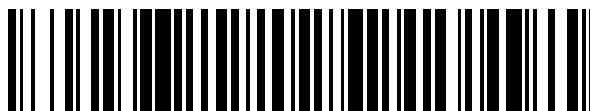


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 273**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01)
A61P 19/10	(2006.01)
A61P 19/00	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2010 PCT/US2010/024609**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.02.2011 WO11019413**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2010 E 10708442 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2464337**

54 Título: **Formulación de tableta de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida para uso en el tratamiento de fibrosis quística**

30 Prioridad:

13.08.2009 WO PCT/US2009/000462
13.08.2009 US 583066

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ROWE, WILLIAM;
HURTER, PATRICIA;
YOUNG, CHRISTOPHER R.;
DINEHART, KIRK;
VERWIJS, MARINUS JACOBUS;
OVERHOFF, KIRK;
GROOTENHUIS, PETER D. J.;
BOTFIELD, MARTYN;
GROSSI, ALFREDO;
ZLOKARNIK, GREGOR y
VAN GOOR, FREDRICK F.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 718 273 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).

DESCRIPCIÓN

Formulación de tableta de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida para uso en el tratamiento de fibrosis quística

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida como se ha definido en las reivindicaciones anexas para uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de la fibrosis quística en un paciente; en el que dicho uso comprende administrar la composición farmacéutica simultáneamente con, antes o después de uno o más de otros productos terapéuticos deseados; y en el que el paciente posee un receptor transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) con una mutación $\Delta F508$ en ambos alelos.

10

15 ANTECEDENTES

[0002] La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética recesiva que afecta a aproximadamente 30.000 niños y adultos en los Estados Unidos y aproximadamente 30.000 niños y adultos en Europa. A pesar de los avances en el tratamiento de la FQ, no existe cura.

20

[0003] La FQ es causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) de la fibrosis quística que codifica un canal de ión cloruro epitelial responsable de ayudar en la regulación de la absorción de sal y agua y la secreción en diversos tejidos. Los medicamentos de molécula pequeña, conocidos como potenciadores que aumentan la probabilidad de apertura del canal CFTR, representan una estrategia terapéutica potencial para tratar la FQ.

25

[0004] Específicamente, el CFTR es un canal aniónico mediado por cAMP/ATP que se expresa en una variedad de tipos de células, incluidas las células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal de CFTR es crítico para el mantenimiento del transporte de electrolitos en todo el cuerpo, incluido el tejido respiratorio y digestivo. CFTR está compuesto por aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices de membrana trans y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están vinculados por un gran dominio polar (R) regulado con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

30

35

[0005] El gen que codifica CFTR se ha identificado y secuenciado (Véase Gregory, RJ et al (1990) Nature 347: 382-386; Rich, DP et al (1990) Nature 347: 358-362), (Riordan, JR y otros (1989) Science 245: 1066-1073). Un defecto en este gen causa mutaciones en CFTR que dan como resultado fibrosis quística ("FQ"), la enfermedad genética mortal más común en los seres humanos. La fibrosis quística afecta aproximadamente a uno de cada 2.500 bebés 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 negativos aparentes. En contraste, los individuos con dos copias del gen asociado de la FQ sufren los efectos debilitantes y fatales de la FQ, incluida la enfermedad pulmonar crónica.

40

[0006] En pacientes con FQ, las mutaciones en CFTR expresado endógenamente en el epitelio respiratorio conduce a reducción de la secreción de aniones apical causando un desequilibrio en transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a una mayor acumulación de moco en el pulmón y las infecciones microbianas que la acompañan y que en última instancia causan la muerte en pacientes con FQ. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ típicamente sufren problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si no se tratan, resultan en la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad se reduce entre las mujeres con fibrosis quística. En contraste con los efectos severos de dos copias del gen asociado con la FQ, los individuos con una sola copia del gen asociado con la FQ exhiben una mayor resistencia al cólera y a la deshidratación resultante de la diarrea, lo que tal vez explique la frecuencia relativamente alta del gen de la FQ dentro de la población.

45

50

55

[0007] El análisis de secuencia del gen CFTR de cromosomas de FQ ha revelado una variedad de mutaciones causantes de enfermedades (corte, GR et al (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. et al (1990) Cell 61: 863: 870 y Kerem, BS. Y otros (1989) Science 245: 1073-1080; Kerem, BS y otros (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 87: 8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado >1000 mutaciones causantes de enfermedades en el gen de la FQ (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más prevalente es una deleción de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácido CFTR, y se conoce comúnmente como $\Delta F508$ -CFTR. Esta mutación ocurre en aproximadamente el 70% de los casos de fibrosis quística y se asocia con una enfermedad grave.

60

[0008] La supresión de 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 ER y el tráfico a la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor que el observado en células que

65

expresan CFTR de tipo salvaje. Además de la alteración del tráfico, la mutación da como resultado una activación de canales defectuosa. Juntos, el reducido número de canales en la membrana y la activación defectuosa conducen a un transporte reducido de aniones a través de los epitelios, lo que conduce a un transporte defectuoso de iones y fluidos. (Quinton, PM (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Sin embargo, los estudios han demostrado que los números reducidos de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son funcionales, aunque menos que los CFTR de tipo salvaje. (Dalemans y otros (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning y otros, supra; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de $\Delta F508$ -CFTR, otras mutaciones que causan enfermedades en CFTR que resultan en tráfico defectuoso, síntesis y/o activación de canales podrían estar reguladas hacia arriba o hacia abajo para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o la gravedad de la enfermedad.

[0009] Aunque CFTR transporta una variedad de moléculas, además de aniones, es evidente que este papel (el transporte de aniones) representa un elemento en un importante mecanismo de transporte de iones y agua a través del epitelio. Los otros elementos incluyen el canal epitelial de Na^+ , ENaC, $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ co-transportador, la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa y los canales de la membrana basolateral K^+ , que son responsables de la captación de cloruro en la célula.

[0010] Estos elementos trabajan juntos para conseguir el transporte direccional a través del epitelio a través de su expresión selectiva y la localización dentro de la célula. La absorción de cloruro tiene lugar por la actividad coordinada de ENaC y CFTR presentes en la membrana apical y en la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa y en los canales de iones 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 luego puede salir pasivamente de la célula a través de canales de Cl^- , lo que resulta en un transporte vectorial. El arreglo del co-transportador $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, la bomba Na^+/K^+ -ATPasa y los canales 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. Debido a que el agua probablemente nunca se transporta de forma activa, su flujo a través de los epitelios depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo de sodio y cloruro a granel.

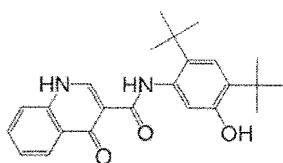
[0011] Como se discutió anteriormente, se cree que la supresión de residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente, dando como resultado la incapacidad de esta proteína mutante para salir del ER, y el tráfico a la membrana plasmática. Como resultado, cantidades insuficientes de la proteína madura están presentes en la membrana plasmática y el transporte de cloruro dentro de los tejidos epiteliales se reduce significativamente. De hecho, se ha demostrado que este fenómeno celular del procesamiento ER defectuoso de los transportadores ABC por parte de la maquinaria de ER es la base subyacente no solo para la enfermedad de la FQ, sino también para una amplia gama de otras enfermedades aisladas y heredadas.

[0012] La N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida es un potente y selectivo potenciador de CFTR de tipo salvaje y formas mutantes (incluyendo, por ejemplo, $\Delta F508$, R117H y G551D) de CFTR humano. La N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida es útil para el tratamiento de pacientes adultos con fibrosis quística y al menos un alelo G551D-CFTR.

[0013] Por consiguiente, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas biodisponibles estables de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida útil para el tratamiento de pacientes con FQ y métodos de administración del mismo. El documento WO 2007/079139 A2 describe formas de estado sólido de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxi-fenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 1), sus composiciones farmacéuticas y sus métodos”.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0014] La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 34,1% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en el que la dispersión comprende 80% en peso de N-[2,4- Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa o sustancialmente amorfa (Compuesto 1):



Compuesto 1

en peso de la dispersión, 19,5% en peso de HPMCAS en peso de la dispersión, y 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30,5% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30,4% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de

5 croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 0,5% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición; en el que la composición farmacéutica se prepara en una tableta; para uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de la fibrosis quística en un paciente, en el que dicho uso comprende administrar la composición farmacéutica simultáneamente, antes o después de uno o más de otros agentes terapéuticos deseados; y en el que el paciente posee un receptor transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) con una mutación $\Delta F508$ en ambos alelos. Las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más de los siguientes excipientes: un relleno, un desintegrante, un deslizante, un lubricante, un aglutinante y un surfactante.

10 **[0015]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 15 mg del Compuesto 1 amorfo. En ciertas formas de realización, la dispersión sólida comprende aproximadamente 15 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

15 **[0016]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 25 mg del Compuesto 1 amorfo. En ciertas realizaciones, la dispersión sólida comprende aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

20 **[0017]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 50 mg del Compuesto 1 amorfo. En ciertas formas de realización, la dispersión sólida comprende aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

25 **[0018]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 75 mg del Compuesto 1 amorfo. En ciertas formas de realización, la dispersión sólida comprende aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

30 **[0019]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 100 mg del Compuesto 1 amorfo. En ciertas formas de realización, la dispersión sólida comprende aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

35 **[0020]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 150 mg del Compuesto 1 amorfo. En ciertas formas de realización, la dispersión sólida comprende aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

40 **[0021]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 250 mg del Compuesto 1 amorfo. En ciertas formas de realización, la dispersión sólida comprende aproximadamente 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

45 **[0022]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg del Compuesto 1 amorfo. En ciertas formas de realización, la dispersión sólida comprende hasta alrededor de 5 mg del Compuesto 1 sustancialmente amorfo. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg del Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

50 **[0023]** En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg del Compuesto 1 amorfo. En ciertas formas de realización, la dispersión sólida comprende a alrededor 1 mg del Compuesto 1 sustancialmente amorfo. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende 0,5 mg, 0,75 mg, o 1 mg del Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

55 **[0024]** La forma sólida del compuesto 1 en la composición farmacéutica es una dispersión sólida que comprende Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Las realizaciones de este aspecto incluyen uno o más de los siguientes: la dispersión sólida es un polvo que tiene un diámetro medio de partículas mayor que aproximadamente 5 μm o la dispersión sólida tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,10 g/cc o mayor.

60 **[0025]** Las composiciones farmacéuticas también comprenden un agente de relleno (por ejemplo, lactosa, sorbitol, celulosas, fosfatos de calcio, almidones, azúcares (por ejemplo, manitol, sacarosa, o similares) o cualquier combinación de los mismos) en concentraciones de al menos aproximadamente 10% en peso por peso de la

composición; un desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio o una combinación de los mismos) en concentraciones de aproximadamente el 10% en peso o menos en peso de la composición; un tensioactivo (p. ej., laurilsulfato de sodio, estearil fumarato de sodio (SSF), monooleato de polioxietileno 20 sorbitán, o cualquier combinación de los mismos) en concentraciones de aproximadamente el 10% en peso o menos en peso de la composición; un aglutinante (por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, sacarosa, almidón de maíz, celulosa modificada (por ejemplo, hidroximetilcelulosa), o cualquier combinación de los mismos) en concentraciones de al menos aproximadamente 1% en peso de la composición; un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, talco o una combinación de los mismos) en concentraciones de aproximadamente 2% en peso o menos en peso de la composición; y un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite hidrogenado, estearil fumarato de sodio o cualquier combinación de los mismos) en concentraciones de aproximadamente el 2% en peso o menos en peso de la composición.

[0026] Dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender opcionalmente uno o más colorantes, fragancias, y/o sabores para mejorar su atractivo visual, el gusto y olor.

[0027] La composición farmacéutica que consiste en una tableta como se define en las reivindicaciones para uso como se define en las reivindicaciones comprende una dispersión sólida, una carga, un disgregante, un agente tensioactivo, un aglutinante, un deslizante y un lubricante, en el que el comprimido opcionalmente tiene una disolución de al menos aproximadamente el 50% en aproximadamente 30 minutos, y la dispersión sólida comprende un Compuesto 1 sustancialmente amorfo. Como se indica a continuación, la disolución se mide con un aparato estándar USP Tipo II que emplea un medio de disolución de lauril sulfato de sodio al 0,6% disuelto en 900 ml de agua DI (o un volumen de medio que tiene la misma relación de SLS a agua DI) a una temperatura de aproximadamente 37°C. Se prueba una tableta experimental única en cada recipiente de prueba del aparato. La disolución también se puede medir con un aparato estándar USP Tipo II que emplea un medio de disolución de lauril sulfato de sodio al 0,7% disuelto en 900 ml de tampón de fosfato de sodio 50 mM (pH 6,8) a una temperatura de aproximadamente 37°C. La disolución también se puede medir con un aparato estándar USP Tipo II que emplea un medio de disolución de lauril sulfato de sodio al 0,5% disuelto en 900 ml de tampón de fosfato de sodio 50 mM (pH 6,8) a una temperatura de aproximadamente 37°C. Se prueba una tableta experimental única en cada recipiente de prueba del aparato.

[0028] La composición farmacéutica que consiste en una tableta como se define en las reivindicaciones para uso como se define en las reivindicaciones comprende una dispersión sólida que comprende el Compuesto amorfo o sustancialmente amorfo 1 y HPMCAS; y, un relleno, un desintegrante, un surfactante, un aglutinante, un deslizante y un lubricante, en donde la tableta tiene opcionalmente una dureza de al menos aproximadamente 5 Kp.

[0029] En aún otro aspecto, los comprimidos descritos en el presente documento están recubiertos.

[0030] En otro aspecto, los comprimidos recubiertos descritos en el presente documento están coloreados.

[0031] En otro aspecto más, las tabletas recubiertas de color incluyen texto o imágenes. Por ejemplo, el texto o las imágenes pueden imprimirse en la tableta recubierta de color.

[0032] En otros aspectos, los comprimidos recubiertos de color incluyen de aproximadamente 3% en peso de un recubrimiento de película que comprende un colorante azul, tal como OPADRY® II. En algunas realizaciones, las tabletas coloreadas se pueden etiquetar con un logotipo y un texto que indican la potencia del ingrediente activo en la tableta usando una tinta negra, como Opacode® WB u Opacode® S-1-17823. En otras realizaciones adicionales, los comprimidos recubiertos de color se recubren con un colorante, se enceran y luego se etiquetan con un logotipo, otra imagen y/o texto usando una tinta adecuada. En algunas realizaciones, los comprimidos se recubren con aproximadamente el 3% en peso de colorante y se enceran con polvo de cera de Carnauba pesados en una cantidad de aproximadamente el 0,01% p/p del peso del núcleo inicial del comprimido. Las tabletas enceradas se pueden etiquetar con un logotipo y un texto que indiquen la fuerza del ingrediente activo en la tableta usando una tinta adecuada.

[0033] En el presente documento se describe un método para producir una composición farmacéutica que comprende las etapas de proporcionar una mezcla de una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo, un aglutinante, un deslizante, un surfactante, un lubricante, un desintegrante y una carga y comprimiendo la mezcla en una tableta que tiene una disolución de al menos aproximadamente el 50% en aproximadamente 30 minutos. En un ejemplo, la mezcla se comprime hasta una dureza de al menos aproximadamente 5 Kp.

[0034] En el presente documento se describe un método para producir una composición farmacéutica que comprende las etapas de proporcionar una mezcla de una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, un aglutinante, un deslizante, un surfactante, un lubricante, un desintegrante y una carga y comprimiendo la mezcla en una tableta que tiene una disolución de al menos aproximadamente el 70% en aproximadamente 30 minutos.

[0035] La composición farmacéutica según se define en las reivindicaciones anexas para uso como se define en las reivindicaciones anexas se pueden administrar por vía oral a un paciente al menos una vez por día, en el que la

dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas realizaciones, la tableta se administra por vía oral al paciente una vez al día. Otros comprimidos útiles en este método comprenden una dispersión sólida que contiene al menos aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. Algunas tabletas útiles en este método comprenden una dispersión sólida que contiene al menos aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. Otras tabletas útiles en este método comprenden una dispersión sólida que contiene al menos aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. Sin embargo, otras tabletas útiles en este método comprenden una dispersión sólida que contiene al menos aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. En otro método, la administración comprende administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una tableta que comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, una carga, un aglutinante, un deslizante, un desintegrante, un surfactante y un lubricante, en cuya dispersión sólida contiene al menos aproximadamente 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.

