOC inducida por tabaquismo, la bronquitis crónica, la rinosinusitis, el estreñimiento, la pancreatitis, la insuficiencia pancreática, la infertilidad masculina debida a la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), la enfermedad pulmonar leve, la pancreatitis idiopática, la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), la enfermedad hepática, el enfisema hereditario, la hemocromatosis hereditaria, las deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, la deficiencia de proteína C, el angioedema hereditario tipo 1, las deficiencias del procesamiento de lípidos, la hipercolesterolemia familiar, la quilomicronemia tipo 1, la abetalipoproteinemia, las enfermedades de depósito lisosomal, la enfermedad de células I/pseudo-Hurler, la mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, la poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, la diabetes mellitus, el enanismo de Laron, la deficiencia de mieloperoxidasa, el hipoparatiroidismo primario, el melanoma, la glucanosis CDG tipo 1, el hipertiroidismo congénito, la osteogénesis imperfecta, la hipofibrinogenemia hereditaria, la deficiencia de ACT, la diabetes insípida (DI), la DI neurohipofisaria, la DI nefrogénica, el síndrome de Charcot-Marie Tooth, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, el Huntington, la ataxia espinocerebelosa tipo I, la atrofia muscular espinobulbar, la atrofia dentatorubro palidoluisiana, la distrofia miotónica, las encefalopatías espongiiformes, la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de una proteína priónica), la enfermedad de Fabry, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, la EPOC, la enfermedad del ojo seco, la enfermedad de Sjogren, la osteoporosis, la osteopenia, el síndrome de Gorham, las canalopatías de cloruro, la miotonía congénita (formas de Thomson y Becker), el síndrome de Bartter tipo III, la enfermedad de Dent, la hiperekplexia, la epilepsia, el síndrome de Angelman, la discinesia ciliar primaria (PCD), los trastornos hereditarios de la estructura y/o la función de los cilios, la PCD con trasposición visceral (también conocida como síndrome de Kartagener), la PCD sin trasposición visceral, o la aplasia ciliar.

45

50

55

60

65

14. Comprimido, composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria para utilizarse según la reivindicación 13 en la que la enfermedad es la fibrosis quística, el enfisema, la EPOC o la osteoporosis.
- 5 15. Comprimido, composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria para utilizarse según la reivindicación 14, en la que la enfermedad es la fibrosis quística.
16. Comprimido, composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria para utilizarse según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en las que dicho paciente tiene el receptor transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) con una mutación $\Delta F508$, una mutación R117H, o una mutación G551D.
- 10 17. Comprimido, composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria para utilizarse según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en las que el uso comprende la administración de un agente terapéutico adicional.
- 15 18. Kit que comprende un comprimido, composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 e instrucciones para su uso.
19. Kit según la reivindicación 18, en la que el Compuesto 1 es el Compuesto 1 Forma I y se encuentra presente en el comprimido, la composición farmacéutica o la unidad posológica en una cantidad que va de 25 mg a aproximadamente 200 mg.
- 20 20. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 o comprimido, composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria para utilizarse según la reivindicación 17, en la que el agente adicional es N-(5-hidroxi-2,4-diterc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.
- 25 21. Comprimido para utilizarse según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, o la reivindicación 20, en las que el método comprende administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día o dos veces al día un comprimido que comprende:
- 30 a. aproximadamente de 25 mg a 200 mg de Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. una carga;
- c. un diluyente;
- d. un disgregante;
- 35 e. un tensioactivo;
- f. al menos uno de entre un aglutinante y un deslizante; y
- g. un lubricante.
- 40 22. Comprimido para utilizarse según la reivindicación 21, en la que el comprimido comprende aproximadamente 25 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg ó 200 mg de Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.
- 45 23. Comprimido para utilizarse según la reivindicación 22, en la que el método comprende administrar por vía oral a un paciente una vez cada 12 horas un comprimido que comprende:
- 50 a. aproximadamente de 25 mg a 200 mg de Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A;
- b. una carga;
- c. un diluyente;
- d. un disgregante;
- e. un tensioactivo;
- f. al menos uno de entre un aglutinante y un deslizante; y
- g. un lubricante.
- 55 24. Comprimido para utilizarse según la reivindicación 23, en la que el comprimido comprende aproximadamente 25 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg ó 200 mg de Compuesto 1 Forma I, Compuesto 1 Forma II y/o Compuesto 1 sal de HCl Forma A.