[0036] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral a un paciente al menos una vez por día, en la que la que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg del Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende de 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. En algunas realizaciones, el comprimido para uso tal como se define en las reivindicaciones se administra por vía oral al paciente una vez al día.

[0037] La composición farmacéutica usada en la invención puede ser la administración oral a un paciente al menos una vez por día, en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg del Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende 0,5 mg, 0,75 mg, o 1 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. En algunas realizaciones, el comprimido para uso como se define en las reivindicaciones se administra por vía oral al paciente una vez al día.

[0038] Las composiciones farmacéuticas utilizadas en la invención se pueden administrar por vía oral al menos una vez al día. En otras realizaciones, la composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral una vez al día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral dos veces al día.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0039] La Figura 1 presenta una ilustración gráfica de los perfiles de disolución de comprimidos ejemplares según la presente invención.

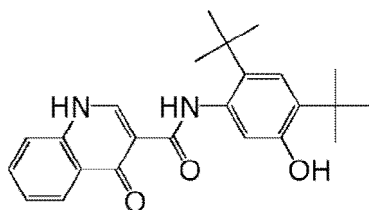
DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0040] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 34,1% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en el que la dispersión comprende 80% en peso de N-sustancialmente amorfo o amorfo [2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 1) en peso de la dispersión, 19,5% en peso de HPMCAS en peso de la dispersión, y 0,5% en peso de SLS por peso de la dispersión; aproximadamente el 30,4% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30,4% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 0,5% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición; en el que la composición farmacéutica se prepara en una tableta; para usar en el tratamiento o la disminución de la gravedad de la fibrosis quística en un paciente; en el que dicho uso comprende administrar la composición farmacéutica actualmente, con, antes o después de uno o más de otros productos terapéuticos deseados; y en el que el paciente posee un receptor transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) con una mutación $\Delta F508$ en ambos alelos. Un método para fabricar una composición farmacéutica que comprende N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida, y un método para administrar un producto farmacéutico. aquí se describe una composición que comprende una forma sólida de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida.

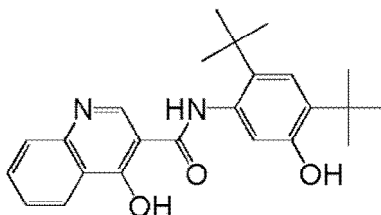
I. DEFINICIONES

[0041] Tal como se utiliza aquí, el término "ingrediente farmacéutico activo" o "API" se refiere a un compuesto biológicamente activo. Las API ejemplares incluyen un potenciador de la FQ (por ejemplo, N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida).

[0042] Como se usa en el presente documento, el término "compuesto 1" se usa indistintamente con "N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida", que tiene la siguiente estructura:



[0043] "Compuesto 1" también significa formas tautoméricas tales como:



[0044] Como se usa en el presente documento, el término "amorfo" se refiere a un material sólido que no tiene un orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente líquidos sobreenfriados en los que las moléculas se disponen de manera aleatoria, de modo que no hay una disposición bien definida, por ejemplo, empaquetamiento molecular y no hay un orden de largo alcance. Los sólidos amorfos son generalmente isotrópicos, es decir, exhiben propiedades similares en todas las direcciones y no tienen puntos de fusión definidos. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene picos cristalinos característicos nítidos en su patrón de difracción de potencia de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino según lo determinado por XRPD). En su lugar, uno o varios picos amplios (p. ej., halos) aparecen en su patrón XRPD. Los picos anchos son característicos de un sólido amorfo. Ver, US 2004/0006237 para una comparación de XRPDs de un material amorfo y material cristalino.

[0045] Tal como se utiliza aquí, el término "sustancialmente amorfo" se refiere a un material sólido que tiene poca o ninguna orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Por ejemplo, los materiales sustancialmente amorfos tienen menos de aproximadamente el 15% de cristalinidad (por ejemplo, menos de aproximadamente el 10% de cristalinidad o menos de aproximadamente el 5% de cristalinidad). También se señala que el término "sustancialmente amorfo" incluye el descriptor, "amorfo", que se refiere a materiales que no tienen cristalinidad (0%).

[0046] Como se usa en este documento, el término "dispersión" se refiere a un sistema disperso en el que se distribuye una sustancia, la fase dispersa, en unidades discretas, a lo largo de una segunda sustancia (la fase continua o vehículo). El tamaño de la fase dispersa puede variar considerablemente (p. ej., moléculas individuales, partículas coloidales de dimensión nanométrica, a múltiples micras de tamaño). En general, las fases dispersas pueden ser sólidos, líquidos o gases. En el caso de una dispersión sólida, las fases dispersas y continuas son ambas sólidas. En aplicaciones farmacéuticas, una dispersión sólida puede incluir: un fármaco amorfo en un polímero amorfo; un fármaco amorfo en polímero cristalino; un fármaco cristalino en un polímero amorfo; o un fármaco cristalino en polímero cristalino. En esta invención, una dispersión sólida puede incluir un fármaco amorfo en un polímero amorfo o un fármaco amorfo en un polímero cristalino. En algunas realizaciones, una dispersión sólida incluye el polímero que constituye la fase dispersa, y el fármaco constituye la fase continua. O, una dispersión sólida incluye el fármaco que constituye la fase dispersa, y el polímero constituye la fase continua.

[0047] En la presente memoria, el término "dispersión sólida" se refiere en general a una dispersión sólida de dos o más componentes, por lo general, uno o más medicamentos (por ejemplo, un medicamento (por ejemplo, Compuesto 1)) y polímeros, pero posiblemente contengan otros componentes como surfactantes u otros excipientes farmacéuticos, donde el (los) medicamento(s) (por ejemplo, Compuesto 1) es (son) sustancialmente amorfo(s) (por ejemplo, que tiene(n) aproximadamente el 15% o menos (por ejemplo, aproximadamente el 10% o menos, o aproximadamente el 5% o menos) del fármaco cristalino (por ejemplo, N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida) o amorfo (es decir, que no tiene un fármaco cristalino), y la estabilidad física y/o la disolución y/o solubilidad del fármaco sustancialmente amorfo o amorfo se ve reforzada por otros componentes. Las dispersiones sólidas incluyen típicamente un compuesto dispersado en un medio portador apropiado, tal como un vehículo en estado sólido. Por ejemplo, un vehículo comprende un polímero (por ejemplo, un polímero soluble en agua o un polímero parcialmente soluble en agua) y puede incluir excipientes opcionales tales como excipientes funcionales (por ejemplo, uno o más tensioactivos) o excipientes no funcionales (por ejemplo, uno o más rellenos). Otra dispersión sólida ejemplar es un co-precipitado o un co-fundido de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida con al menos un polímero.

[0048] Un "Co-precipitado" es un producto después de la disolución de un fármaco y un polímero en un disolvente o mezcla de disolvente, seguido de la eliminación del disolvente o mezcla de disolvente. Algunas veces el polímero puede ser suspendido en el solvente o mezcla de solventes. El solvente o mezcla de solventes incluye solventes orgánicos y fluidos supercríticos. Un "co-fundido" es un producto después de calentar un fármaco y un polímero para fundir, opcionalmente en presencia de un solvente o mezcla de solventes, seguido de la mezcla, eliminación de al menos una porción del solvente, si corresponde, y enfriamiento a temperatura ambiente a una velocidad seleccionada.

[0049] Como se usa en este documento, "cristalinidad" se refiere al grado de orden estructural en un sólido. Por ejemplo, el Compuesto 1, que es sustancialmente amorfo, tiene menos de aproximadamente 15% de cristalinidad, o su estructura en estado sólido es menos de aproximadamente 15% de cristalino. En otro ejemplo, el Compuesto 1, que es amorfo, tiene una cristalinidad cero (0%).

[0050] Como se usa en este documento, un "potenciador de FQ" hace referencia a un compuesto que exhibe actividad biológica caracterizada por la funcionalidad de la proteína CFTR mutante presente en la superficie celular a niveles de tipo salvaje aproximadamente.

[0051] Como se usa en este documento, un "excipiente" es un ingrediente inactivo en una composición farmacéutica. Los ejemplos de excipientes incluyen cargas o diluyentes, tensioactivos, aglutinantes, deslizantes, lubricantes, desintegrantes y similares.

[0052] Como se usa en este documento, un "disgregante" es un excipiente que hidrata una composición farmacéutica y ayuda en la dispersión de la tableta. Los ejemplos de desintegrantes incluyen croscarmelosa de sodio y/o glicolato de almidón de sodio.

[0053] Como se usa en este documento, un "diluyente" o "relleno" es un excipiente que agrega volumen a una composición farmacéutica. Los ejemplos de cargas incluyen lactosa, sorbitol, celulosas, fosfatos de calcio, almidones, azúcares (por ejemplo, manitol, sacarosa o similares) o cualquier combinación de los mismos.

[0054] Como se usa en este documento, un "tensioactivo" es un excipiente que imparte composiciones farmacéuticas con solubilidad y/o humectabilidad mejorada. Los ejemplos de surfactantes incluyen lauril sulfato de sodio (SLS), estearil fumarato de sodio (SSF), monooleato de sorbitán de polioxietileno 20 (por ejemplo, Tween™), o cualquier combinación de los mismos.

[0055] Como se usa en este documento, un "aglutinante" es un excipiente que confiere una composición farmacéutica con una mejora de la cohesión o resistencia a la tracción (por ejemplo, dureza). Los ejemplos de aglutinantes incluyen fosfato de calcio dibásico, sacarosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina y celulosa modificada (por ejemplo, hidroximetilcelulosa).

[0056] Como se usa en este documento, un "agente deslizante" es un excipiente que imparte composiciones farmacéuticas con propiedades de flujo mejoradas. Los ejemplos de deslizantes incluyen sílice coloidal y/o talco.

[0057] Como se usa en este documento, un "colorante" es un excipiente que confiere una composición farmacéutica con un color deseado. Los ejemplos de colorantes incluyen pigmentos disponibles comercialmente, tales como FD&C Blue # 1 Aluminum Lake, FD&C Blue # 2, otros colores FD&C Blue, dióxido de titanio, óxido de hierro y/o combinaciones de los mismos.

[0058] Como se usa en este documento, un "lubricante" es un excipiente que se añade a composiciones farmacéuticas que se presionan en comprimidos. El lubricante ayuda a compactar los gránulos en tabletas y expulsar una tableta de una composición farmacéutica de una prensa de matriz. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico (estearina), aceite hidrogenado, estearil fumarato de sodio o cualquier combinación de los mismos.

[0059] Como se usa en este documento, "friabilidad" se refiere a la propiedad de un comprimido para permanecer intacto y retener su forma a pesar de una fuerza externa de presión. La friabilidad se puede cuantificar usando la expresión matemática presentada en la ecuación 1:

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

en donde W_0 es el peso original de la tableta y W_f es el peso final de la tableta después de que se coloca a través del friabilador.

[0060] La friabilidad se mide utilizando un aparato de prueba estándar USP que gira las tabletas experimentales durante 100 revoluciones. Algunos comprimidos de la presente invención tienen una friabilidad de menos de aproximadamente el 1% (por ejemplo, menos de aproximadamente el 0,75%, menos de aproximadamente el 0,50% o menos de aproximadamente el 0,30%)

[0061] Como se usa en este documento, "diámetro medio de partícula" es el diámetro medio de partícula utilizando técnicas de medición tales como dispersión de luz láser, análisis de imágenes, o el análisis de tamiz.

[0062] Como se usa en la presente memoria, "densidad aparente" es la masa de partículas de material dividido por el volumen total que ocupa las partículas. El volumen total incluye el volumen de partículas, el volumen vacío entre partículas y el volumen de poros internos. La densidad aparente no es una propiedad intrínseca de un material; puede cambiar dependiendo de cómo se procesa el material.

[0063] Tal como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o sal no tóxica de un éster de un compuesto de esta invención que, al administrarse a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibidor de actividad o residuo del mismo.

[0064] Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge, et al. describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos utilizados en la técnica, como el intercambio iónico.

[0065] Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, edisilato (etanodisulfonato), etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glucosato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurel sulfato, malatoato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, sales valeradas y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N+(alquilo C1-4)4. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos descritos en el presente documento. Se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, de amonio cuaternario y de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y arilsulfonato.

II. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

[0066] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 34,1% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en donde la dispersión comprende 80% en peso de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo en peso de la dispersión, 19,5% en peso de HPMCAS en peso de la dispersión, y 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30,5% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30,4% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 0,5% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición; en el que la composición farmacéutica se prepara en una tableta; para usar en el tratamiento o la disminución de la gravedad de la fibrosis quística en un paciente; en el que dicho uso comprende administrar la composición farmacéutica simultáneamente con, antes o después de uno o más de otros productos terapéuticos deseados; y en el que el paciente posee un receptor transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) con una mutación $\Delta F508$ en ambos alelos.

[0067] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg del Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75, o aproximadamente 1 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

5 **[0068]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg del Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg o aproximadamente 5 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

10 **[0069]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 15 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

15 **[0070]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como la definida en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

20 **[0071]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende de aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

25 **[0072]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

30 **[0073]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende alrededor de 100 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

35 **[0074]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende alrededor de 150 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

40 **[0075]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende alrededor de 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

45 **[0076]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg del Compuesto 1 amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75, o alrededor de 1 mg de Compuesto 1 amorfo.

50 **[0077]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, o aproximadamente 5 mg de Compuesto 1 amorfo.

55 **[0078]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprende una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 15 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

60 **[0079]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 25 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

65 **[0080]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las

reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 50 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

- 5 **[0081]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 75 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.
- 10 **[0082]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 100 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.
- 15 **[0083]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 150 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.
- 20 **[0084]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 250 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.
- 25 **[0085]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 en la que la dispersión sólida comprende un polímero, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.
- 30 **[0086]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg del Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75, o alrededor de 1 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.
- 35 **[0087]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg del Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg,
- 40 aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, o aproximadamente 5 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.
- 45 **[0088]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprende una dispersión sólida del Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 15 mg del Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.
- 50 **[0089]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 25 mg del Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.
- 55 **[0090]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, como para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.
- 60 **[0091]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 75 mg del Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.
- 65 **[0092]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende alrededor de 100 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

5 [0093] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende alrededor de 150 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

10 [0094] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende alrededor de 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

15 [0095] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg del Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75, o alrededor de 1 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

20 [0096] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg o aproximadamente 5 mg del Compuesto 1 amorfo.