60

65

Figura 1

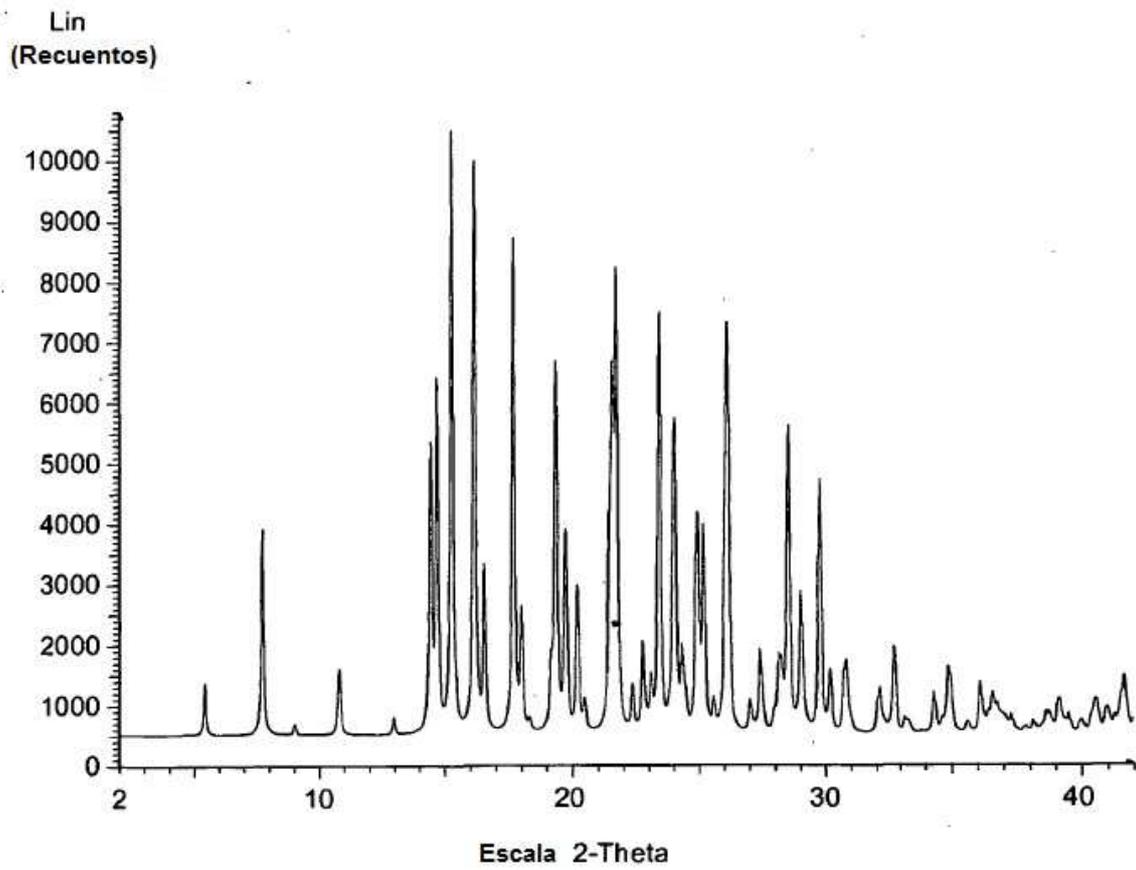


Figura 2

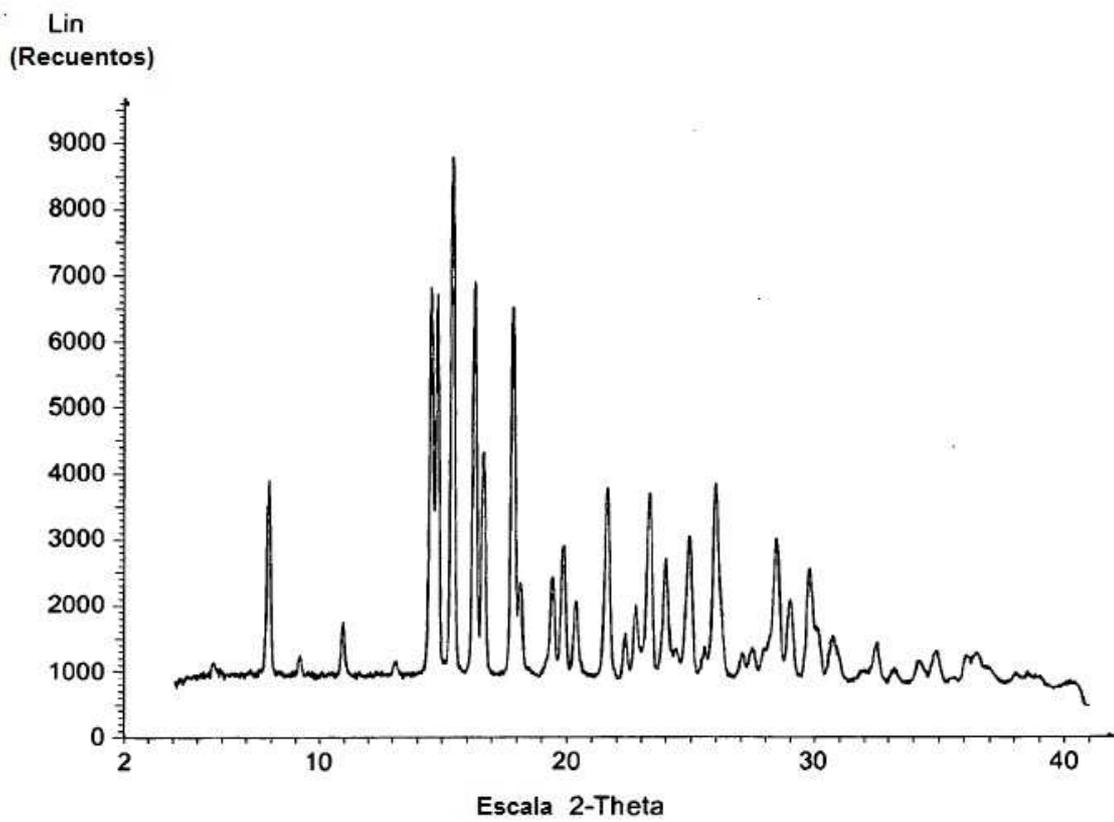


Figura 3

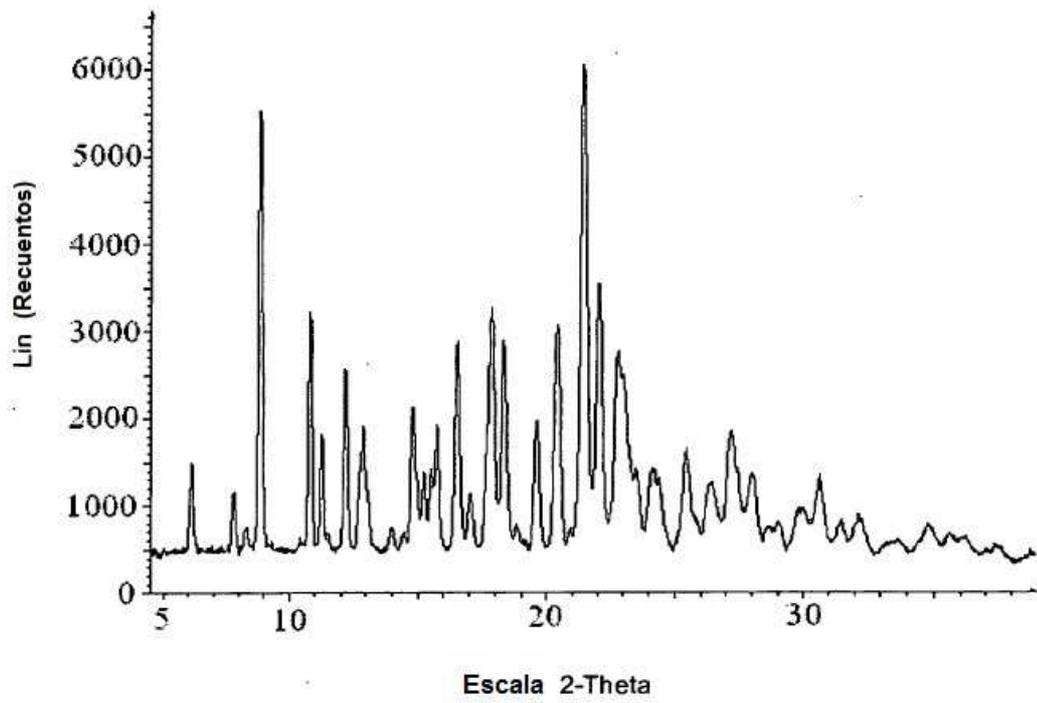


Figura 4

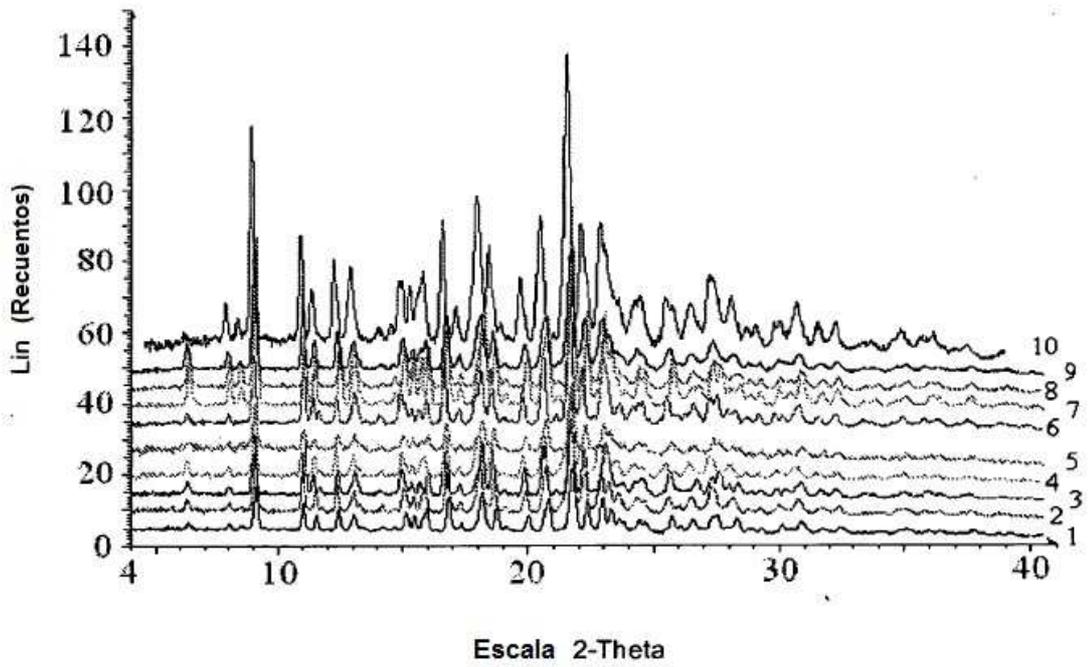


Figura 5

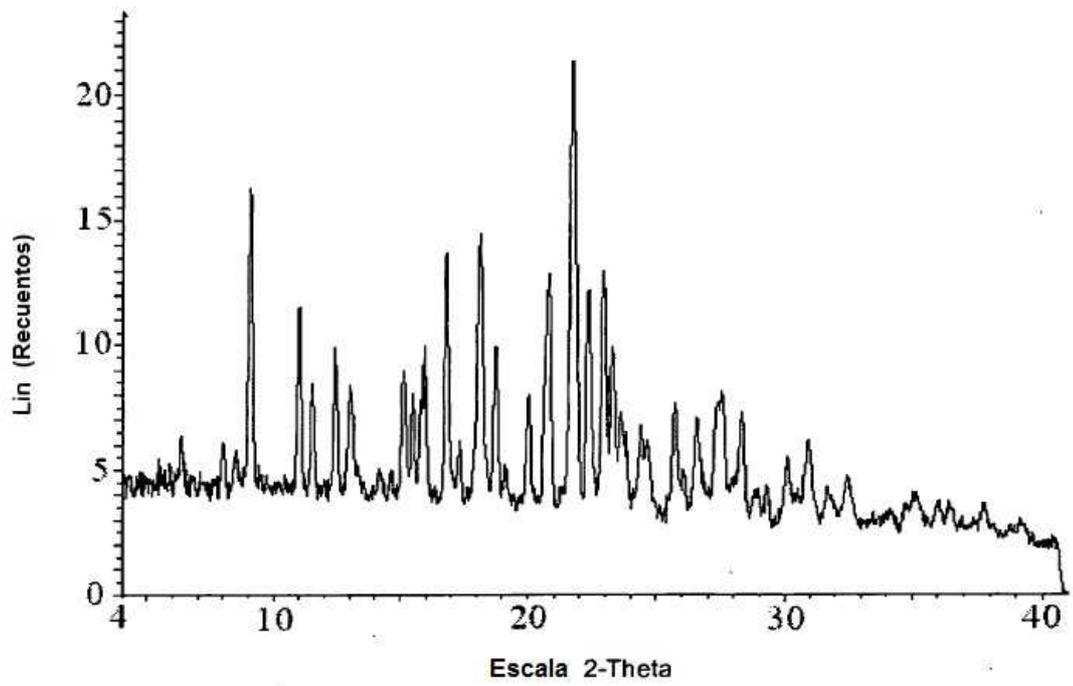


Figura 6

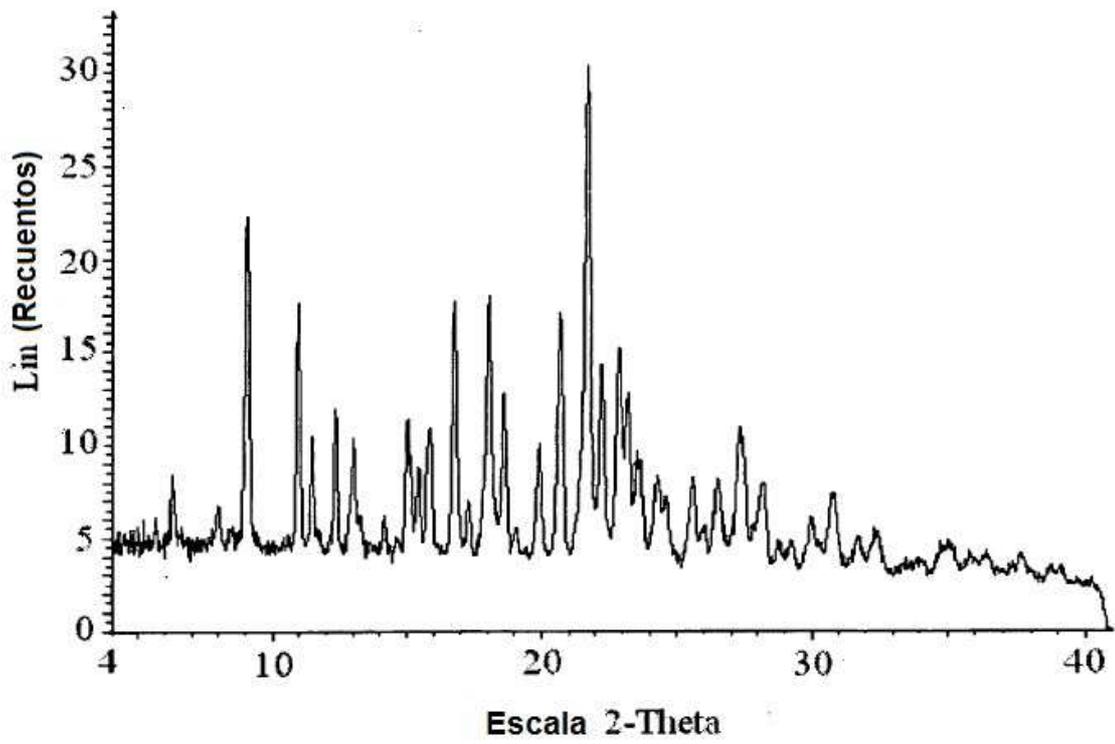


Figura 7

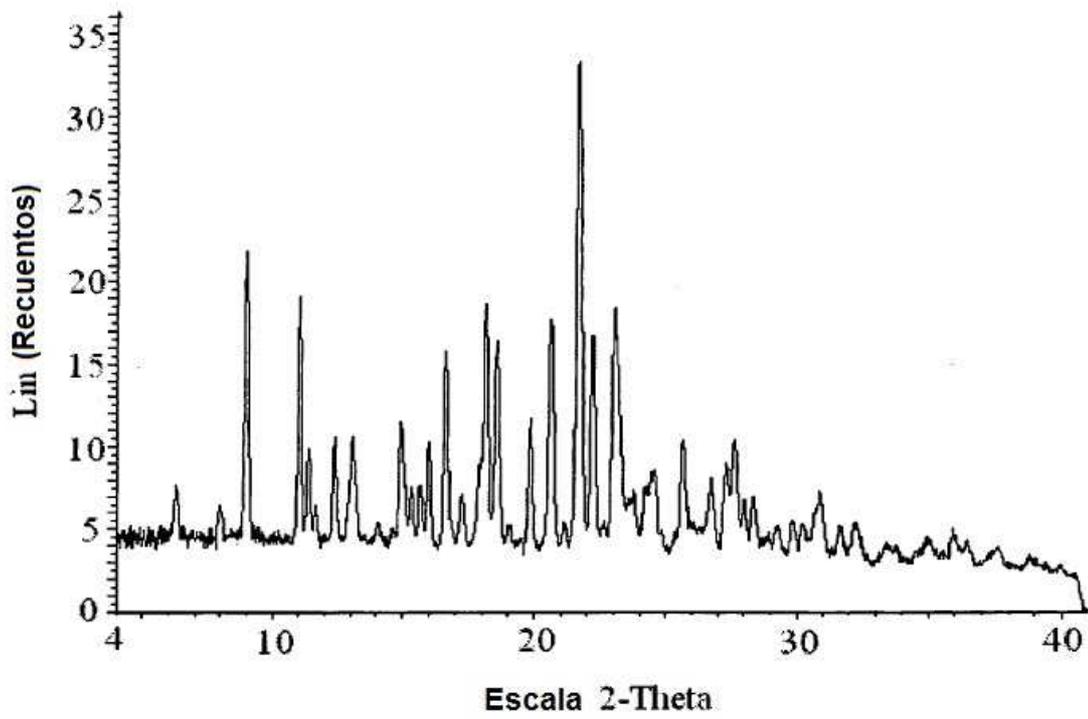


Figura 8