25 [0097] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 15 mg del Compuesto 1 amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

30 [0098] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 25 mg del Compuesto 1 amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

35 [0099] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 50 mg del Compuesto 1 amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

40 [0100] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 75 mg del Compuesto 1 amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

45 [0101] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 100 mg del Compuesto 1 amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

50 [0102] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 150 mg del Compuesto 1 amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

55 [0103] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida comprende aproximadamente 250 mg del Compuesto 1 amorfo, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

60 [0104] Un aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden un potenciador API de FQ (por ejemplo, una dispersión sólida de 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, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

65 [0105] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 5
- a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y un polímero;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - f. un deslizante y
 - g. un lubricante,

10 en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0106] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 15
- a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y un polímero;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - 20 f. un deslizante y
 - g. un lubricante,

25 en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0107] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 30
- a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y un polímero;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - f. un deslizante y
 - 35 g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 15 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

40 **[0108]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 45
- a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y un polímero;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - f. un deslizante y
 - 50 g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0109] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 55
- a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y un polímero;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - 60 d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - f. un deslizante y
 - g. un lubricante,

65 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0110] En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 5 a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y un polímero;
b. un relleno
c. un desintegrante
d. un surfactante
e. un aglutinante
10 f. un deslizante y
g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

15 **[0111]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 20 a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y un polímero;
b. un relleno
c. un desintegrante
d. un surfactante
e. un aglutinante
f. un deslizante y
25 g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

30 **[0112]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 35 a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y un polímero;
b. un relleno
c. un desintegrante
d. un surfactante
e. un aglutinante
f. un deslizante y
g. un lubricante,

40 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

45 **[0113]** En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 50 a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y un polímero;
b. un relleno
c. un desintegrante
d. un surfactante
e. un aglutinante
f. un deslizante y
55 g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0114] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 60 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y un polímero;
b. un relleno
c. un desintegrante
d. un surfactante
e. un aglutinante
65 f. un deslizante y
g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg de Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

5 **[0115]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 10 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y un polímero;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- 15 g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

20 **[0116]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 25 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y un polímero;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante,

30 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 15 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

35 **[0117]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 40 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y un polímero;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante,

45 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 25 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0118] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 50 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y un polímero;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- 55 e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 50 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

60 **[0119]** En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 65 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y un polímero;
- b. un relleno
- c. un desintegrante

- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante,

5 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 75 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

10 **[0120]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y un polímero;
- b. un relleno
- 15 c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante,

20 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 100 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

25 **[0121]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y un polímero;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- 30 d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante,

35 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 150 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0122] En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 40 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y un polímero;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- 45 f. un deslizante y
- g. un lubricante,

50 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 250 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0123] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 55 a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS;
- b. un relleno
- c. un desintegrante d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- 60 g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

65 **[0124]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 5
- a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - f. un deslizante y
 - g. un lubricante,

10 en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0125] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 15
- a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - 20 f. un deslizante y
 - g. un lubricante,

25 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 15 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0126] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 30
- a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - 35 f. un deslizante y
 - g. un lubricante,

40 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0127] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 45
- a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - f. un deslizante y
 - 50 g. un lubricante,

55 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0128] En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 60
- a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - f. un deslizante y
 - 65 g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0129] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 5 a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS;
b. un relleno
c. un desintegrante
d. un surfactante
e. un aglutinante
10 f. un deslizante y
g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

15 **[0130]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 20 a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS;
b. un relleno
c. un desintegrante
d. un surfactante
e. un aglutinante
f. un deslizante y
25 g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

30 **[0131]** En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 35 a. una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS;
b. un relleno
c. un desintegrante
d. un surfactante
e. un aglutinante
f. un deslizante y
g. un lubricante,

40 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

45 **[0132]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 50 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS;
b. un relleno
c. un desintegrante
d. un surfactante
e. un aglutinante
f. un deslizante y
g. un lubricante,

55 en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg de Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0133] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 60 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS;
b. un relleno
c. un desintegrante
d. un surfactante
e. un aglutinante
65 f. un deslizante y
g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

5 **[0134]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- 10 d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante,

15 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 15 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

20 **[0135]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- 25 e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante,

30 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 25 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0136] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 35 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- 40 f. un deslizante y
- g. un lubricante,

45 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 50 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0137] En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 50 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- 55 g. un lubricante,

en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 75 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

60 **[0138]** En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS;
- b. un relleno
- 65 c. un desintegrante
- d. un surfactante

- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante,

5 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 100 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0139] En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 10 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- 15 e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante,

20 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 150 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0140] En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas que comprenden:

- 25 a. una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo y HPMCAS;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- 30 f. un deslizante y
- g. un lubricante,

35 en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 250 mg del Compuesto 1 amorfo, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

[0141] En una realización, la composición farmacéutica tal como se define en las reivindicaciones anexas comprende una dispersión sólida, una carga, un disgregante, un agente tensioactivo, un aglutinante, un deslizante y un lubricante, en el que la dispersión sólida comprende el Compuesto 1 y un polímero, para uso como se define en las reivindicaciones anexas.

40 **[0142]** La composición farmacéutica usada en la invención se define en las reivindicaciones anexas y comprende una dispersión sólida, una carga, un desintegrante, un surfactante, un aglutinante, un deslizante y un lubricante, en donde la dispersión sólida comprende el 80% en peso del Compuesto 1 en peso de la dispersión y un polímero.

45 **[0143]** Dispersiones sólidas adecuadas del Compuesto 1, es decir, N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida, incluyen, sin limitación, las dispersiones descritas en la publicación PCT N° WO 2007/079139.

50 **[0144]** La composición farmacéutica utilizada en la presente invención comprende una dispersión sólida del Compuesto 1. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende Compuesto 1 sustancialmente amorfo, donde el Compuesto 1 es menor que aproximadamente 15% (por ejemplo, menos que aproximadamente 10% o menos que aproximadamente el 5%) cristalino, y al menos un polímero. En otro ejemplo, la dispersión sólida comprende el Compuesto 1 amorfo, es decir, el Compuesto 1 tiene aproximadamente un 0% de cristalinidad. La concentración del Compuesto 1 en la dispersión sólida depende de varios factores, tales como la cantidad de composición farmacéutica necesaria para proporcionar una cantidad deseada del Compuesto 1 y el perfil de disolución deseado de la composición farmacéutica.

55 **[0145]** Los polímeros útiles en estas dispersiones sólidas son polímeros inertes, farmacéuticamente aceptables, que son al menos parcialmente solubles en agua o fluidos biológicos. Los polímeros pueden incluir homopolímeros (por ejemplo, polisacáridos) o copolímeros (por ejemplo, copolímeros de bloques). La dispersión sólida comprende sustancialmente N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa sustancialmente amorfo o amorfo. (HPMCAS).

60 **[0146]** En otra realización, La composición farmacéutica comprende una dispersión sólida que contiene Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en la que la dispersión sólida tiene un diámetro medio de partículas, medido mediante dispersión de luz (por ejemplo, usando un Malvern Mastersizer disponible de Malvern Instruments en

Inglaterra) de más de unos 5 μm (por ejemplo, más de unos 6 μm , más de unos 7 μm , más de unos 8 μm , o más de unos 10 μm). Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende una dispersión sólida que contiene el Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en la que la dispersión sólida tiene un diámetro medio de partículas, medido por dispersión de luz, de más de aproximadamente 5 μm (por ejemplo, mayor de aproximadamente 6 μm), mayor que aproximadamente 7 μm , mayor que aproximadamente 8 μm , o mayor que aproximadamente 10 μm). En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende una dispersión sólida que comprende Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en donde la dispersión sólida tiene un diámetro de partícula medio, medido por dispersión de luz, de aproximadamente 7 μm a aproximadamente 25 μm . Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende una dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en la que la dispersión sólida tiene un diámetro de partícula medio, medido por dispersión de luz, de aproximadamente 7 μm a aproximadamente 25 μm . En aún otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende una dispersión sólida que comprende Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en la que la dispersión sólida tiene un diámetro de partícula medio, medido por dispersión de luz, de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 35 μm . Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende una dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en la que la dispersión sólida tiene un diámetro de partícula medio, medido por dispersión de luz, de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 35 μm . En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende una dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en la que la dispersión sólida tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,10 g/cc o mayor (por ejemplo, 0,15 g/cc o mayor, 0,17 g/cc). o mayor). Por ejemplo, la composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en la que la dispersión sólida tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,10 g/cc o mayor (por ejemplo, 0,15 g/cc o mayor, 0,17 g/cc o mayor). En otro caso, la composición farmacéutica comprende una dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,10 g/cc a aproximadamente 0,45 g/cc (por ejemplo, de aproximadamente 0,15 g/cc a aproximadamente 0,42 g/cc, o desde aproximadamente 0,17 g/cc a aproximadamente 0,40 g/cc). En otro caso más, la composición farmacéutica comprende una dispersión sólida que incluye el Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,10 g/cc a aproximadamente 0,45 g/cc (por ejemplo, de aproximadamente 0,15 g/c). cc a aproximadamente 0,42 g/cc, o desde aproximadamente 0,17 g/cc a aproximadamente 0,40 g/cc). En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende una dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 sustancialmente amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,10 g/cc a aproximadamente 0,45 g/cc (por ejemplo, de aproximadamente 0,15 g/c). cc a aproximadamente 0,42 g/cc, o desde aproximadamente 0,17 g/cc a aproximadamente 0,40 g/cc). Por ejemplo, la composición farmacéutica incluye una dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 amorfo y HPMCAS, en el que la dispersión sólida tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,10 g/cc a aproximadamente 0,45 g/cc (por ejemplo, de aproximadamente 0,15 g/cc a aproximadamente 0,42 g/cc, o desde aproximadamente 0,17 g/cc hasta aproximadamente 0,40 g/cc).

[0147] Las dispersiones sólidas se utilizan en la presente invención comprenden lauril sulfato de sodio (SLS)

[0148] La dispersión sólida utilizada en la invención contiene 80% en peso de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, 19,5% en peso de HPMCAS, y 0,5% en peso de SLS.

[0149] Además de la dispersión sólida del Compuesto 1, las composiciones farmacéuticas usadas en la presente invención también comprenden uno o más excipientes tales como cargas, desintegrantes, tensioactivos, aglutinantes, deslizantes, lubricantes, colorantes o fragancias.

[0150] Los rellenos adecuados para la presente 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 o la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los rellenos ejemplares incluyen lactosa, sorbitol, celulosas, fosfatos de calcio, almidones, azúcares (por ejemplo, manitol, sacarosa o similares), o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la composición farmacéutica comprende al menos una carga en una cantidad de al menos aproximadamente el 10% en peso (por ejemplo, al menos aproximadamente el 20% en peso, al menos aproximadamente el 25% en peso, o al menos aproximadamente el 27% en peso de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 60% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 55% en peso, de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 50% en peso, o de aproximadamente 27% en peso a aproximadamente 45% en peso) de relleno, en peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente el 20% en peso (por ejemplo, al menos el 25% en peso o al menos el 27% en peso) de lactosa, en peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 60% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 55% en peso o de aproximadamente 27% en peso a aproximadamente 45% en peso) de lactosa, en peso de la composición.

[0151] Los desintegrantes adecuados para la presente 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 o la actividad biológica de la composición farmacéutica.

Los desintegrantes ejemplares incluyen croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio o una combinación de los mismos. En una realización, la composición farmacéutica comprende un desintegrante en una cantidad de aproximadamente 10% en peso o menos (por ejemplo, aproximadamente 7% en peso o menos, aproximadamente 6% en peso o menos, o aproximadamente 5% en peso o menos) de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 1,5% en peso a aproximadamente 7,5% en peso o de aproximadamente 2,5% en peso a aproximadamente 6% en peso) de desintegrante, en peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 10% en peso o menos (por ejemplo, 7% en peso o menos, 6% en peso o menos, o 5% en peso o menos) de croscarmelosa de sodio, en peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 1,5% en peso a aproximadamente 7,5% en peso o de aproximadamente 2,5% en peso a aproximadamente 6% en peso) de croscarmelosa de sodio, en peso de la composición. En algunos ejemplos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 7,5% en peso o de aproximadamente 1,5% en peso a aproximadamente 6% en peso) de desintegrante, en peso de la composición. En aún otros ejemplos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 1,5% en peso a aproximadamente 7,5% en peso o de aproximadamente 2,5% en peso a aproximadamente 6% en peso) de desintegrante, en peso de la composición.

[0152] Los agentes tensioactivos adecuados para la presente invención mejoran la solubilidad de la composición farmacéutica y son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, que no reducen sustancialmente la estabilidad química, la estabilidad física, la dureza, o la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los tensioactivos ejemplares incluyen lauril sulfato de sodio (SLS), estearil fumarato de sodio (SSF), monooleato de polioxietileno 20 sorbitán (por ejemplo, Tween™), cualquier combinación de los mismos, o similares. En una realización, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 10% en peso o menos (por ejemplo, aproximadamente 5% en peso o menos, aproximadamente 2% en peso o menos, aproximadamente 1% en peso o menos, aproximadamente 0,8% en peso o menos, o aproximadamente 0,6% en peso o menos) de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica incluye de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 0,1% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 0,2% en peso o de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 0,3% en peso) de tensioactivo, en peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende 10% en peso o menos (por ejemplo, aproximadamente 5% en peso o menos, aproximadamente 2% en peso o menos, aproximadamente 1% en peso o menos, aproximadamente 0,8% en peso o menos, o aproximadamente 0,6% en peso o menos) de lauril sulfato de sodio, en peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 0,1% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 0,2% en peso o de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 0,3% en peso) de lauril sulfato de sodio, por peso de la composición.

[0153] Los aglutinantes adecuados para la presente invención mejoran la resistencia de la tableta 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 o la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los aglomerantes ejemplares incluyen celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, sacarosa, almidón de maíz, celulosa modificada (por ejemplo, hidroximetil celulosa), o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la composición farmacéutica comprende un aglutinante en una cantidad de al menos aproximadamente 1% en peso (por ejemplo, al menos aproximadamente 10% en peso, al menos aproximadamente 15% en peso, al menos aproximadamente 20% en peso, o al menos aproximadamente 22% en peso) de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 50% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 45% en peso o de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 45% en peso) de aglutinante, en peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente el 1% en peso (por ejemplo, al menos aproximadamente el 10% en peso, al menos aproximadamente el 15% en peso, al menos aproximadamente el 20% en peso, o al menos aproximadamente el 22% en peso) de celulosa microcristalina, en peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 50% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 45% en peso o de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 45% en peso) de celulosa microcristalina, en peso de la composición.

[0154] Los deslizantes adecuados para la presente 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 o la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los ejemplos de deslizantes incluyen dióxido de silicio coloidal, talco o una combinación de los mismos. En una realización, la composición farmacéutica comprende un deslizante en una cantidad de 2% en peso o menos (por ejemplo, 1,75% en peso, 1,25% en peso o menos, o 1,00% en peso o menos) en peso de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 0,05% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 1,5% en peso a aproximadamente 0,07% en peso o de aproximadamente 1,0% en peso a aproximadamente 0,09% en peso) de deslizante, en peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende 2% en peso o menos (por ejemplo, 1,75% en

peso, 1,25% en peso o menos, o 1,00% en peso o menos) de dióxido de silicio coloidal, en peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 0,05% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 1,5% en peso a aproximadamente 0,07% en peso o de aproximadamente 1,0% en peso a aproximadamente 0,09% en peso) de dióxido de silicio coloidal, por peso de la composición.

[0155] Los lubricantes adecuados para la presente invención mejoran la compresión y expulsión de composiciones farmacéuticas comprimidas de una prensa de matriz y son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la solubilidad, la dureza o la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los lubricantes ejemplares incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico (estearina), aceite hidrogenado, estearil fumarato de sodio o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la composición farmacéutica comprende un lubricante en una cantidad de 2% en peso o menos (por ejemplo, 1,75% en peso, 1,25% en peso o menos, o 1,00% en peso o menos) en peso de la composición. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 0,10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 1,5% en peso a aproximadamente 0,15% en peso o de aproximadamente 1,3% en peso a aproximadamente 0,30% en peso) de lubricante, en peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende 2% en peso o menos (por ejemplo, 1,75% en peso, 1,25% en peso o menos, o 1,00% en peso o menos) de estearato de magnesio, en peso de la composición. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 0,10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 1,5% en peso a aproximadamente 0,15% en peso o de aproximadamente 1,3% en peso a aproximadamente 0,30% en peso) de estearato de magnesio, en peso de la composición.

[0156] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender opcionalmente uno o más colorantes, sabores, y/o fragancias para mejorar el atractivo visual, el sabor y/o aroma de la composición. Los colorantes, sabores 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 o la actividad biológica de la composición farmacéutica. En una realización, la composición farmacéutica comprende un colorante, un sabor y/o una fragancia. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente 1% en peso (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,75% en peso o menos de aproximadamente 0,5% en peso) de cada ingrediente opcionalmente, es decir, colorante, sabor y/o fragancia, en peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente 1% en peso (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,75% en peso o menos de aproximadamente 0,5% en peso) de un colorante. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente 1% en peso (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,75% en peso o menos de aproximadamente 0,5% en peso) de un colorante azul (por ejemplo, FD&C Blue #1 y/o FD&C Blue #2 Aluminum Lake, disponible comercialmente en Colorcon, Inc. de West Point, PA)

[0157] La composición farmacéutica se prepara en comprimidos. Los comprimidos se pueden recubrir con un colorante y, opcionalmente, se pueden etiquetar con un logotipo, otra imagen y/o texto con una tinta adecuada. En aún otras realizaciones, la composición farmacéutica puede prepararse en tabletas y las tabletas pueden recubrirse con un colorante, encerarse y, opcionalmente, etiquetarse con un logotipo, otra imagen y/o texto usando una tinta adecuada. Los colorantes y 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 o la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los colorantes y tintas adecuados pueden ser de cualquier color y están basados en agua o solventes. En una realización, los comprimidos fabricados a partir de la composición farmacéutica se recubren con un colorante y luego se etiquetan con un logotipo, otra imagen y/o texto usando una tinta adecuada. Por ejemplo, las tabletas que comprenden una composición farmacéutica como se describe en el presente documento pueden recubrirse con aproximadamente el 3% en peso (por ejemplo, menos de aproximadamente el 6% en peso o menos de aproximadamente el 4% en peso) de recubrimiento de película que comprende un colorante. Las tabletas coloreadas se pueden etiquetar con un logotipo y un texto que indiquen la fuerza del ingrediente activo en la tableta usando una tinta adecuada. En otro ejemplo, las tabletas que comprenden la composición farmacéutica como se describe en el presente documento pueden recubrirse con aproximadamente el 3% en peso (por ejemplo, menos de aproximadamente el 6% en peso o menos de aproximadamente el 4% en peso) de un revestimiento de película que comprende un colorante azul (por ejemplo, OPADRY® II), disponible comercialmente en Colorcon, Inc. de West Point, Pensilvania). Las tabletas coloreadas se pueden etiquetar con un logotipo y un texto que indica la potencia del ingrediente activo en la tableta usando una tinta negra (por ejemplo, Opacode® WB, disponible comercialmente en Colorcon, Inc. de West Point, PA). En otra realización, los comprimidos fabricados a partir de la composición farmacéutica se recubren con un colorante, se enceran y luego se etiquetan con un logotipo, otra imagen y/o texto usando una tinta adecuada. Por ejemplo, las tabletas que comprenden una composición farmacéutica como se describe en el presente documento pueden recubrirse con aproximadamente el 3% en peso (por ejemplo, menos de aproximadamente el 6% en peso o menos de aproximadamente el 4% en peso) de recubrimiento de película que comprende un colorante. Las tabletas coloreadas se pueden encerar con polvo de cera de Carnauba pesadas en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/p del peso del núcleo de la tableta de partida. Las tabletas enceradas se pueden etiquetar con un logotipo y un texto que indiquen la fuerza del ingrediente activo en la tableta usando una tinta adecuada. En otro ejemplo, las tabletas que comprenden la composición farmacéutica como se describe en el presente documento pueden recubrirse con

aproximadamente el 3% en peso (por ejemplo, menos de aproximadamente el 6% en peso o menos de aproximadamente el 4% en peso) de un revestimiento de película que comprende un colorante azul (por ejemplo, OPADRY® II), disponible comercialmente en Colorcon, Inc. de West Point, Pensilvania). Las tabletas coloreadas se pueden encerar con polvo de cera de Carnauba pesadas en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/p del peso del núcleo de la tableta de partida. Las tabletas enceradas se pueden etiquetar con un logotipo y un texto que indica la fuerza del ingrediente activo en la tableta usando una tinta negra (por ejemplo, Opacode® S-1-17823 - una tinta a base de solvente, disponible comercialmente en Colorcon, Inc. de West Point, PA.).

[0158] Una composición farmacéutica descrita en este documento comprende aproximadamente 34,5% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en donde la dispersión comprende de aproximadamente 80% en peso de Compuesto 1 sustancialmente amorfo en peso de la dispersión, sobre 19,5 en peso% de HPMCAS en peso de la dispersión, y aproximadamente 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 1% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición.

[0159] Una composición farmacéutica descrita en este documento es una composición de comprimido farmacéutico en forma de comprimido oblongo con una dureza de $9,5 \text{ Kp} \pm 15$ por ciento comprende aproximadamente 34% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en donde la dispersión comprende de aproximadamente 80% en peso de Compuesto 1 sustancialmente amorfo en peso de la dispersión, aproximadamente 19,5% en peso de HPMCAS en peso de la dispersión, y aproximadamente 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 1% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; y aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición. En ciertas realizaciones, la tableta farmacéutica en forma de comprimido contiene 150 mg del Compuesto 1. En ciertas realizaciones, la tableta farmacéutica en forma de comprimido contiene 100 mg del Compuesto 1.

[0160] Se describe en este documento una composición de tableta farmacéutica en forma de comprimido que tiene una dureza inicial de $11 \text{ Kp} \pm 20$ por ciento comprende aproximadamente el 34,1% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en donde la dispersión comprende aproximadamente el 80% en peso del Compuesto 1 sustancialmente amorfo. en peso de la dispersión, aproximadamente 19,5% en peso de HPMCAS en peso de la dispersión, y aproximadamente 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30,4% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente 3% en peso de croscarmelosa sódica en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 1% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; y aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición. En algunos aspectos, la composición de tableta farmacéutica en forma de comprimido contiene 100 mg del Compuesto 1. En otros aspectos, la composición de tableta farmacéutica en forma de comprimido incluye un recubrimiento de colorante y un logotipo o texto impreso. En algunas realizaciones de este aspecto, la composición de tableta farmacéutica en forma de comprimido incluye un recubrimiento OPADRY® II azul y un logotipo o texto en tinta a base de agua o solvente. En ciertas realizaciones, la tableta farmacéutica en forma de comprimido contiene 150 mg de Compuesto 1.

[0161] La composición farmacéutica utilizada en la presente invención puede opcionalmente ser una composición de comprimido farmacéutico en forma de comprimido oblongo que tiene una dureza inicial de entre aproximadamente 6 y 16 Kp que comprende aproximadamente 34,1% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en el que comprende de dispersión aproximadamente el 80% en peso de Compuesto 1 sustancialmente amorfo en peso de la dispersión, aproximadamente el 19,5% en peso de HPMCAS en peso de la dispersión, y aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30,5% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30,4% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 0,5% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; y aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición. En algunos aspectos, la composición de tableta farmacéutica en forma de comprimido contiene 100 mg del Compuesto 1. En algunos aspectos adicionales, la composición de tableta farmacéutica en forma de comprimido comprende un colorante recubierto, un revestimiento de cera y un logotipo o texto impreso. En algunas realizaciones de este aspecto, la tableta farmacéutica en forma de comprimido incluye un recubrimiento OPADRY® II azul y un logotipo o texto en tinta a base de agua o solvente. En algunos casos, el recubrimiento de colorante es OPADRY® II azul. En algunos casos, el recubrimiento de cera comprende cera de carnauba. En ciertos aspectos, la tinta para el logotipo o texto impreso es una tinta a base de solvente. En algunos aspectos, la composición de tableta farmacéutica en forma de comprimido contiene 150 mg de Compuesto 1.

[0162] La composición farmacéutica utilizada en la presente invención pueden ser opcionalmente una composición de comprimido farmacéutico que tiene una dureza inicial de entre aproximadamente 9 y el 21 Kp que comprende aproximadamente 34,1% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en el que comprende de dispersión aproximadamente el 80% en peso de Compuesto 1 sustancialmente amorfo en peso de la dispersión, aproximadamente el 19,5% en peso de HPMCAS en peso de la dispersión, y aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30,5% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30,4% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 0,5% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; y aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición. En algunas realizaciones, la composición de tableta farmacéutica en forma de comprimido contiene 150 mg del Compuesto 1. En algunos aspectos, la composición de tableta farmacéutica en forma de comprimido comprende además un colorante revestido, un revestimiento de cera y un logotipo o texto impreso. En algunos casos, la tableta incluye un revestimiento OPADRY® II azul y un logotipo o texto con tinta a base de agua o solvente. En otros casos, el revestimiento de cera comprende cera de carnauba. En algunas realizaciones, la tinta para el logotipo o texto impreso es una tinta a base de solvente. En algunos aspectos, la composición de tableta farmacéutica en forma de comprimido contiene 100 mg de Compuesto 1.

[0163] En este documento se describe una composición farmacéutica que comprende aproximadamente el 34% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en la que la dispersión comprende aproximadamente el 80% en peso del Compuesto 1 sustancialmente amorfo en peso de la dispersión, aproximadamente el 19,5% en peso de HPMCAS por peso de la dispersión, y aproximadamente 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 1% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; y aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica contiene 150 mg del Compuesto 1. En otras realizaciones, la composición farmacéutica contiene 100 mg del Compuesto 1.

[0164] En este documento se describe una composición farmacéutica que comprende aproximadamente el 34,1% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en la que la dispersión comprende aproximadamente el 80% en peso del Compuesto 1 sustancialmente amorfo en peso de la dispersión, aproximadamente el 19,5% en peso de HPMCAS mediante peso de la dispersión, y aproximadamente 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30,4% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 1% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; y aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición. En algunos aspectos, la composición farmacéutica contiene 100 mg del Compuesto 1. En otras realizaciones, la composición farmacéutica contiene 150 mg del Compuesto 1. En otros aspectos, la composición farmacéutica se forma como una composición de tableta que incluye un recubrimiento colorante y un Logotipo o texto impreso. En algunas realizaciones de este aspecto, la composición farmacéutica de la tableta incluye un recubrimiento OPADRY® II azul y un logotipo o texto de tinta a base de agua o solvente.

[0165] En otra composición farmacéutica utilizada en la presente invención, una composición farmacéutica comprende aproximadamente 34,1% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en donde la dispersión comprende de aproximadamente 80% en peso de Compuesto 1 sustancialmente amorfo en peso de la dispersión, aproximadamente el 19,5% en peso de HPMCAS en peso de la dispersión, y aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30,5% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30,4% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 0,5% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; y aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición. En algunos aspectos, la tableta farmacéutica contiene 100 mg del Compuesto 1. En otras realizaciones, la composición farmacéutica contiene 150 mg de Compuesto 1. En algunos aspectos adicionales, la composición farmacéutica se forma como una tableta y comprende un colorante revestido, un revestimiento de cera., y un logo o texto impreso. En algunas realizaciones de este aspecto, la tableta farmacéutica incluye un recubrimiento OPADRY® II azul y un logotipo o texto de tinta a base de agua o solvente. En algunos casos, el recubrimiento de colorante es OPADRY® II azul. En algunos casos, el recubrimiento de cera comprende cera de carnauba. En ciertos aspectos, la tinta para el logotipo o texto impreso es una tinta a base de solvente.

[0166] En este documento se describe una composición farmacéutica que consiste en una tableta que incluye un API potenciador de la FQ (por ejemplo, una dispersión sólida de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida y otros excipientes (por ejemplo, una carga, un desintegrante, un surfactante, un aglutinante, un deslizante, un colorante, un lubricante, o cualquier combinación de los mismos), cada uno de los cuales se describe arriba y en los ejemplos a continuación, en donde la tableta tiene una disolución de al menos

aproximadamente el 50% (por ejemplo, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90%, o al menos aproximadamente el 99%) en unos 30 minutos. En un ejemplo, la composición farmacéutica consiste en una tableta que incluye un API potenciador de la FQ (por ejemplo, una dispersión sólida del Compuesto 1) y otros excipientes (por ejemplo, una carga, un desintegrante, un surfactante, un aglutinante, un deslizante, un colorante, un lubricante, o cualquier combinación de los mismos), cada uno de los cuales se describe anteriormente y en los Ejemplos a continuación, en donde la tableta tiene una disolución de aproximadamente 50% a aproximadamente 100% (por ejemplo, de aproximadamente 55% a aproximadamente 95% o de aproximadamente 60% a aproximadamente 90%) en aproximadamente 30 minutos. En otro ejemplo, la composición farmacéutica consiste en una tableta que comprende una dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo y HPMCAS o PVP/VA; y, un relleno, un desintegrante, un surfactante, un aglutinante, un deslizante y un lubricante, en donde la tableta tiene una disolución de al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90%, o al menos aproximadamente el 99% en aproximadamente 30 minutos. En otro ejemplo más, la composición farmacéutica consiste en una tableta que comprende una dispersión sólida que comprende el Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo y HPMCAS o PVP/VA; y, un relleno, un desintegrante, un surfactante, un aglutinante, un deslizante y un lubricante, en donde la tableta tiene una disolución de aproximadamente 50% a aproximadamente 100% (por ejemplo, de aproximadamente 55% a aproximadamente 95% o de aproximadamente 60% a aproximadamente 90%) en aproximadamente 30 minutos.

[0167] En otra realización, el comprimido comprende una dispersión sólida 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 sustancialmente amorfo o amorfo; y HPMCAS y SLS.

[0168] La disolución se puede medir con un aparato estándar USP Tipo II que emplea un medio de disolución de lauril sulfato de sodio al 0,6% disuelto en 900 ml de agua DI, agitando a aproximadamente 50-75 rpm a una temperatura de aproximadamente 37°C. Se prueba una tableta experimental única en cada recipiente de prueba del aparato. La disolución también se puede medir con un aparato estándar USP Tipo II que emplea un medio de disolución de lauril sulfato de sodio al 0,7% disuelto en 900 ml de tampón de fosfato de sodio 50 mM (pH 6,8), agitando a aproximadamente 65 rpm a una temperatura de aproximadamente 37°C. Se prueba una tableta experimental única en cada recipiente de prueba del aparato. La disolución también se puede medir con un aparato estándar USP Tipo II que emplea un medio de disolución de lauril sulfato de sodio al 0,5% disuelto en 900 ml de tampón de fosfato de sodio 50 mM (pH 6,8), agitando a aproximadamente 65 rpm a una temperatura de aproximadamente 37°C. Se prueba una tableta experimental única en cada recipiente de prueba del aparato.

[0169] Se describe en este documento una composición farmacéutica que consiste en una tableta que comprende una API potenciadora de FQ (por ejemplo, una dispersión sólida del Compuesto 1) y otros excipientes (por ejemplo, una carga, un desintegrante, un surfactante, un aglutinante, un deslizante un colorante, un lubricante, o cualquier combinación de los mismos), cada uno de los cuales se describe anteriormente y en los Ejemplos a continuación, en donde la tableta tiene una dureza de al menos aproximadamente 5 Kp. En un ejemplo, la composición farmacéutica consiste en una tableta que comprende un API potenciador de la FQ (por ejemplo, una dispersión sólida del Compuesto 1) y otros excipientes (por ejemplo, una carga, un desintegrante, un surfactante, un aglutinante, un deslizante, un colorante, un lubricante o cualquier combinación de los mismos, cada uno de los cuales se describe anteriormente y en los Ejemplos a continuación, en donde la tableta tiene una dureza de al menos aproximadamente 5 Kp (por ejemplo, al menos aproximadamente 5,5, al menos aproximadamente 6 Kp, o al menos aproximadamente 7 Kp).

III. MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

[0170] En el presente documento se describe un método para producir una composición farmacéutica que comprende proporcionar una mezcla de una dispersión sólida de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida sustancialmente amorfa o amorfa, un aglutinante, un deslizante, un surfactante, un lubricante, un desintegrante y una carga, y la mezcla en un comprimido con una disolución de al menos aproximadamente el 50% en unos 30 minutos.

[0171] Cada uno de los ingredientes de esta mezcla se describe anteriormente y en los Ejemplos a continuación. Además, la mezcla puede comprender aditivos opcionales tales como uno o más colorantes, uno o más sabores y/o una o más fragancias como se describió anteriormente y en los ejemplos a continuación. Y, las concentraciones relativas (por ejemplo, % en peso) de cada uno de estos ingredientes (y cualquier aditivo opcional) en la mezcla también se presentan arriba y en los ejemplos a continuación. Los ingredientes que constituyen el aditivo se pueden proporcionar secuencialmente o en cualquier combinación de adiciones; y, los ingredientes o la combinación de ingredientes se pueden proporcionar en cualquier orden. En una realización, el lubricante es el último componente agregado a la mezcla.

[0172] En una realización, la mezcla comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, un

5 aglutinante, un agente deslizando, un agente tensioactivo, un lubricante, un disgregante, y una carga, en el que cada uno de estos ingredientes se proporciona en forma de polvo (por ejemplo, provistos como partículas con un diámetro medio, medido por 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)). Por ejemplo, la mezcla comprende una dispersión

10 **[0173]** En otra realización, la mezcla comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo, un aglutinante, un agente deslizando, un agente tensioactivo, un lubricante, un disgregante, y una carga, en el que cada uno de estos ingredientes es sustancialmente libre de agua. Cada uno de los ingredientes comprende menos del 5% en peso (por ejemplo, menos del 2% en peso, menos del 1% en peso, menos del 0,75% en peso, menos del 0,5% en peso o menos del 0,25% en peso) de agua en peso de ingrediente. Por ejemplo, la mezcla comprende una

15 dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, un aglutinante, un deslizando, un surfactante, un lubricante, un desintegrante y una carga, en donde cada uno de estos ingredientes está sustancialmente libre de agua. Cada uno de los ingredientes comprende menos del 5% en peso (por ejemplo, menos del 2% en peso, menos del 1% en peso, menos del 0,75% en peso, menos del 0,5% en peso o menos del 0,25% en peso) de agua en peso de ingrediente.

20 **[0174]** En otra realización, la compresión de la mezcla en un comprimido se lleva a cabo rellenando un formulario (por ejemplo, un molde) con la mezcla y la aplicación de presión de mezclarlo. Esto se puede lograr utilizando una prensa de matriz u otro aparato similar. También se observa que la aplicación de presión a la mezcla en la forma puede repetirse usando la misma presión durante cada compresión o usando diferentes presiones durante las

25 compresiones. En otro ejemplo, la mezcla se comprime utilizando una prensa troqueladora que aplica suficiente presión para formar una tableta que tiene una disolución de aproximadamente el 50% o más en aproximadamente 30 minutos (por ejemplo, aproximadamente el 55% o más en aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 60% o más en unos 30 minutos). Por ejemplo, la mezcla se comprime utilizando una prensa de troquel para producir una dureza de tableta 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 11 Kp, o al menos 21Kp). En

30 algunos casos, la mezcla se comprime para producir una dureza de tableta de entre aproximadamente 6 y 21 Kp.