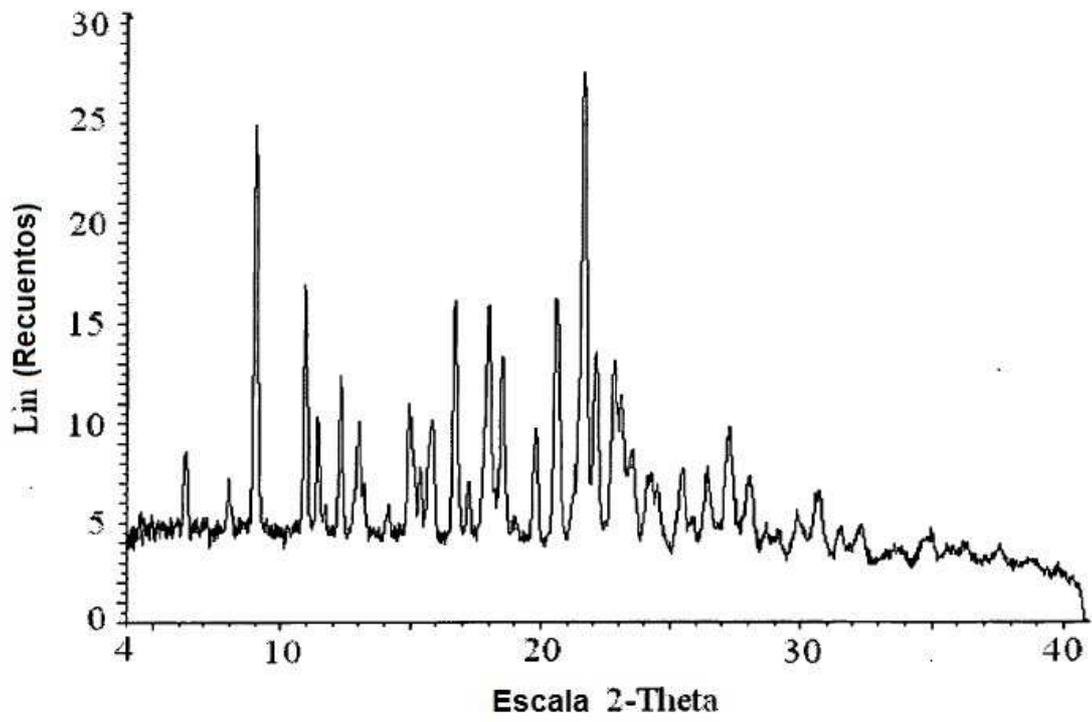


Figura 9

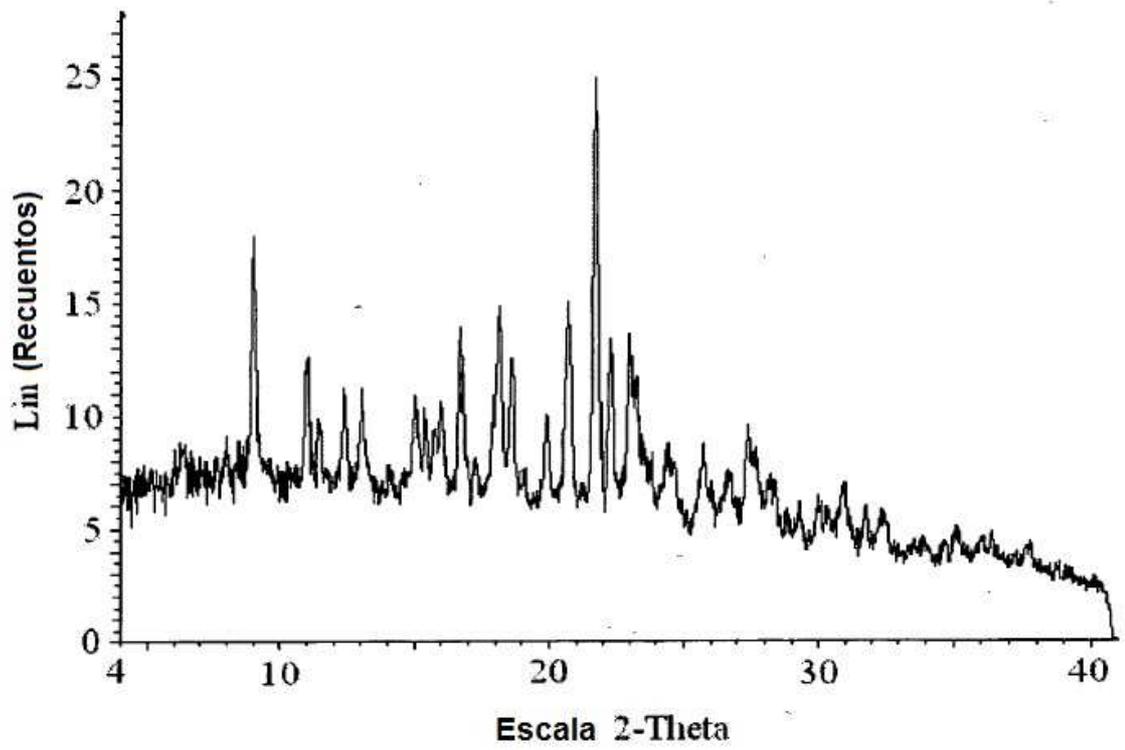


Figura 10

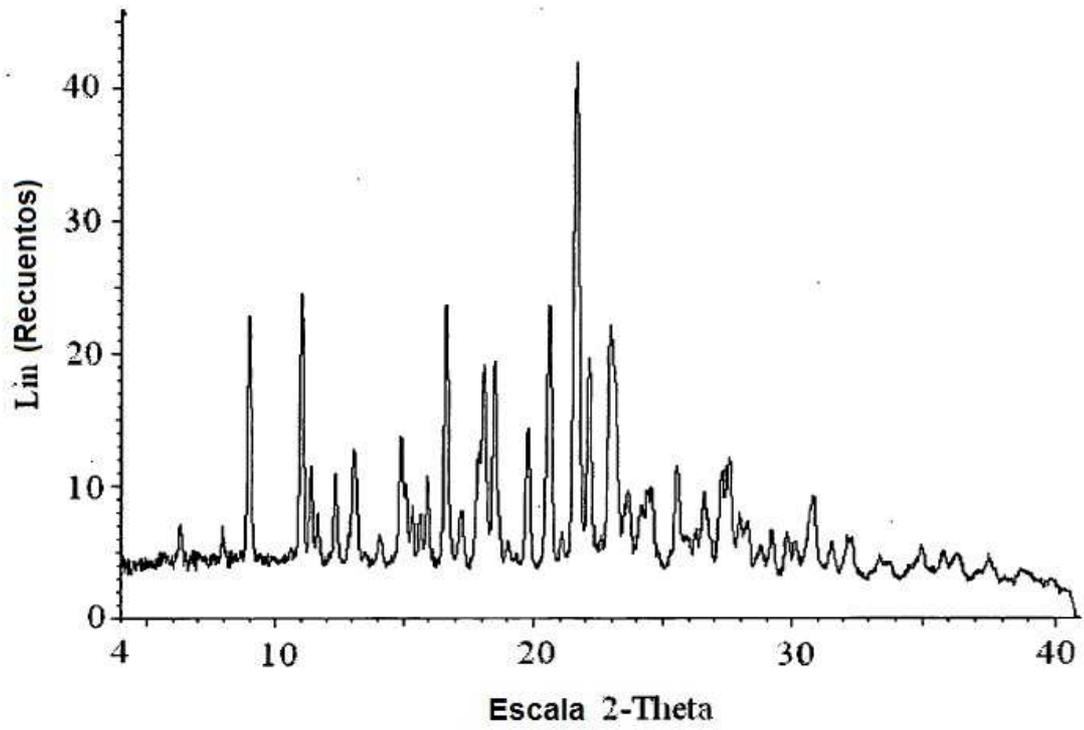


Figura 11

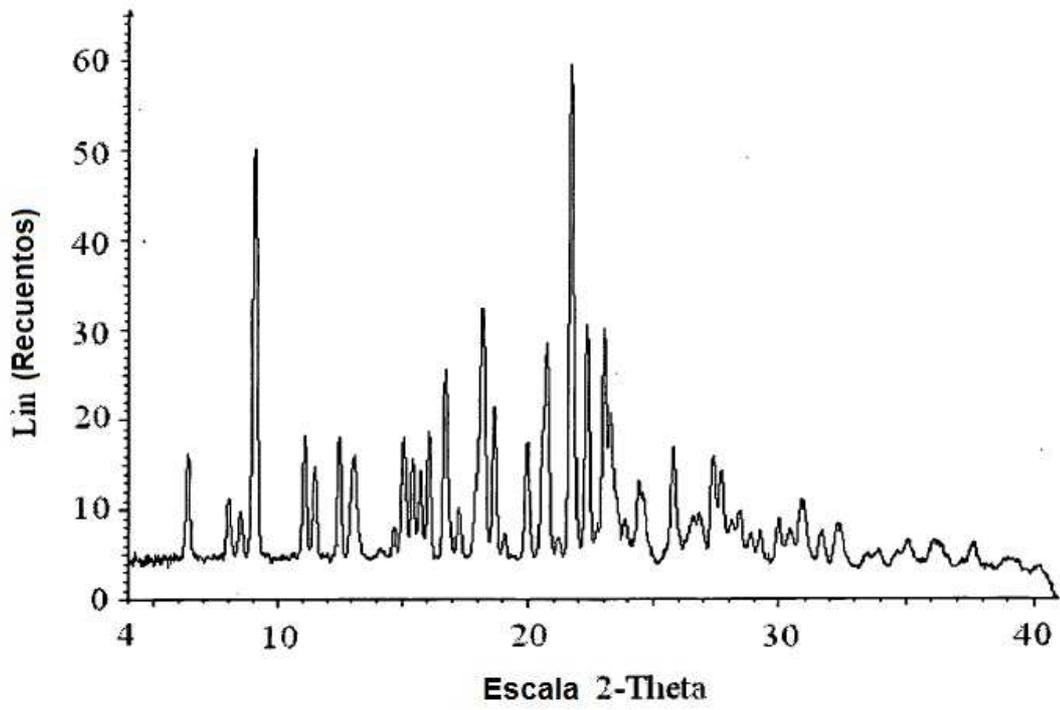