[0175] En algunas realizaciones, los comprimidos que comprenden una composición farmacéutica como se describe en el presente documento se pueden recubrir con aproximadamente 3,0% en peso de un recubrimiento de película que comprende un colorante en peso de la tableta. En ciertos casos, la suspensión o solución de colorante utilizada para recubrir los comprimidos comprende aproximadamente el 20% p/p de sólidos en peso de la suspensión o solución de colorante. En casos adicionales, las tabletas recubiertas se pueden etiquetar con un logotipo, otra imagen o texto.

35

40 **[0176]** En otra realización, el método de producción de una composición farmacéutica que comprende proporcionar una mezcla de una dispersión sólida del Compuesto 1 sustancialmente amorfo, un aglutinante, un agente deslizando, un agente tensioactivo, un lubricante, un disgregante y una carga; mezclar la mezcla hasta que la mezcla sea sustancialmente homogénea, y comprimir la mezcla en una tableta como se describe anteriormente o en los ejemplos a continuación. O, el método para producir una composición farmacéutica comprende proporcionar una mezcla de una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, un aglutinante, un deslizando, un surfactante, un lubricante, un desintegrante y una carga; mezclar la mezcla hasta que la mezcla sea sustancialmente homogénea, y comprimir la mezcla en una tableta como se describe anteriormente o en los ejemplos a continuación. Por ejemplo, la mezcla se mezcla agitando, mezclando, agitando, o similar utilizando una mezcla manual, una batidora, una licuadora, cualquier combinación de las mismas, o similares. Cuando los ingredientes o combinaciones de ingredientes se agregan secuencialmente, la mezcla puede ocurrir entre adiciones sucesivas, continuamente a lo largo de la adición de ingredientes, después de la adición de todos los ingredientes o combinaciones de ingredientes, o cualquier combinación de los mismos. La mezcla se mezcla hasta que tiene una composición sustancialmente homogénea.

45

50

55 IV. ADMINISTRACIÓN DE UNA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA

[0177] La invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones anexas para su uso como se define en las reivindicaciones anexas.

60 **[0178]** La composición farmacéutica según se define en las reivindicaciones anexas se usa para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en un paciente que posee la mutación $\Delta F508$ de CFTR humano en ambos alelos

[0179] La composición farmacéutica usada en la invención se realiza en un comprimido y comprende aproximadamente 34,1% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en el que la dispersión comprende 80% en peso de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo en peso de la dispersión, 19,5% en peso de HPMCAS en peso de la dispersión, y 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30,5% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30,4% en peso de

65

5 lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la
composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 0,5% en
peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; y aproximadamente 1% en peso de estearato de
magnesio en peso de la composición. En algunos aspectos, la composición farmacéutica contiene 100 mg del
Compuesto 1. En otras realizaciones, la composición farmacéutica contiene 150 mg del Compuesto 1. En algunos
aspectos adicionales, la composición farmacéutica se forma como una tableta y comprende un colorante revestido,
un revestimiento de cera, y un logo o texto impreso. En algunas realizaciones de este aspecto, la tableta
farmacéutica incluye un recubrimiento OPADRY® II azul y un logotipo o texto de tinta a base de agua o solvente. En
algunos casos, el recubrimiento de colorante es OPADRY® II azul. En algunos casos, el recubrimiento de cera
comprende cera de carnauba. En ciertos aspectos, la tinta para el logotipo o texto impreso es una tinta a base de
solvente.

15 **[0180]** El uso definido en las reivindicaciones anexas comprende la disminución de la gravedad de la fibrosis
quística en un paciente que posee la mutación $\Delta F508$ de CFTR humano en ambos alelos, en el que el uso
comprende administrar a dicho paciente una de las composiciones tal como se define en el presente documento.

20 **[0181]** La composición farmacéutica usada en la invención puede utilizarse para disminuir la severidad de la fibrosis
quística en un paciente. La composición farmacéutica utilizada en la invención se convierte en una tableta y
comprende aproximadamente el 34,1% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en la que la
dispersión comprende aproximadamente el 80% en peso de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo en peso
de la dispersión., aproximadamente el 19,5% en peso de HPMCAS en peso de la dispersión, y aproximadamente el
0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30,5% en peso de celulosa microcristalina en
peso de la composición; aproximadamente el 30,4% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3%
en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5%
25 en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 0,5% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso
de la composición; y aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición. En
algunos aspectos, la composición farmacéutica contiene 100 mg del Compuesto 1. En otras realizaciones, la
composición farmacéutica contiene 150 mg del Compuesto 1. En algunos aspectos adicionales, la composición
farmacéutica se forma como una tableta y comprende un colorante revestido, un revestimiento de cera, y un logo o
texto impreso. En algunas realizaciones de este aspecto, la tableta farmacéutica incluye un recubrimiento
OPADRY® II azul y un logotipo o texto de tinta a base de agua o solvente. En algunos casos, el recubrimiento de
colorante es OPADRY® II azul. En algunos casos, el recubrimiento de cera comprende cera de carnauba. En ciertos
aspectos, la tinta para el logotipo o texto impreso es una tinta a base de solvente.

35 **[0182]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral a un paciente al menos
una vez por día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente
amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg de Compuesto 1 sustancialmente
amorfo o amorfo.

40 **[0183]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente al menos
una vez por día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente
amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg de Compuesto 1 sustancialmente
amorfo o amorfo.

45 **[0184]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral a un paciente al menos
una vez por día, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 15 mg de Compuesto 1
amorfo o sustancialmente amorfo.

50 **[0185]** La composición farmacéutica utilizada en la invención puede administrarse por vía oral a un paciente al
menos una vez al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente
amorfo o amorfo, en la que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 25 mg de Compuesto 1
sustancialmente amorfo o amorfo.

55 **[0186]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral a un paciente al menos
una vez por día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente
amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 50 mg de Compuesto 1
sustancialmente amorfo o amorfo.

60 **[0187]** la composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente al menos
una vez por día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente
amorfo, en el que la dispersión sólida comprende por lo al menos aproximadamente 75 mg de Compuesto 1
sustancialmente amorfo o amorfo.

65 **[0188]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral a un paciente al menos
una vez por día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o
amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 100 mg de Compuesto 1

sustancialmente amorfo o amorfo.

5 **[0189]** la composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente al menos una vez por día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

10 **[0190]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente al menos una vez por día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 250 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

15 **[0191]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente dos veces al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg del Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

20 **[0192]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente dos veces al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

25 **[0193]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente dos veces al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 15 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

30 **[0194]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente dos veces al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

35 **[0195]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente dos veces al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 50 mg del Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

40 **[0196]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral a un paciente dos veces al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

45 **[0197]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente dos veces al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

50 **[0198]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente dos veces al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 150 mg Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

55 **[0199]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente dos veces al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos alrededor de 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.

60 **[0200]** la composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral a un paciente una vez cada 12 horas. La composición comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg del Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.

65 **[0201]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente una vez cada 12 horas. La composición comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.

- 5 [0202] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente una vez cada 12 horas. La composición comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 15 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.
- 10 [0203] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente una vez cada 12 horas. La composición comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.
- 15 [0204] La composición farmacéutica usada en la invención puede ser por vía oral administrada a un Paciente una vez cada 12 horas. La composición comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.
- 20 [0205] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente una vez cada 12 horas. La composición que comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.
- 25 [0206] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente una vez cada 12 horas. La composición que comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.
- 30 [0207] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente una vez cada 12 horas. La composición que comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo.
- 35 [0208] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente una vez cada 12 horas. La composición que comprende una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, en la que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.
- 40 [0209] La composición farmacéutica usada en la invención se administra oralmente a un paciente una vez cada 24 horas.
- 45 [0210] La composición farmacéutica definida en las reivindicaciones anexas para su uso como se define en las reivindicaciones anexas se puede administrar por vía oral a un paciente una vez al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 15 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.
- 50 [0211] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral a un paciente una vez al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.
- 55 [0212] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente una vez al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.
- 60 [0213] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral a un paciente una vez al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.
- 65 [0214] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente una vez al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.
- [0215] La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral a un paciente una vez al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.

amorfo.

5 **[0216]** La composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar oralmente a un paciente una vez al día, comprendiendo la composición una dispersión sólida de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo, en el que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.

10 **[0217]** Se proporciona la composición farmacéutica definida en las reivindicaciones anexas para uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que los usos comprenden administrar oralmente a un paciente al menos una vez por día al menos un comprimido que comprende la composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 1 mg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg, o aproximadamente 1 mg) de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

15 **[0218]** Se proporciona la composición farmacéutica definida en las reivindicaciones anexas para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende la administración oral a un paciente al menos una vez por día de al menos un comprimido que comprende la composición farmacéutica definida en las reivindicaciones anexas, en donde la dispersión sólida comprende hasta aproximadamente 5 mg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2, mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg o aproximadamente 5 mg) de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

20 **[0219]** Se proporciona la composición farmacéutica definida en las reivindicaciones anexas para uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende la administración oral a un paciente al menos una vez por día de al menos un comprimido que comprende la composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, en el que la dispersión sólida comprende al menos 15 mg (por ejemplo, al menos 25 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, o al menos 45 mg) del Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

25 **[0220]** En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para uso como se define en las reivindicaciones anexas, en la que el uso comprende además administrar oralmente a un paciente al menos una tableta que comprende:

- 30
- a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 15 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo;
 - 35 b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - f. un deslizante y
 - 40 g. un lubricante

[0221] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- 45
- a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - 50 d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - f. un deslizante y
 - g. un lubricante

55 **[0222]** En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para uso como se define en las reivindicaciones anexas, en donde el uso comprende además administrar oralmente a un paciente al menos una tableta que comprende:

- 60
- a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo;
 - b. un relleno
 - c. un desintegrante
 - d. un surfactante
 - e. un aglutinante
 - 65 f. un deslizante y
 - g. un lubricante

[0223] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- 5 a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- 10 d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante

[0224] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- 15 a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo;
- 20 b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- 25 f. un deslizante y
- g. un lubricante

[0225] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- 30 a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- 35 d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante

[0226] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- 40 a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo;
- 45 b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- 50 f. un deslizante y
- g. un lubricante

[0227] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- 55 a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo y HPMCAS;
- b. un relleno
- 60 c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- 65 g. un lubricante

[0228] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en

las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- 5 a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 15 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo y HPMCAS;
 b. un relleno
 c. un desintegrante
 d. un surfactante
 10 e. un aglutinante
 f. un deslizante y
 g. un lubricante

15 **[0229]** En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo y HPMCAS;
 20 b. un relleno
 c. un desintegrante
 d. un surfactante
 e. un aglutinante
 f. un deslizante y
 25 g. un lubricante

[0230] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- 30 a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo y HPMCAS;
 b. un relleno
 c. un desintegrante
 d. un surfactante
 35 e. un aglutinante
 f. un deslizante y
 g. un lubricante

40 **[0231]** En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo y HPMCAS;
 45 b. un relleno
 c. un desintegrante
 d. un surfactante
 e. un aglutinante
 f. un deslizante y
 50 g. un lubricante

[0232] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- 55 a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo y HPMCAS;
 b. un relleno
 c. un desintegrante
 60 d. un surfactante
 e. un aglutinante
 f. un deslizante y
 g. un lubricante

65 **[0233]** En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende

además administrar por vía oral a un paciente al menos un comprimido que comprende:

- a. una dispersión sólida que comprende aproximadamente 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo y HPMCAS;
- b. un relleno
- c. un desintegrante
- d. un surfactante
- e. un aglutinante
- f. un deslizante y
- g. un lubricante

[0234] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica utilizada en la invención se pueden administrar por vía oral una vez al día. En otras realizaciones, la composición farmacéutica usada en la invención se puede administrar por vía oral dos veces al día.

[0235] Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos una vez por día por lo menos una tableta que se define en las reivindicaciones anexas, en las que la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. En algunas realizaciones, la tableta se administra por vía oral al paciente una vez al día. En otro método, el uso comprende administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una tableta que se define en las reivindicaciones anexas, en la que la dispersión sólida contiene al menos aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. Algunas tabletas útiles en este método comprenden una dispersión sólida que contiene al menos aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. En otro método, la administración incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una tableta que se define en las reivindicaciones anexas, en las que la dispersión sólida contiene al menos aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. Algunas tabletas útiles en este método comprenden una dispersión sólida que contiene al menos aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. En otro método, la administración incluye por vía oral administrar a un paciente dos veces al día al menos una tableta que se define en las reivindicaciones anexas, en la que la dispersión sólida contiene al menos aproximadamente 75 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para uso como se define en las reivindicaciones anexas, en la que el uso comprende además administrar oralmente a un paciente al menos una vez por día al menos una tableta que se define en las reivindicaciones anexas, en las cuales la dispersión sólida comprende al menos aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. En algunas realizaciones, la tableta se administra por vía oral al paciente una vez al día. En otro método, la administración comprende administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una tableta que se define en las reivindicaciones anexas, en donde la dispersión sólida contiene al menos aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. Otras tabletas útiles en este método comprenden una dispersión sólida que contiene al menos aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. En otro método, la administración incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una tableta que se define en las reivindicaciones anexas, en cuya dispersión sólida contiene al menos aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. En otro método, la administración incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez por día al menos una tableta que se define en las reivindicaciones anexas, en las que la dispersión sólida contiene al menos aproximadamente 250 mg de compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. En otro método, la administración incluye administrar por vía oral a un paciente una vez por día al menos una tableta que se define en las reivindicaciones anexas, en la que la dispersión sólida contiene al menos aproximadamente 250 mg de Compuesto 1 amorfo o sustancialmente amorfo. En otro método, la administración incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una tableta que se define en las reivindicaciones anexas, en la que la dispersión sólida contiene al menos aproximadamente 250 mg de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.

[0236] En una realización, una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, se proporciona, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos una vez por día, al menos, una tableta que incluye una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, en la que la dispersión sólida comprende al menos 15 mg (por ejemplo, al menos 25 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, o al menos 45 mg) de Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

[0237] En una realización, una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, se proporciona, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente al menos una vez por día al menos un comprimido que comprende una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, en la que la dispersión sólida comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 280 mg o de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 260 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg) del Compuesto 1 sustancialmente amorfo. O, el método de administrar una composición

farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día, al menos una tableta que comprende una composición farmacéutica que contiene una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo, una carga, un aglutinante, un deslizante, un desintegrante, un surfactante y un lubricante, en donde la dispersión sólida comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 280 mg o de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 260 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg) del Compuesto 1 amorfo.

[0238] En otra realización, una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, se proporciona, en el que el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente una vez al día al menos un comprimido que comprende una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, en la que la dispersión sólida comprende al menos 15 mg (por ejemplo, al menos 25 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 75 mg, al menos aproximadamente 100 mg, al menos aproximadamente 150 mg, o al menos 250 mg, de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. Por ejemplo, el uso comprende además administrar la composición farmacéutica por vía oral a un paciente una vez al día, una tableta que comprende una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, en donde la dispersión sólida comprende al menos 75 mg (por ejemplo, al menos 100 mg, al menos 125 mg, al menos 140 mg, al menos 150 mg o al menos 250 mg) de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. En otro ejemplo, el uso comprende además administrar la composición farmacéutica por vía oral a un paciente una vez al día una pluralidad de tabletas (por ejemplo, dos tabletas, tres tabletas, cuatro o cinco tabletas), en donde cada tableta comprende una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, en la que la dispersión sólida comprende al menos 15 mg (por ejemplo, al menos 25 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 75 mg, al menos aproximadamente 150 mg, o al menos 250 mg, de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.

[0239] En otra realización, una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, para su uso como se define en las reivindicaciones anexas, se proporciona, en donde el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos un comprimido que comprende una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, en la que la dispersión sólida comprende al menos 15 mg (por ejemplo, al menos 25 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 75 mg, al menos aproximadamente 150 mg, o al menos 250 mg, de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. Por ejemplo, el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente dos veces al día una tableta que comprende una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, en las que la dispersión sólida comprende al menos 75 mg (por ejemplo, al menos 100 mg, al menos 125 mg, al menos 140 mg, al menos 150 mg o al menos 250 mg) de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo. Por ejemplo, el uso comprende además administrar por vía oral a un paciente dos veces al día una pluralidad de tabletas (por ejemplo, dos tabletas, tres tabletas, cuatro o cinco tabletas), en donde cada tableta comprende una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, en donde la dispersión sólida comprende al menos 15 mg (por ejemplo, al menos 25 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 75 mg, al menos aproximadamente 150 mg o al menos 250 mg,) de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo.

[0240] Se observa que los usos de la presente invención pueden incluir opcionalmente la administración oral de una bebida (agua, leche, o similares), la alimentación, y/o composiciones farmacéuticas adicionales incluyendo APIs adicionales. Cuando el uso incluye administrar por vía oral una bebida (agua, leche o similares), alimentos (incluida una comida o un bocadillo FQ estándar alto en grasa y alto en calorías), y/o composiciones farmacéuticas adicionales que incluyan API adicionales, la administración oral de la bebida, los alimentos y/o API adicionales pueden ocurrir simultáneamente con la administración oral de la tableta, antes de la administración oral de la tableta, y/o después de la administración de la tableta. En la invención, la composición farmacéutica definida en la reivindicación 1 para uso como en la reivindicación 1 se administra simultáneamente, antes o después de uno o más de otros agentes terapéuticos deseados. Por ejemplo, en un ejemplo, el uso incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día, al menos una tableta que comprende una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, y una segunda API. En otro ejemplo, el uso incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una tableta que comprende una composición farmacéutica que se define en las reivindicaciones anexas, en donde la dispersión sólida comprende al menos 15 mg (por ejemplo, al menos 25 mg, al menos 35 mg, al menos 45 mg, o al menos 50 mg) de Compuesto 1 sustancialmente amorfo o amorfo, y administrando oralmente a un paciente al menos una vez por día una segunda composición farmacéutica que comprende una segunda API. En aún otros ejemplos, el uso incluye administrar por vía oral a un paciente cada 12 horas al menos una tableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en las reivindicaciones anexas, en las que la tableta se administra aproximadamente 30 minutos después de consumir una comida de FQ con alto contenido de grasa y calorías o merienda

[0241] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se emplean en terapias de combinación, es decir, las composiciones farmacéuticamente aceptables definidas en la reivindicación 1 se administran simultáneamente con, antes de, o posteriormente a uno o más otros agentes terapéuticos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapias y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por

ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en este documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad o afección en particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad, o afección que se trata".

[0242] En una realización, el agente adicional se selecciona de un agente mucolítico, broncodilatador, un anti-biótico, un agente anti-infeccioso, un agente anti-inflamatorio, un modulador CFTR otro que el Compuesto 1 de la presente invención, o una agente nutricional.

[0243] En una realización, el agente adicional es un antibiótico. Los antibióticos ejemplares útiles aquí incluyen tobramicina, incluyendo tobramicina inhalada en polvo (TIP), azitromicina, aztreonam, incluida la forma en aerosol de aztreonam, amicacina, incluidas las formulaciones liposomales de la misma, ciprofloxacina, incluidas las formulaciones adecuadas para administración por inhalación, levofloxacina, incluida las formulaciones aerosolizadas de los mismos, y combinaciones de dos antibióticos, por ejemplo, fosfomicina y tobramicina.

[0244] En otra realización, el agente adicional es un mucolito. Los mucolitos ejemplares útiles en este documento incluyen Pulzimyme®.

[0245] En otra realización, el agente adicional es un broncodialador. Los broncodialadores ejemplares incluyen albuterol, metaprotenerol sulfato, pirbuterol acetato, salmeterol o tetrabulina sulfato.

[0246] En otra realización, el agente adicional es eficaz en la restauración de líquido de la superficie de la vía aérea pulmonar. Tales agentes mejoran el movimiento de la sal dentro y fuera de las células, lo que permite que el moco en las vías respiratorias del pulmón se hidrate más y, por lo tanto, se elimine más fácilmente. Ejemplos de tales agentes incluyen solución salina hipertónica, denufosol tetrasodio ([[(3S, 5R)-5-(4-amino-2-oxopirimidina-1-ilo)-3-hidroxiolano-2-ilo]metoxi-hidroxifosforilo] [[[2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2,4-dioxopirimidina-1-ilo)-3,4-dihidroxiolano-2-ilo]metoxi-hidroxifosforil]oxi-hidroxifosforil] hidrógeno fosfato), o bronchitol (ind. formulación haled de manitol).

[0247] En otra realización, el agente adicional es un agente anti-inflamatorio, es decir, un agente que puede reducir la inflamación en los pulmones. Ejemplos de tales agentes útiles aquí incluyen ibuprofeno, ácido docosahexanoico (DHA), sildenafil, glutatión inhalado, pioglitazona, hidroxicloquina o simvastatina.

[0248] En otra realización, el agente adicional es un modulador CFTR distinto de Compuesto 1, es decir, un agente que tiene el efecto de modular la actividad de CFTR. Ejemplos de tales agentes incluyen atalureno ("PTC 124®"; ácido 3-[5-(2-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo]benzoico), sinapultida, lancovutida, despelestat (un inhibidor de elastasa de neutrófilo recombinante humana), cobiprostona (7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilpentilo]-2-hidroxi-6-oxooctahidrociclopenta[b]pirano-5-ilo]ácido heptanoico) o (3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)ciclopropancarboxamido)-3-metilo-piridina-2-ilo)ácido benzoico. En otra realización, el agente adicional es (3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)ciclopropancarboxamido)-3-metilpiridina-2-ilo)ácido benzoico.

[0249] En otra realización, el agente adicional es un agente nutricional. Ejemplos de estos agentes incluyen pancrelipasa (reemplazo de enzima pancreática), que incluye Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase® o Creon®, Liprotomase® (anteriormente Trizyteck®), Aquadeks® o inhalación de glutatión. En una realización, el agente nutricional adicional es pancrelipasa.

VI. EJEMPLOS

[0250] A fin de que la invención descrita en este documento pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos.

A. Fabricación de tabletas

Intermedio A - ejemplo comparativo

[0251] Se añadió un sistema disolvente de metiletilcetona (MEK) y agua DI, formulado de acuerdo con la relación 90% en peso de MEK/10% en peso de agua DI, a un reactor equipado con un agitador magnético y un circuito térmico. En este sistema de solvente, el acetato de hipromelosa succinato (grado (HPMCAS) HG, disponible comercialmente de Biddle Sawyer Corporation en Nueva York, Nueva York o Shin-Etsu Chemical Co. en Tokio, Japón), laurilsulfato de sodio (SLS) y N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se añadieron de acuerdo con la proporción de 49,5% en peso de acetato de hipromelosa succinato/0,5% en peso de lauril sulfato de sodio (SLS)/50% en peso de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxi-fenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. La mezcla resultante contenía 20% en peso de sólidos disueltos. Las cantidades reales de ingredientes y las cantidades de solventes utilizados para generar esta mezcla se enumeran en la Tabla A1, a continuación:

Tabla A1: Ingredientes de dispersión en aerosol sólido para el intermedio A

	Unidades	Lote
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida	Kg	9,00
HPMCAS	Kg	8,91
SLS	Kg	0,09
Sólidos totales	Kg	18,00
MEK	Kg	64,80
Agua	Kg	7,20
Solventes Totales	Kg	72,00
Peso de pulverización de solución total	Kg	90,00

[0252] La mezcla se mezcló a temperatura ambiente hasta que fue sustancialmente homogénea y todos los componentes se disolvieron sustancialmente.

[0253] De acuerdo con los parámetros de secado por aspersion de la Tabla A2, se usó un secador por aspersion, el Secador de rociado Niro Mobile Minor con cámara extendida, equipada con un atomizador de dos fluidos de 1,3 mm situado aproximadamente a 5 cm de la parte superior del recipiente de secado por aspersion.

Tabla A2: Parámetros del proceso de rociado en seco utilizados para generar el Intermedio A.

Parámetro	Valor
Tasa de flujo de atomización	10,5 kg/h
Velocidad de flujo de alimentación	7 kg/h
Temperatura de entrada	<105°C
Temperatura de salida	40°C ± 5°C
Temperatura del secador de vacío	55°C
Tiempo de secado al vacío	24 horas

[0254] Un ciclón inercial separa el producto del gas de proceso y los vapores de disolvente, y una bolsa de filtro recoge las partículas finas no separados por el ciclón. El producto resultante se transfirió a un secador de bandejas al vacío para secar y reducir los solventes residuales a un nivel de menos de aproximadamente 5.000 ppm y generar el Intermedio A seco.

Intermedio B - ejemplo comparativo

[0255] Un sistema de disolvente de MEK, agua DI, y acetona, formulado de acuerdo con la relación 65% en peso de MEK/9% en peso de agua DI/26% en peso de acetona, se calentó a una temperatura de 20 - 30°C en un reactor de equipado con un agitador magnético y circuito térmico. En este sistema solvente, un copolímero de vinilpirrolidona y vinilacetato polivinilpirrolidona (PVP/VA-64 comercialmente disponible en Shanghai Lite Chemical Technology Co., Ltd. Shanghai, China), SLS, y N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se añadió según la relación 19,5% en peso de PVP/VA-64/0,5% en peso de lauril sulfato de sodio/80% en peso de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. La mezcla resultante contenía 11,5% en peso de sólidos. Las cantidades reales de ingredientes y solventes utilizados para generar esta mezcla se enumeran en la Tabla B1, a continuación:

Tabla B1: Ingredientes de dispersión en aerosol sólido para el intermedio B

	Unidades	Lote 1
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida	Kg	24,00
PVP/VA-64	Kg	5,850
SLS	Kg	0,1500
Sólidos totales	Kg	30,00
MEK	Kg	150,1
Agua	Kg	20,78
Acetona	Kg	60,03
Solventes Totales	Kg	230,9
Peso de solución de pulverización total	Kg	260,9

[0256] La mezcla se mantuvo a una temperatura de 20 - 30°C y se mezcló hasta que fue sustancialmente homogénea y todos los componentes se disolvieron sustancialmente.

[0257] Se usó un secador por pulverización, Niro Production Minor Spray Dryer, equipado con boquillas de presión (serie de pasaje máximo de sistemas de pulverización SK-MFP con orificio de tamaño 72), en el modo normal de secado por pulverización, siguiendo los parámetros del proceso de pulverización en seco descritos en Tabla B2, a continuación. La boquilla de pulverización estaba situada aproximadamente a 5 cm de la parte superior del recipiente de secado por pulverización.

Tabla B2: Parámetros del proceso de rociado en seco utilizados para generar el Intermedio B.

Parámetro	Valor
Presión de alimentación	30 - 100 bar
Velocidad de flujo de alimentación	15 - 25 Kg/h
Temperatura de entrada	85 - 125°C
Temperatura de salida	45 - 75°C
Temperatura del secador de vacío	55°C 6 5°C
Tiempo de secado al vacío	24 horas

[0258] Un ciclón de alta eficiencia separó el producto húmedo a partir del gas de pulverización y vapores de disolvente. El producto húmedo se transfirió a una bandeja de secado al vacío para secar y reducir los solventes residuales a un nivel inferior a aproximadamente 5.000 ppm y generar el Intermedio B seco.

Intermedio C:

[0259] Un sistema de disolvente de MEK y agua DI, formulado de acuerdo con la relación de 90% en peso MEK/10% en peso de agua DI, se calentó a una temperatura de 20 - 30°C en un reactor, equipado con un agitador magnético y circuito térmico. En este sistema disolvente, el polímero de acetato de sucromato de hipromelosa (HPMCAS) (grado HG), SLS y N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se añadió según la relación 19,5% en peso de acetato de hipromelosa succinato/0,5% en peso de SLS/80% en peso de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. La mezcla resultante contenía 12,5% en peso de sólidos. Las cantidades reales de ingredientes y solventes utilizados para generar esta mezcla se enumeran en la Tabla C1, a continuación:

Tabla C1: Ingredientes de dispersión en aerosol sólido para el intermedio C.

	Unidades	Lote
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida	Kg	24,00
HPMCAS	Kg	5,850
SLS	Kg	0,1500
Sólidos totales	Kg	30,00
MEK	Kg	189,0
Agua	Kg	21,00
Solventes Totales	Kg	210,0
Peso de solución de pulverización total	Kg	240,0

[0260] La mezcla se mantuvo a una temperatura de 20 - 30°C y se mezcló hasta que fue sustancialmente homogénea y todos los componentes se disolvieron sustancialmente.

[0261] Se usó un secador por pulverización, Niro Production Minor Spray Dryer, equipado con boquillas de presión (serie de pasaje máximo de sistemas de pulverización SK-MFP con orificio tamaño 72), en el modo normal de secado por pulverización, siguiendo los parámetros del proceso de pulverización en seco indicados en Tabla C2, abajo. La boquilla de pulverización estaba situada aproximadamente a 5 cm de la parte superior del recipiente de secado por pulverización.

Tabla C2: Parámetros del proceso de pulverización seca utilizados para generar el Intermedio C.

Parámetro	Valor diana
Presión de alimentación	30 - 100 bar
Velocidad de flujo de alimentación	15 - 25 Kg/h
Temperatura de entrada	85 - 125°C
Temperatura de salida	45 - 75°C
Temperatura del secador de vacío	55°C (+/- 5°C)
Tiempo de secado al vacío	24 horas

[0262] Un ciclón de alta eficiencia separó el producto húmedo a partir del gas de pulverización y vapores de disolvente. El producto húmedo se transfirió a una bandeja de secado al vacío para secar y reducir los solventes residuales a un nivel de menos de aproximadamente 5.000 ppm y generar el Intermedio C seco.

Intermedio D:

[0263] Un sistema de disolvente de MEK y agua DI, formulado de acuerdo con la relación de 90% en peso de MEK/10% en peso de agua DI, se calentó a una temperatura de 20 - 30°C en un reactor, equipado con un agitador magnético y circuito térmico. En este sistema disolvente, el polímero de acetato de sucromato de hipromelosa (HPMCAS) (grado HG), SLS y N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se añadió según la relación 19,5% en peso de acetato de hipromelosa succinato/0,5% en peso de SLS/80% en peso de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. La mezcla resultante contenía 12,5% en peso de sólidos. Las cantidades reales de ingredientes y disolventes utilizados para generar esta mezcla se enumeran en la Tabla D1, a continuación:

Tabla D1: Ingredientes de dispersión en aerosol sólido para el intermedio D.

	Unidades	Lote
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida	Kg	1,60
HPMCAS	Kg	0,390
SLS	Kg	0,010
Sólidos totales	Kg	2,00
MEK	Kg	12,6
Agua	Kg	1,40
Solventes totales	Kg	14,0
Peso de solución de pulverización total	Kg	16,0

[0264] La mezcla se mantuvo a una temperatura de 20 - 30°C y se mezcló hasta que fue sustancialmente homogénea y todos los componentes se disolvieron sustancialmente.

[0265] Un secador de pulverización, Niro Mobil Minor Spray Dryer equipado con una boquilla de dos fluidos de 1,0 mm, fue utilizado en el modo de secado por pulverización normal, siguiendo los parámetros del proceso de pulverización en seco recitados en la Tabla D2, a continuación.

Tabla D2: Parámetros del proceso de rociado en seco utilizados para generar el Intermedio D.

Parámetro	Valor
Ratio de atomización	1,5
Velocidad de flujo de alimentación	4,5 - 5,0 Kg/h
Temperatura de salida	60°C
Temperatura del secador de vacío	55°C (+/- 5°C)
Tiempo de secado al vacío	192 horas

[0266] Un ciclón de alta eficiencia separó el producto húmedo a partir del gas de pulverización y vapores de disolvente. El producto húmedo contenía 6,3% de MEK y 0,7% de agua y tenía un tamaño de partícula promedio de 7µm y una densidad aparente de 0,23 g/cc. El producto húmedo se transfirió a una bandeja de secado al vacío para secar y reducir los solventes residuales a un nivel inferior a aproximadamente 5.000 ppm y generar el Intermedio D seco. El Intermedio D seco contenía <0,5% de MEK y 0,3% de agua.

Intermedio E:

[0267] Un sistema de disolvente de MEK y agua DI, formulado de acuerdo con la relación de 90% en peso de MEK/10% en peso de agua DI, se calentó a una temperatura de 20 - 30°C en un reactor, equipado con un agitador magnético y circuito térmico. En este sistema disolvente, el polímero de acetato de sucromato de hipromelosa (HPMCAS) (grado HG), SLS y N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se añadió según la relación 19,5% en peso de acetato de hipromelosa succinato/0,5% en peso de SLS/80% en peso de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. La mezcla resultante contenía 10,5% en peso de sólidos. Las cantidades reales de ingredientes y solventes utilizados para generar esta mezcla se enumeran en la Tabla E1, a continuación:

Tabla E1: Ingredientes de dispersión en aerosol sólido para el intermedio E.