Figura 12

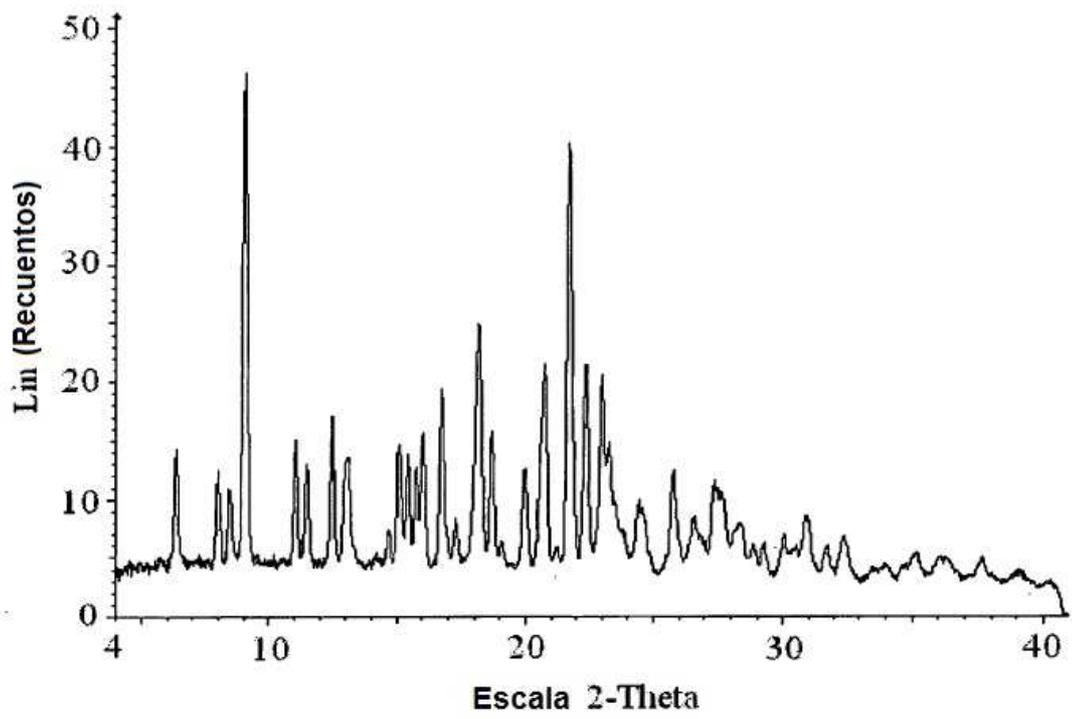


Figura 13

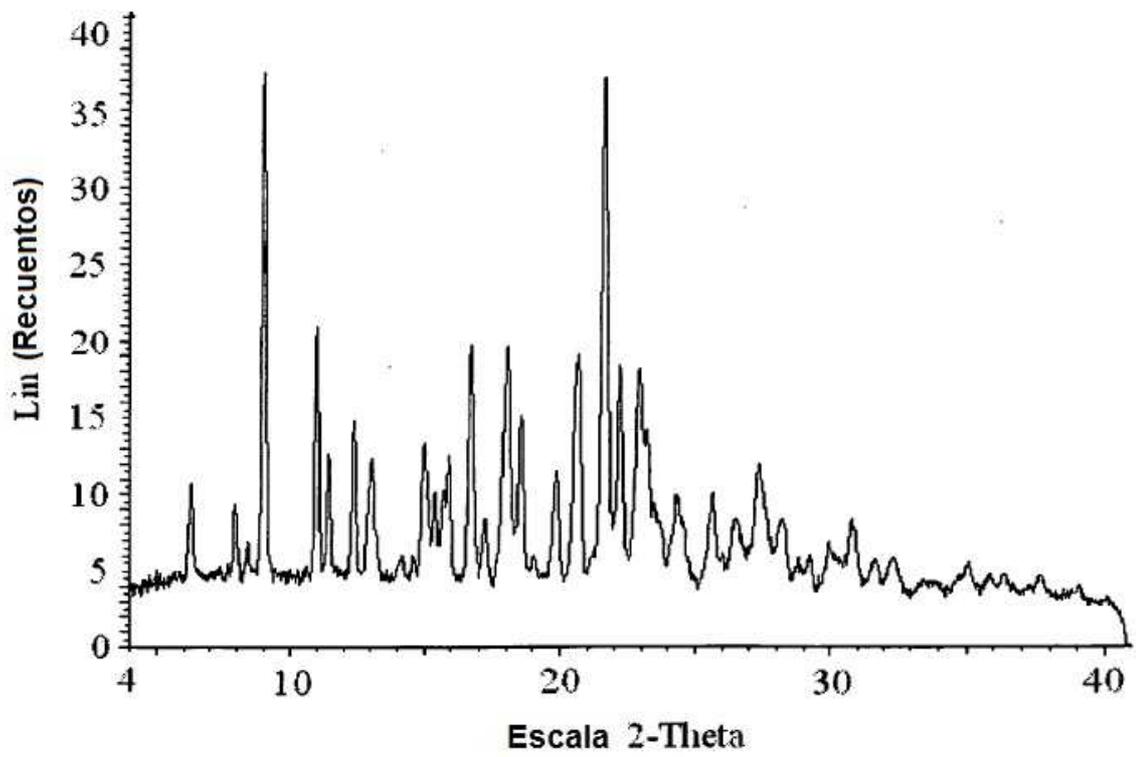


Figura 14

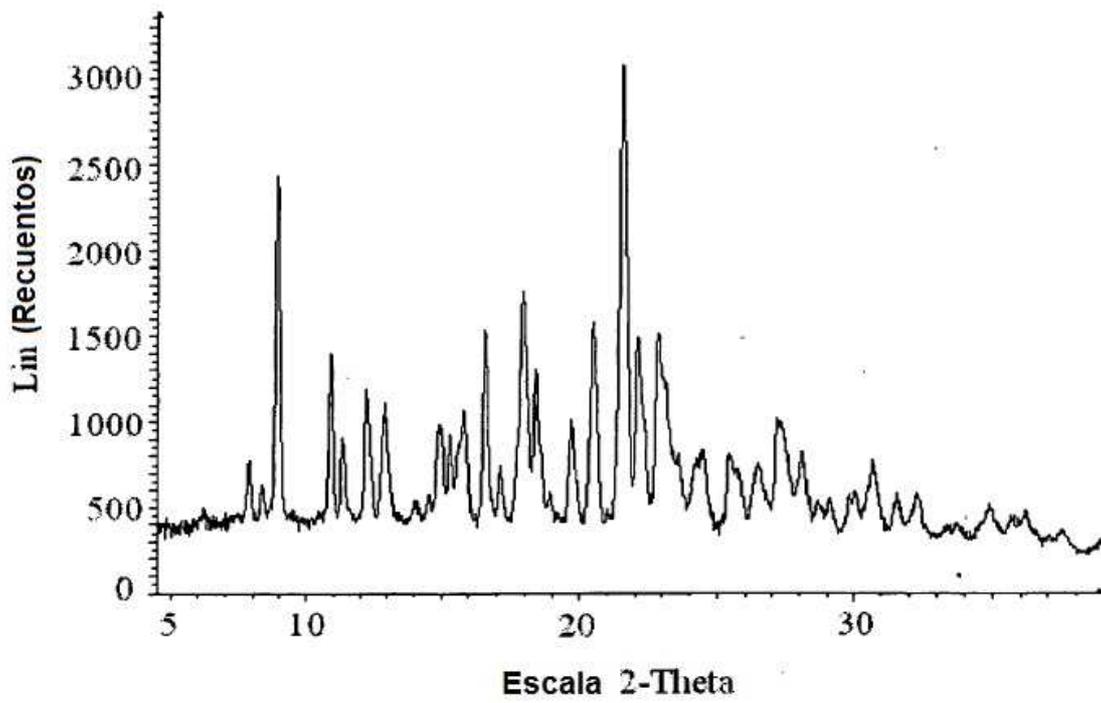


Figura 15