Unidades	Unidades	Lote
N-[2,4-Bis(1, 1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida	Kg	43,93
HPMCAS	Kg	10,72
SLS	Kg	0,2750
Sólidos totales	Kg	54,93
MEK	Kg	421,8
Agua	Kg	46,90
Solventes totales	Kg	468,7
Peso de solución de pulverización total	Kg	523,6

[0268] La temperatura de la mezcla se ajustó a un intervalo de 30 - 45°C y se mezcló hasta que fue sustancialmente homogénea y todos los componentes se disolvieron sustancialmente.

[0269] Secador de pulverización, Niro PSD4 Commercial Spray Dryer, equipado con boquillas de presión (Serie de pulverización de sistemas de rociado máximo SK-MFP con orificio/tamaño de núcleo 54/21, 53/21 o 52/21) equipado con tapa antideslizante, se usó en el modo de secado por pulverización normal, siguiendo los parámetros del proceso de pulverización en seco que se indican en la Tabla E2, a continuación.

Tabla E2: Parámetros del proceso de rociado en seco utilizados para generar el Intermedio E.

Parámetro	Valor
Presión de alimentación	20 - 40 bar
Velocidad de flujo de alimentación	90 - 160 Kg/h
Temperatura de entrada	75 - 125°C
Temperatura de salida	35 - 55°C
Temperatura del secador de vacío	80°C (+/- 5°C)
Tiempo de secado al vacío	156 horas

[0270] Un ciclón de alta eficiencia separó el producto húmedo a partir del gas de pulverización y vapores de disolvente. El producto húmedo contenía 8,8 - 12,5% en peso. MEK/Agua un tamaño de partícula promedio de 16 - 24µm y una densidad aparente de 0,28 - 0,36g/cc. El producto húmedo se transfirió a un secador de vacío de doble cono de acero inoxidable de 350 l para secar y reducir los solventes residuales a un nivel de menos de aproximadamente 5.000 ppm y generar el Intermedio E seco. El Intermedio E seco contenía <0,3% de MEK y 0,8% de agua.

Intermedio F:

[0271] Un sistema de disolvente de MEK y agua DI, formulado de acuerdo con la relación de 90% en peso de MEK/10% en peso de agua DI, se calentó a una temperatura de 20 - 30°C en un reactor, equipado con un agitador magnético y circuito térmico. En este sistema disolvente, el polímero de acetato de sucromato de hipromelosa (HPMCAS) (grado HG), SLS y N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se añadió según la relación 19,5% en peso de acetato de hipromelosa succinato/0,5% en peso de SLS/80% en peso de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. La mezcla resultante contenía 10,5% en peso de sólidos. Las cantidades reales de ingredientes y disolventes utilizados para generar esta mezcla se enumeran en la Tabla F1, a continuación:

Tabla F1: Ingredientes de dispersión en aerosol sólido para el intermedio F.

	Unidades	Lote
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida	Kg	70,0
HPMCAS	Kg	17,1
SLS	Kg	0,438
Sólidos totales	Kg	87,5
MEK	Kg	671
Agua	Kg	74,6
Solventes totales	Kg	746
Peso de solución de pulverización total	Kg	833

[0272] La temperatura de la mezcla se ajustó a un intervalo de 20 - 45°C y se mezcló hasta que fue sustancialmente homogénea y todos los componentes se disolvieron sustancialmente.

[0273] En el modo normal de secado por aspersión, se usó un secador por aspersión, el Niro PSD4 Commercial Spray Dryer, equipado con una boquilla de presión (serie de pasaje máximo de sistemas de rociado SK-MFP con orificio/tamaño de núcleo 54/21) equipado con tapa antideslizante siguiendo los parámetros del proceso de rociado en seco enumerados en la Tabla F2, a continuación.

Tabla F2: Parámetros del proceso de rociado en seco utilizados para generar el Intermedio F.

Parámetro	Valor
Presión de alimentación	20 bar
Velocidad de flujo de alimentación	92 - 100 Kg/h
Temperatura de entrada	93 - 99°C
Temperatura de salida	53 - 57°C
Temperatura del secador de vacío	80°C durante 2 horas y luego 110°C (+/- 5°C)
Tiempo de secado al vacío	20 - 24 horas

[0274] Un ciclón de alta eficiencia separó el producto húmedo a partir del gas de pulverización y vapores de disolvente. El producto húmedo contenía 8,5 - 9,7% de MEK y 0,56 - 0,83% de agua y tenía un tamaño de partícula promedio de 17 - 19µm y una densidad aparente de 0,27 - 0,33g/cc. El producto húmedo se transfirió a un secador de vacío de doble cono de acero inoxidable 4000L para secar y reducir los solventes residuales a un nivel de menos de aproximadamente 5.000 ppm y generar el Intermedio F seco. El Intermedio F seco contenía <0,03% de MEK y 0,3% de agua.

Intermedio G:

[0275] Un sistema de disolvente de MEK y agua DI, formulado de acuerdo con la relación de 90% en peso de MEK/10% en peso de agua DI, se calentó a una temperatura de 20 - 30°C en un reactor, equipado con un agitador magnético y circuito térmico. En este sistema disolvente, el polímero de acetato de sucomato de hipromelosa (HPMCAS) (grado HG), SLS y N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se añadió según la relación 19,5% en peso de acetato de hipromelosa succinato/0,5% en peso de SLS/80% en peso de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. La mezcla resultante contenía 10,5% en peso de sólidos. Las cantidades reales de ingredientes y solventes utilizados para generar esta mezcla se enumeran en la Tabla G1, a continuación:

Tabla G1: Ingredientes de dispersión en aerosol sólido para el intermedio G.

	Unidades	Lote
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida	Kg	24,0
HPMCAS	Kg	5,85
SLS	Kg	0,15
Sólidos totales	Kg	30,0
MEK	Kg	230,1
Agua	Kg	25,6
Solventes totales	Kg	255,7
Peso de solución de pulverización total	Kg	285,7

[0276] La temperatura de la mezcla se ajustó a un intervalo de 20 - 45°C y se mezcló hasta que fue sustancialmente homogénea y todos los componentes se disolvieron sustancialmente.

[0277] Se usó un secador por pulverización, Niro Production Minor Spray Dryer, equipado con una boquilla de presión (serie de pasaje de sistemas de pulverización SK-MFP con tamaño de orificio 72) en el modo normal de secado por pulverización, siguiendo los parámetros del proceso de pulverización en seco enumerados en la Tabla G2, abajo.

Tabla G2: Parámetros del proceso de rociado en seco utilizados para generar el Intermedio G.

Parámetro	Valor
Presión de alimentación	33 bar
Velocidad de flujo de alimentación	18 - 24 Kg/h
Temperatura de entrada	82 - 84°C
Temperatura de salida	44 - 46°C
Temperatura del secador de vacío	80°C durante 2 horas y luego 110°C (+/- 5°C)
Tiempo de secado al vacío	48 horas

[0278] Un ciclón de alta eficiencia separó el producto húmedo a partir del gas de pulverización y vapores de disolvente. El producto húmedo contenía 10,8% de MEK y 0,7% de agua y tenía un tamaño de partícula promedio de 19µm y una densidad aparente de 0,32 g/cc. El producto húmedo se transfirió a un secador de vacío de doble cono de acero inoxidable 4000L para secar y reducir los solventes residuales a un nivel inferior a aproximadamente 5.000 ppm y generar Intermedio seco. El Intermedio G seco contenía <0,05% de MEK y 0,7% de agua.

Intermedio H:

[0279] un sistema disolvente de MEK y agua DI, formulado de acuerdo con la relación de 90% en peso de MEK/10% en peso de agua DI, se calentó a una temperatura de 20 - 30°C en un reactor, equipado con un agitador magnético y circuito térmico. En este sistema disolvente, el polímero de acetato de sucromato de hipromelosa (HPMCAS) (grado HG), SLS y N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se añadió según la relación 19,5% en peso de acetato de hipromelosa succinato/0,5% en peso de SLS/80% en peso de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. Las cantidades reales de ingredientes y solventes utilizados para generar esta mezcla se enumeran en la Tabla H1, a continuación:

Tabla H1: Ingredientes de dispersión en aerosol sólido para el intermedio H.

Unidades	Unidades	Lote
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida	Kg	56,0
HPMCAS	Kg	13,65
SLS	Kg	0,35
Sólidos totales	Kg	70,0
MEK	Kg	509,73
Agua	Kg	56,64
Solventes totales	Kg	566,40
Peso de solución de pulverización total	Kg	636,40

[0280] La temperatura de la mezcla se ajustó a un intervalo de 20 - 30°C y se mezcló hasta que fue sustancialmente homogénea y todos los componentes se disolvieron sustancialmente.

[0281] Se usó un secador por pulverización, Niro Production Minor Spray Dryer, equipado con boquilla de presión (serie de pasaje máximo de sistemas de pulverización SK-MFP con tamaño de orificio nº 52 o nº 54, por ejemplo, aproximadamente 1,39-1,62 mm) en el modo de secado normal por pulverización, siguiendo los parámetros del proceso de rociado en seco enumerados en la Tabla H2 a continuación.

Tabla H2: Parámetros del proceso de pulverización en seco utilizados para generar el Intermedio H.

Parámetro	Valor
Presión de alimentación	20-50 bar
Velocidad de flujo de alimentación	18 - 24 Kg/h
Temperatura de entrada	-7 a 7°C
Temperatura de salida	30 - 70°C

[0282] Un ciclón de alta eficiencia separó el producto húmedo a partir del gas de pulverización y vapores de disolvente. El producto húmedo contenía aproximadamente 10,8% de MEK y 0,7% de agua y tenía un tamaño de partícula medio de aproximadamente 19 µm y una densidad aparente de aproximadamente 0,33 g/cc.

[0283] Un ciclón inercial se utiliza para separar el secado por pulverización intermedio del gas de proceso y vapores de disolvente. El tamaño de partícula se monitoriza en línea. El intermedio secado por pulverización se recoge en un recipiente a granel intermedio. El gas de proceso y los vapores de solvente pasan a través de una bolsa de filtro para recolectar las partículas finas no separadas por el ciclón. El gas resultante se condensa para eliminar los vapores del proceso y se recicla de nuevo al calentador y al secador de pulverización. El intermedio secado por pulverización se almacenará a menos de 30°C, si el secado secundario se producirá en menos de 24 horas o entre 2 y 8°C, si el secado secundario se producirá en más de 24 horas.

[0284] El secado secundario se produce al cargar un secador bicónico de 4000 l que tiene una temperatura de camisa entre aproximadamente 20-30°C con el intermedio secado por pulverización. La presión de vacío, la temperatura de la camisa y el sangrado de nitrógeno se establecen entre aproximadamente -0,8 psig y aproximadamente -1,0 psig, entre aproximadamente 80 y 120°C, y entre aproximadamente 0,5 y 8,0 m³/h, respectivamente. La agitación se establece en lrpm. Las muestras a granel del producto intermedio secado por pulverización se analizan para MEK (GC), cada 4 horas hasta que se sequen. La velocidad de secado de MEK se controla en línea mediante GC-MS, calibrada para la concentración de MEK. Al alcanzar una meseta en el secado del MEK residual, se interrumpe el calentamiento en el secador bicónico mientras que continúa la rotación hasta que el intermedio secado por pulverización alcanza una temperatura menor o igual a 50°C.

[0285] Aunque los Intermedios A a H se describen anteriormente como formados, en parte, al mezclar los ingredientes de dispersión de pulverización sólidos con la aplicación de calor para formar una mezcla homogénea, los ingredientes de dispersión de pulverización sólidos también pueden mezclarse sin la aplicación de calor para formar una mezcla de los ingredientes sólidos de dispersión en aerosol.

Ejemplo 1: Ejemplo de tableta 1 (Formulado para tener 25 mg de Compuesto 1) - ejemplo comparativo

[0286] Un lote de comprimidos 3/8" de núcleo redondo se formula para que tenga aproximadamente 25 mg de Compuesto 1 por comprimido utilizando las cantidades de los ingredientes enumerados en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1: Ingredientes para Tableta Ejemplar 1.

Formulación de la tableta	Porcentaje de dosis %p/p	Dosis (mg)	Lote (g)
Intermedio A	15,29%	51,23	512,5
Celulosa microcristalina	35,00%	117,25	1172
Lactosa	43,85%	146,00	1460
Croscarmelosa de sodio	5,000%	16,75	167,5
SLS	0,500%	1,675	16,75
Dióxido de silicio coloidal	0,125%	0,4188	4,188
Estearato de magnesio	0,50%	1,675	16,75
Total	100%	335	3350

[0287] Intermedio A, celulosa microcristalina (FMC MCC Avicel® PH102, disponible comercialmente en FMC BioPolymer Corporation de Philadelphia, PA), lactosa (Foremost FastFlo® Lactose # 316 disponible comercialmente en Foremost Farms USA de Baraboo, WI), croscarmelosa sódica (FMC Ac-Di-Sol®, disponible comercialmente en FMC BioPolymer Corporation de Filadelfia, PA), SLS y dióxido de silicio coloidal (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide, disponible comercialmente de Cabot Corporation of Alpharetta, GA) se tamizaron a través de una malla de 20 para eliminar los grumos.

[0288] Cada uno de los ingredientes tamizados se agregó a un mezclador V de 16 cuartos en el siguiente orden:

- 1) lactosa;
- 2) SLS;
- 3) croscarmelosa de sodio;
- 4) dióxido de silicio coloidal;
- 5) Intermedio A; y
- 6) celulosa microcristalina PH101

[0289] La mezcla se mezcló durante 25 minutos en un mezclador en V en 20-24 rpm. El estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz de malla 30 para eliminar los grumos y se agregó a la mezcla, que se mezcló durante otros 3 minutos.

[0290] Una vez que se completó la mezcla final, la mezcla se transfirió a prensa de comprimidos rotatorios Piccola B-Tooling, 10 Station (medio equipada) para compresión. Al presionar la mezcla en tabletas, se generan tabletas redondas de 3/8" que tienen aproximadamente 25 mg de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina 3-carboxamida.

Ejemplo 2: Ejemplo de tableta 2 (Formulado para tener 50 mg de Compuesto 1) - ejemplo comparativo

[0291] Se formuló un lote de tabletas de 3/8" de núcleo redondo para tener aproximadamente 50 mg de Compuesto 1 por tableta usando las cantidades de ingredientes enumerados en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2: Ingredientes para Tableta Ejemplar 2.

Formulación de comprimidos	Porcentaje de dosis %p/p	Dosis (mg)	Lote (g)
Intermedio A	30,60%	102,50	1025,0
Celulosa microcristalina	25,00%	83,75	837,5
Lactosa	38,28%	128,23	1282,3
Croscarmelosa de sodio	5,000%	16,75	167,5
SLS	0,500%	1,675	16,75
Dióxido de silicio coloidal	0,125%	0,4188	4,188
Estearato de magnesio	0,50%	1,675	16,75
Total	100%	335	3350

[0292] El tamiz intermedio A, celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa de sodio, SLS y dióxido de silicio coloidal se tamizaron a través de un tamiz de malla 20 para eliminar los grumos, y cada uno de los ingredientes tamizados se agregó a un mezclador en V de 16 cuartos en el siguiente orden:

- 1) lactosa;
- 2) SLS;
- 3) croscarmelosa de sodio;
- 4) dióxido de silicio coloidal;
- 5) Intermedio A; y
- 6) celulosa microcristalina PH101

[0293] La mezcla se mezcló durante 25 minutos en un mezclador en V a 20-24 rpm. El estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz de malla 30 para eliminar los grumos y se agregó a la mezcla, que se mezcló durante otros 3 minutos.

[0294] Una vez que se completó la mezcla final, la mezcla se transfirió a Piccola B-Tooling, prensa de comprimidos rotativa de 10 estaciones (mitad mecanizada) para compresión. Al presionar la mezcla en tabletas, se generan tabletas redondas de 3/8" que tienen aproximadamente 50 mg de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina 3-carboxamida.

Ejemplo 3: Ejemplo de tableta 3 (Formulado con polímero PVP/VA para tener 150 mg de Compuesto 1) - ejemplo comparativo

[0295] Un lote de comprimidos con forma de comprimido oblongo-se formula para que tenga aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 por comprimido utilizando las cantidades de los ingredientes enumerados en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3: Ingredientes para Tableta Ejemplar 3.