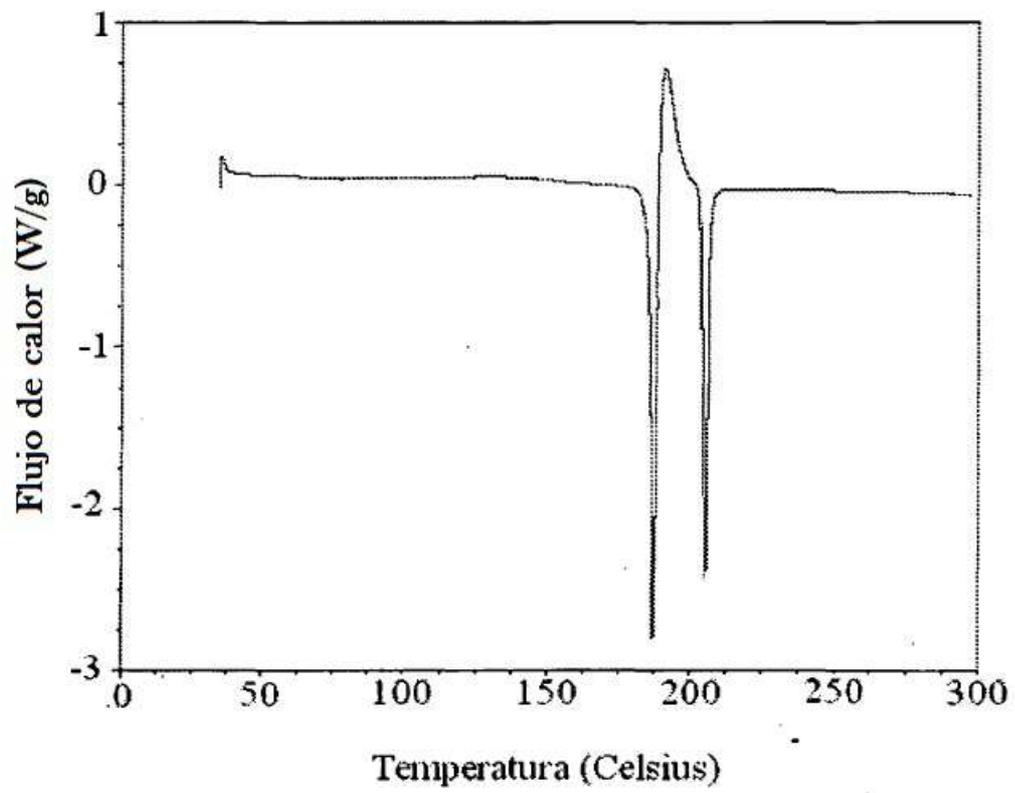


Figura 16

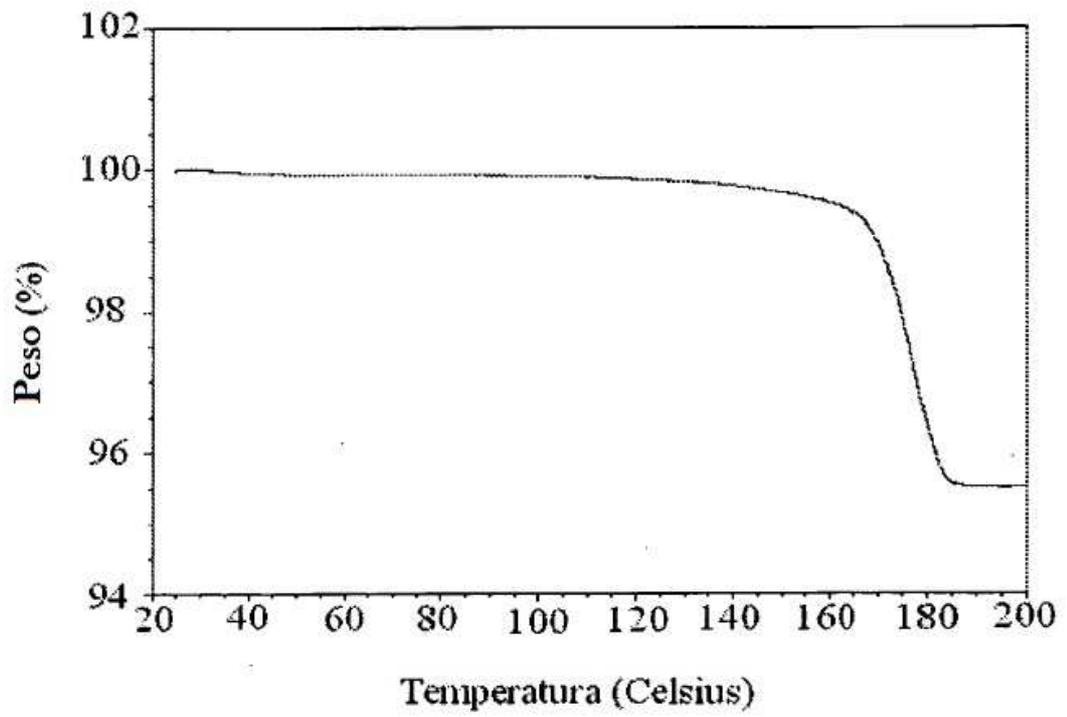


Figura 17

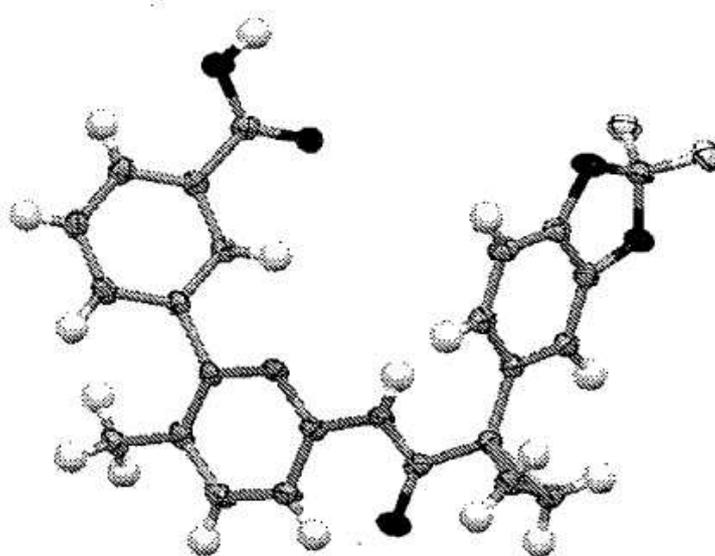


Figura 18

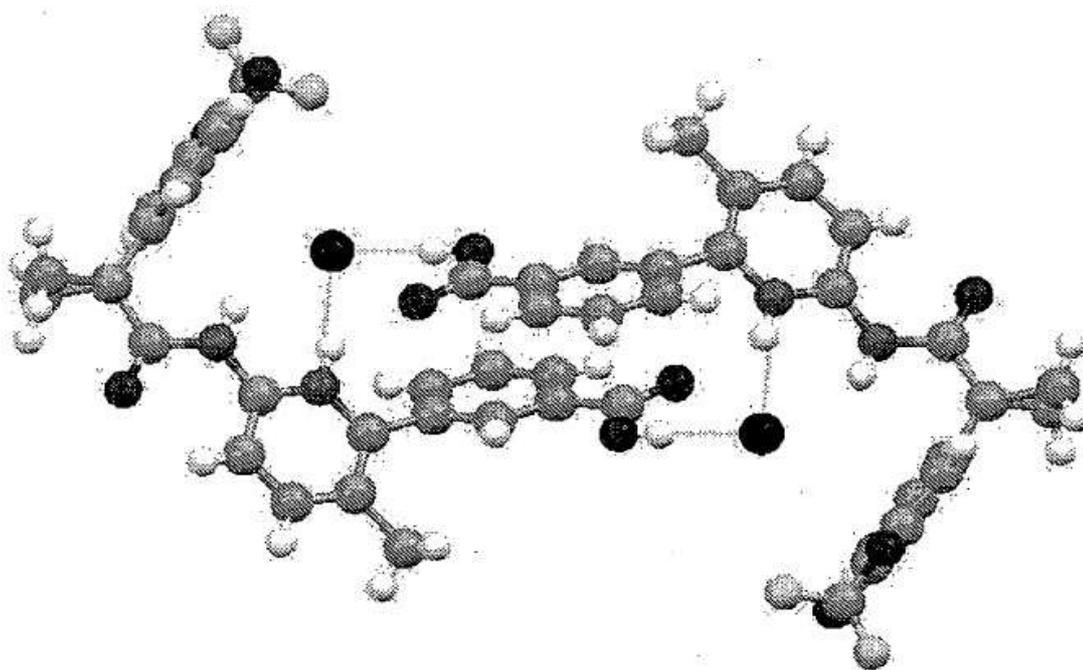


Figura 19

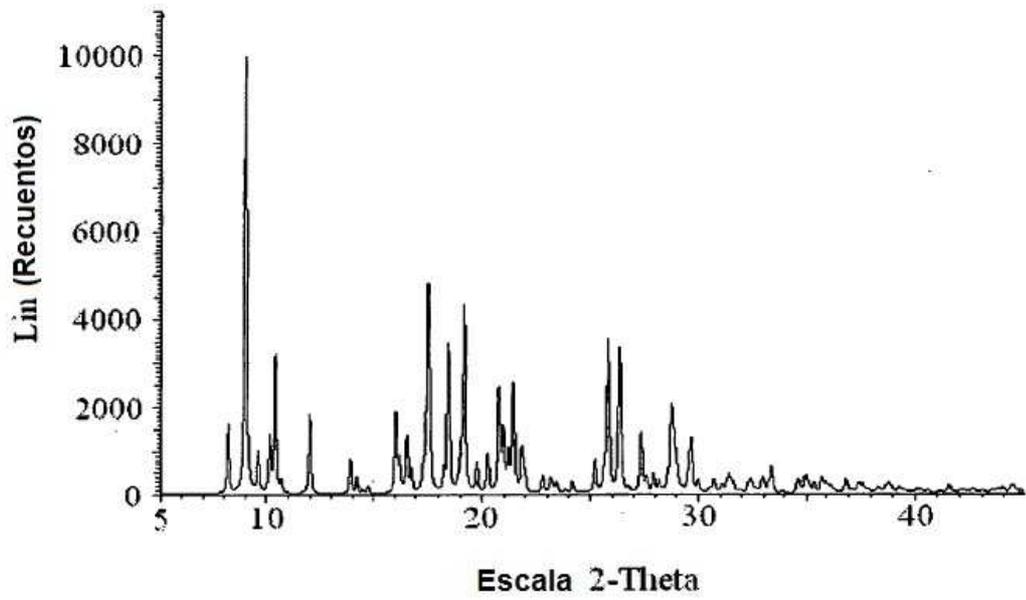


Figura 20

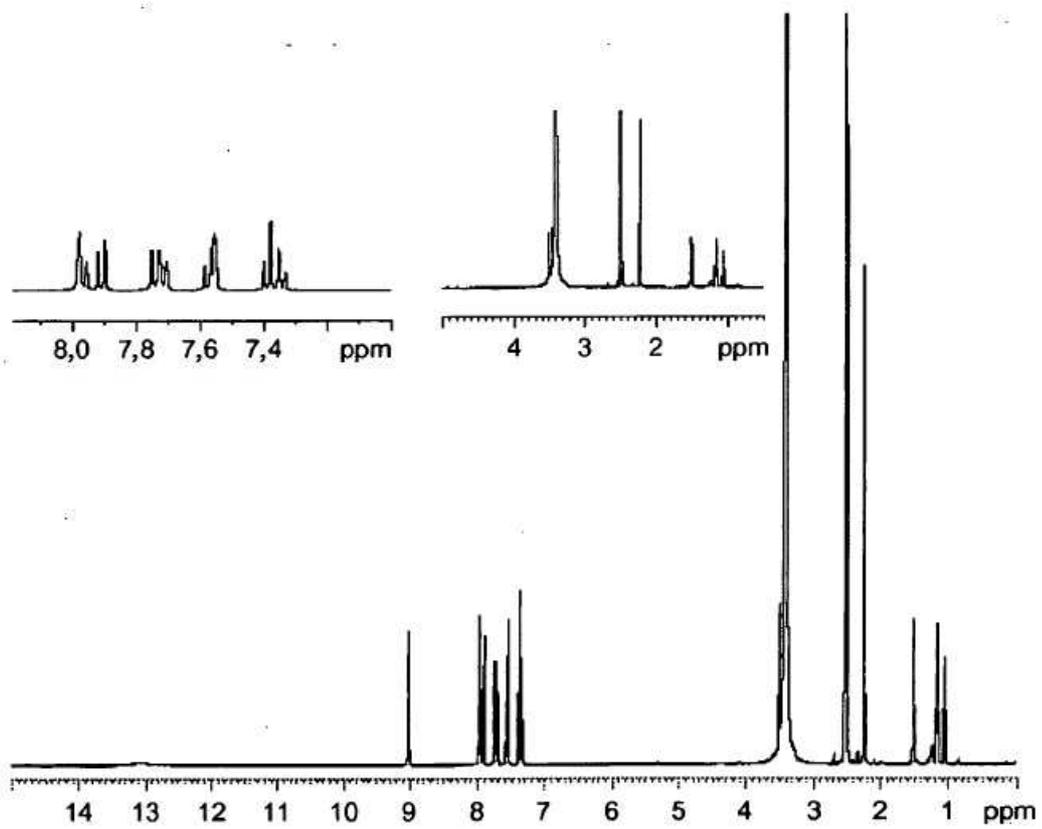


Figura 21

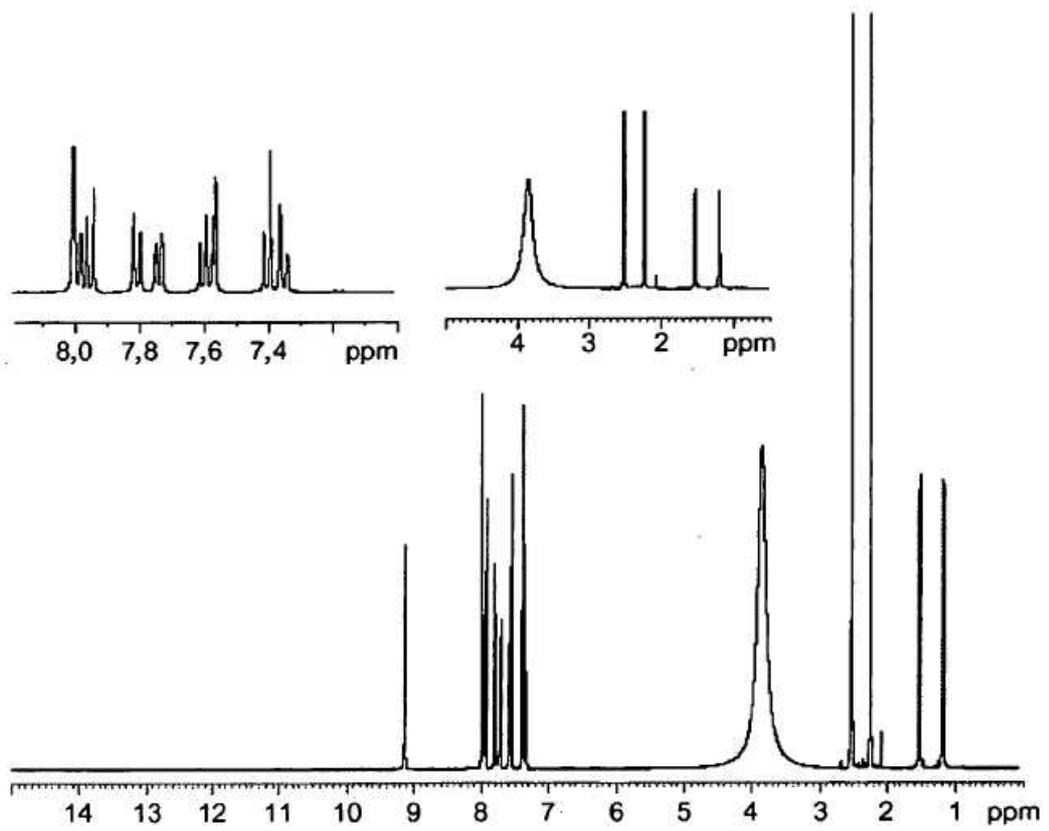


Figura 22

Flujo de calor (W/g)

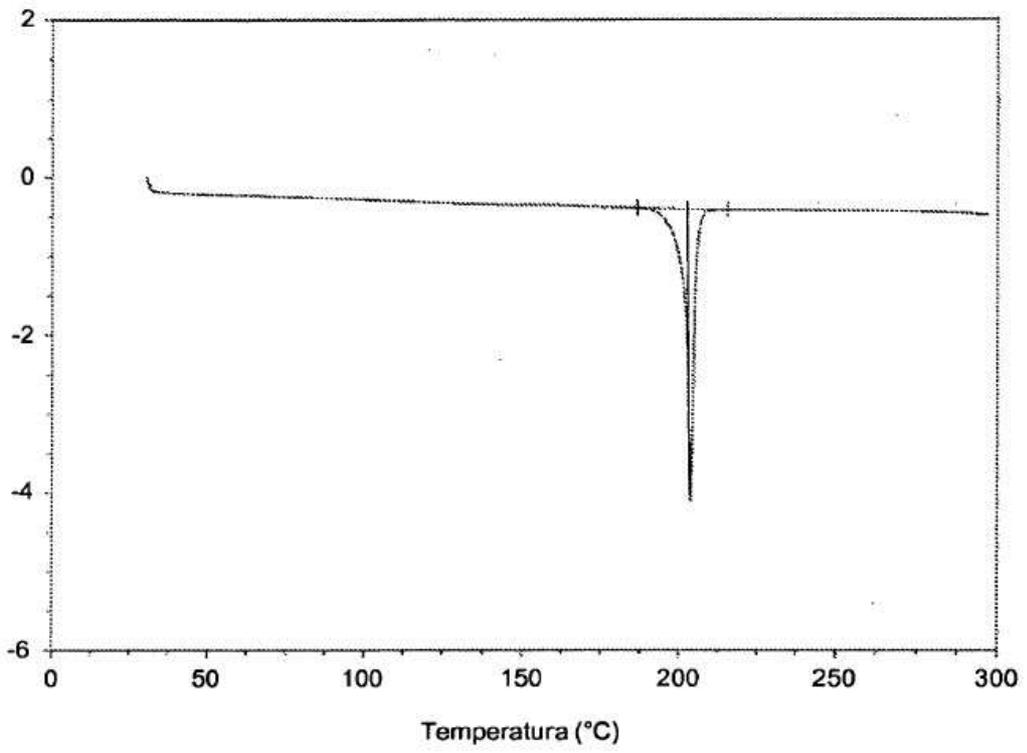


Figura 23

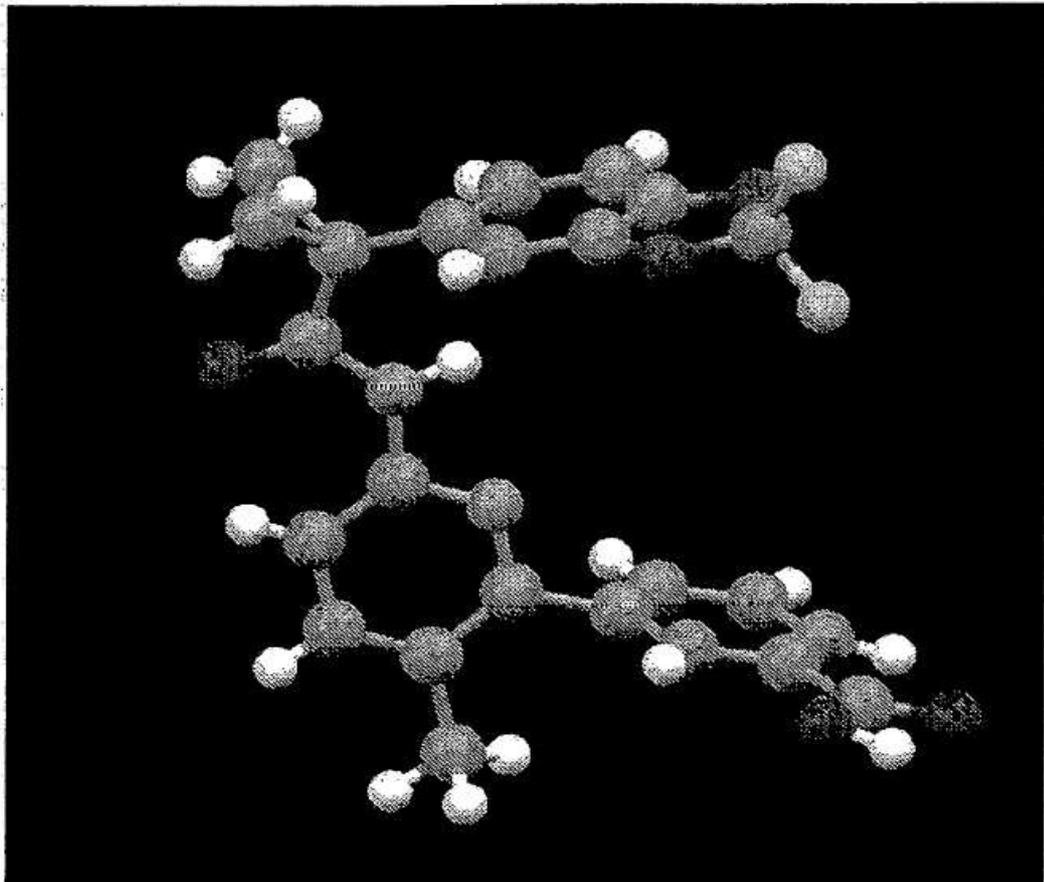


Figura 24

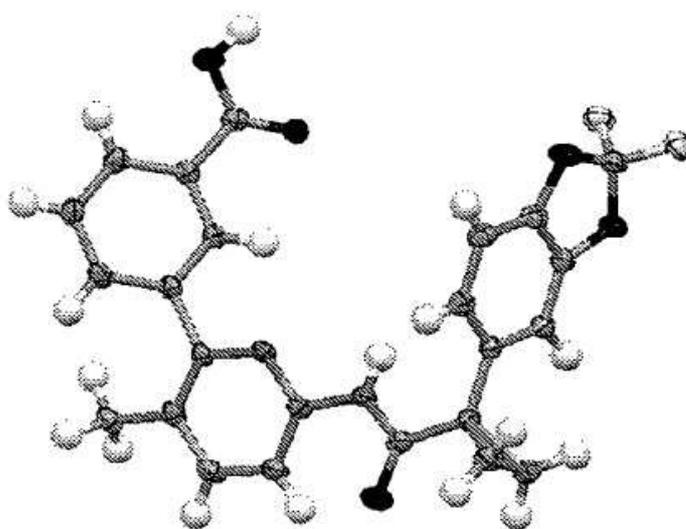


Figura 25

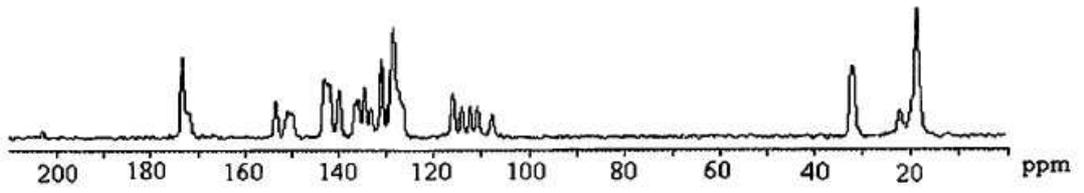


Figura 26

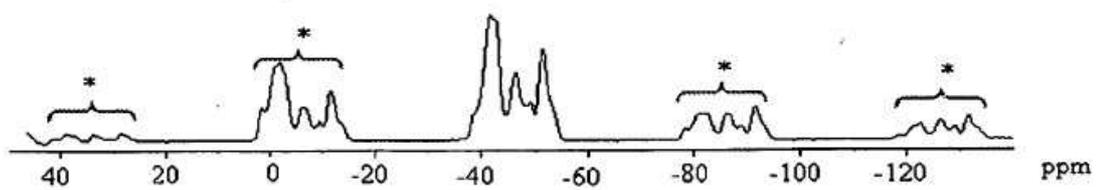


Figura 27