Formulación de la tableta	Porcentaje de dosis %p/p	Dosis (mg)	Lote (g)
Intermedio B	40,000%	187,50	240,00
Celulosa microcristalina	27,063%	126,86	162,38
Lactosa	27,063%	126,86	162,38
Croscarmelosa de sodio	3,000%	14,06	18,00
SLS	0,500%	2,34	3,00
Dióxido de silicio coloidal	1,000%	4,69	6,00
Colorante	0,375%	1,76	2,25
Estearato de magnesio	1,000%	4,69	6,00
Total	100%	469	600

[0296] Se produjo una mezcla deslizante de dióxido de silicio coloidal (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide) y SLS mezclando a mano estos dos ingredientes, en las cantidades que figuran en la Tabla 3, y filtrando la mezcla resultante a través de un tamiz de malla de 70. Se produjo una mezcla de color de colorante (Colorcon Blue # 1 Aluminum Lake # 5516) y croscarmelosa sódica (FMC Ac-Di-Sol®) mezclando a mano estos dos ingredientes, en las cantidades que figuran en la Tabla 3, y filtrando la mezcla resultante. Un tamiz de malla de 70, La mezcla de deslizante y la mezcla de color se mezclaron a mano y se agregaron a un recipiente de mezcla de 2 l. El intermedio B se añadió a esta mezcla en el recipiente de mezcla de 2 l, y los contenidos del recipiente de mezcla de 2 l se mezclaron a mano y se filtraron a través de un tamiz de malla 30, La mezcla resultante se mezcló en un mezclador Turbula durante 20 minutos a una velocidad de 22 rpm.

[0297] La celulosa microcristalina (FMC MCC Avicel® PH102) y lactosa (Foremost FastFlo® Lactose # 316) se filtraron a través de un tamiz de malla 30 y se añade al recipiente de mezcla. La mezcla resultante se mezcló en un mezclador Turbula durante 20 minutos a una velocidad de 22 rpm.

[0298] Estearato de magnesio se filtró a través de un tamiz de cribado de malla 70 y se añade a la mezcla en el recipiente de mezcla, y la mezcla resultante se mezcló durante 5 minutos a una velocidad de 22 rpm.

[0299] La mezcla resultante se comprimó en comprimidos usando una bota alimentada por gravedad con 0,64" X 0,32" cápsula tipo B configurada para producir un comprimido que tiene una dureza inicial de aproximadamente 8 Kp \pm 15%.

Ejemplo 4: Tableta 4 ejemplar (formulada con polímero HPMCAS para tener 150 mg de Compuesto 1)

[0300] Un lote de comprimidos con forma de comprimido oblongo se formula para que tenga aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 por comprimido utilizando las cantidades de los ingredientes enumerados en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4: Ingredientes para tableta ejemplar 4.

Formulación de la tableta	Porcentaje de dosis %p/p	Dosis (mg)	Lote (g)
Intermedio C	34,091%	187,50	204,55
Celulosa microcristalina	30,017%	165,09	180,10
Lactosa	30,017%	165,09	180,10
Croscarmelosa de sodio	3,000%	16,50	18,00
SLS	0,500%	2,75	3,00
Dióxido de silicio coloidal	1,000%	5,50	6,00
Colorante	0,375%	2,06	2,25
Estearato de magnesio	1,000%	5,50	6,00
Total	100%	550	600

[0301] Se produjo una mezcla deslizante de dióxido de silicio coloidal (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide) y SLS mezclando a mano estos dos ingredientes, en las cantidades que figuran en la Tabla 4, y filtrando la mezcla resultante a través de un tamiz de malla de 70. Una mezcla de color que incluye colorante (Colorcon Blue # 1 Aluminum Lake # 5516) y croscarmelosa sódica (FMC Ac-Di-Sol®) se produjo al mezclar a mano estos dos ingredientes en las cantidades que figuran en la Tabla 4, y se filtró la mezcla resultante a través de un tamiz de malla 70. La mezcla de deslizante y la mezcla de color se mezclaron a mano y se agregaron a un recipiente de mezcla de 2 l. El intermedio C se agregó a esta mezcla en el recipiente de mezcla de 2 l, y los contenidos del recipiente de

mezcla de 2 l se mezclaron a mano y se filtraron a través de un tamiz de malla 30, La mezcla resultante se mezcló en un mezclador Turbula durante 20 minutos a una velocidad de 22 rpm.

[0302] La celulosa microcristalina (FMC MCC Avicel® PH102) y lactosa (Foremost FastFlo® Lactose # 316) se filtraron a través de un tamiz de malla 30 y se añade al recipiente de mezcla. La mezcla resultante se mezcló en un mezclador Turbula durante 20 minutos a una velocidad de 22 rpm.

[0303] El estearato de magnesio se filtró a través de un tamiz de cribado de malla 70 y se añade a la mezcla en el recipiente de mezcla, y la mezcla resultante se mezcló durante 5 minutos a una velocidad de 22 rpm.

[0304] La mezcla resultante se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos con 0,64" X 0,32" cápsula tipo B configurada para producir un comprimido que tiene una dureza inicial de aproximadamente 9,5 Kp 6 15%.

Ejemplo 5: La tableta ejemplar 5 (formulada con polímero HPMCAS para tener 150 mg de Compuesto 1)

[0305] Un lote de comprimidos con forma de comprimido oblongo se formula para que tenga aproximadamente 150 mg de Compuesto 1 por comprimido utilizando las cantidades de los ingredientes enumerados en la Tabla 5, a continuación.

Tabla 5: Ingredientes para Tableta Ejemplar 5.

Formulación de la tableta	Porcentaje de dosis% p/p	Dosis (mg)	Lote (g)
Intermedio G	34,564%	190,10	21000,00
Celulosa microcristalina	29,968%	164,82	18207,62
Lactosa	29,968%	164,82	18207,62
Croscarmelosa de sodio	3,000%	16,50	1822,71
SLS	0,500%	2,75	303,78
Dióxido de silicio coloidal	1,000%	5,50	607,57
Estearato de magnesio	1,000%	5,50	607,57
Total	100%	550	607560

[0306] Una mezcla de dióxido de silicio coloidal (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide), SLS, croscarmelosa de sodio (FMC Ac-Di-Sol®) y aproximadamente el 10% de la lactosa. FastFlo® Lactose #316) que se proporciona en la Tabla 5 se produjo mezclando estos ingredientes en un mezclador en V para proporcionar aproximadamente 125 inversiones. Esta mezcla, Premezcla 1, se molió en cono a través de un tamiz de malla 40, se recogió y se almacenó para su uso posterior.

[0307] Aproximadamente el 20% de la lactosa (Foremost FastFlo® Lactose # 316) suministrada en la Tabla 5 se trituró en forma de cono a través de un tamiz de malla 30, se recogió y almacenó para su uso posterior como Premezcla 2. El intermedio G se filtró a través de una malla 30, recogida y almacenada para su uso posterior como premezcla 3. La celulosa microcristalina (FMC MCC Avicel® PH102) se filtró a través de un tamiz de malla 30, recogida y almacenada para su uso posterior como Premezcla 4.

[0308] Un mezclador en V, se cargó con Premezcla 2, el 70% restante de la lactosa (Foremost FastFlo® Lactose # 316) que figura en la Tabla 3, Premezcla 3, Premezcla 1 y Premezcla 4, en ese orden, y se combinó para aproximadamente 500 inversiones. La mezcla mezclada se ensayó para uniformidad.

[0309] Estearato de magnesio se filtró a través de un tamiz de cribado de malla 70 y se añade a la mezcla en el recipiente de mezcla, y la mezcla resultante se mezcló para proporcionar aproximadamente 125 inversiones.

[0310] La mezcla resultante se comprimió en comprimidos usando una prensa Killian T100 equipada con 0,64" X 0,32" cápsula tipo B configurada para producir un comprimido que tiene una dureza inicial de aproximadamente 11 Kp ± 20%.

Ejemplo 6: Ejemplo de tableta 6 (Formulado con polímero HPMCAS para tener 100 mg de Compuesto 1)

[0311] Se formuló un lote de comprimidos en forma de cápsulas para tener aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 por comprimido utilizando las cantidades de ingredientes enumerados en la Tabla 6, a continuación.

Tabla 6: Ingredientes para Tableta Ejemplar 6,

Formulación de la tableta	Porcentaje de dosis %p/p	Dosis (mg)	Lote (g)
Intermedio G	34,564%	126,73	9000,06
Celulosa microcristalina	29,968%	109,88	7803,32
Lactosa	29,968%	109,88	7803,32
Croscarmelosa de sodio	3,000%	11,00	781,17
SLS	0,500%	1,83	130,19
Dióxido de silicio coloidal	1,000%	3,67	260,39
Estearato de magnesio	1,000%	3,67	260,39
Total	100%	367	26040

[0312] Una mezcla de dióxido de silicio coloidal (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide), SLS, croscarmelosa de sodio (FMC Ac-Di-Sol®), y aproximadamente el 10% de la lactosa (más importante) FastFlo® Lactose # 316) que se da en la Tabla 6 se produjo mezclando estos ingredientes en un mezclador en V para proporcionar aproximadamente 125 inversiones. Esta mezcla, Premezcla 1, se molió en cono a través de un tamiz de malla 40, se recogió y almacenó para su uso posterior.

[0313] Aproximadamente el 20% de la lactosa (Foremost FastFlo® Lactose # 316) dada en la Tabla 6 se molió en cono a través de un tamiz de malla 30, se recolectó y almacenó para su uso posterior como Premezcla 2. El intermedio G se filtró a través de una malla 30, recogida y almacenada para su uso posterior como premezcla 3. La celulosa microcristalina (FMC MCC Avicel® PH102) se filtró a través de un tamiz de malla 30, recogida y almacenada para su uso posterior como premezcla 4.

[0314] un mezclador en V, se cargó con Premezcla 2, el 70% restante de la lactosa (Foremost FastFlo® Lactose # 316) que figura en la Tabla 3, Premezcla 3, Premezcla 1 y Premezcla 4, en ese orden, y se combinó para aproximadamente 500 inversiones. La mezcla mezclada se ensayó para uniformidad.

[0315] Estearato de magnesio se filtró a través de un tamiz de pantalla de malla 70 y se añade a la mezcla en el recipiente de mezcla, y la mezcla resultante se mezcló para proporcionar aproximadamente 125 inversiones.

[0316] La mezcla resultante se comprimió en comprimidos usando una prensa Killian T100 equipada con 0,64" X 0,32" cápsula tipo B configurada para producir un comprimido que tiene una dureza inicial de aproximadamente 11 Kp \pm 20%.

Ejemplo 7: Tabletas ejemplares 7 y 8 (Tabletas 5 y 6 con revestimiento por pulverización)

[0317] Un lote de tabletas en forma de comprimido del Ejemplo 5 y 6 se recubrió por pulverización con OPADRY® II (Azul, Colorcon) hasta un aumento de peso de aproximadamente 3,0% usando una bandeja de recubrimiento de 24 "configurada con los parámetros en la Tabla 7 seguidos por impresión de logotipo utilizando Opacode® WB (Negro, Colorcon).

Tabla 7: Parámetros del proceso de recubrimiento por pulverización

	Parámetros de recubrimiento bandeja 24"	Diana
5	Carga de bandeja (kg)	15
	Temperatura de entrada (° C) *	*
	Velocidad de giro (rpm)	14
	Tiempo de agitación	TBD
	Nº de pistolas pulverizadoras	2
10	Contenido de sólidos (% p/p)	20
	Distancia de la pistola a la cama (pulgadas)	6
	Flujo de aire de entrada (cfm)	250, 300**
	Tasa de pulverización (g/min)	70
	Temperatura de escape (°C)	50
15	Presión de atomización (psi)	25
	Presión de patrón (psi)	25
20	* La temperatura de entrada se controla para alcanzar la temperatura de escape deseada. La temperatura inicial de entrada debe establecerse a aproximadamente 75°C para alcanzar la temperatura de escape deseada.	
	** El flujo de aire de entrada diana fue 250, 300 para Tableta 7 y Tableta 8, respectivamente.	

[0318] La suspensión OPADRY® II se preparó mediante la medición de una cantidad de agua desionizada que cuando se combina con OPADRY® II produciría un contenido de sólidos total de 20% p/p. El agua se mezcla en un vórtice seguido de la adición de OPADRY® II durante un período de aproximadamente 5 minutos. Una vez que se humedeció el polvo de OPADRY® II, se continuó mezclando para asegurar que todo el material sólido esté bien dispersado. La suspensión se carga en un instrumento de recubrimiento de bandeja Thomas 24" que utiliza las condiciones de recubrimiento descritas en la Tabla 7.

[0319] Las tabletas del núcleo se colocan en la bandeja de recubrimiento y se precalientan. La temperatura de entrada se incrementó de la temperatura ambiente a aproximadamente 55°C y luego se aumentó según fue necesario para proporcionar la temperatura de escape en la Tabla 7. El proceso de recubrimiento se realizó con una dispersión de recubrimiento OPADRY® II (85 Series Blue) al 20% p/p para obtener un aumento de peso diana de alrededor del 3%. Las tabletas recubiertas se dejaron girar durante aproximadamente 2 minutos sin pulverizar. La temperatura del lecho se dejó enfriar entonces hasta aproximadamente 35°C.

[0320] Una vez recubiertas con OPADRY® II, las tabletas se etiquetan utilizando una impresora de tabletas Hartnett Delta cargada con Opacode® WB.

Ejemplo 8: Tableta ejemplar 9 (formulada con polímero HPMCAS para tener 100 mg de Compuesto 1)

[0321] Se formuló un lote de comprimidos en forma de comprimido para tener aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 por comprimido usando las cantidades de ingredientes enumerados en la Tabla 8, a continuación.

Tabla 8: Ingredientes para Tableta Ejemplar 9.

	Formulación de la tableta	Porcentaje de dosis %p/p	Dosis (mg)	Lote (g)
50	Intermedio F	34,09%	125,1	23,86
	Celulosa microcristalina	30,51%	112,0	21,36
	Lactosa	30,40%	111,6	21,28
	Croscarmelosa de sodio	3,000%	11,01	2,100
	SLS	0,500%	1,835	0,3500
55	Dióxido de silicio coloidal	0,500%	1,835	0,3500
	Estearato de magnesio	1,000%	3,670	0,7000
	Total	100%	367	70

[0322] El dióxido de silicio coloidal (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide) y la celulosa microcristalina (FMC MCC Avicel® PH102) se pasaron a través de un tamiz de malla 30.

[0323] La croscarmelosa de sodio (FMC Ac-Di-Sol®), SLS, Intermedio F, y la lactosa (Foremost FastFlo® Lactose # 316) también se pasaron, de forma individual en el orden anterior, a través de la misma pantalla de malla 30. Se usó una purga de nitrógeno cuando se seleccionó el Intermedio F. Los componentes seleccionados se cargaron en un mezclador en V de 10 pies cúbicos, que se purgó con nitrógeno, y se combinaron para aproximadamente 180 (+/-

10) inversiones.

[0324] El estearato de magnesio se filtró a través de un tamiz de malla 40 en el recipiente de mezcla y se mezcla para proporcionar aproximadamente 54 inversiones.

[0325] La mezcla resultante se comprime en comprimidos usando una prensa 36 Fette 2090 totalmente equipada con 0,568" x 0,2885" cápsula tipo B configurada para producir un comprimido que tiene una dureza diana inicial de aproximadamente 10 Kp ± 20%.

Ejemplo 9: Tableta ejemplar 10 (Tableta 9 con revestimiento en pulverización)

[0326] Un lote de comprimidos en forma de comprimido del Ejemplo 8 se recubrió por rociado con OPADRY® II (Azul, Colorcon) hasta un aumento de peso de aproximadamente 3,0% usando una bandeja de recubrimiento de 24" configurada con los parámetros en la Tabla 9 seguido de recubrimiento de cera y luego imprimir con Opacode® S-1-17823 (a base de solvente Black, Colorcon).

Tabla 9: Parámetros del proceso de recubrimiento por pulverización

Parámetros de recubrimiento bandeja 24"	Diana
Carga de bandeja (kg)	14
Temperatura de entrada (°C)*	*
Velocidad de giro (rpm)	10
Tiempo de agitación (seg)	
# de pistolas pulverizadoras	2
Contenido de sólidos (% p/p)	20
Distancia de la pistola a lecho (pulgadas)	6
Flujo de aire de entrada (cfm)	300
Tasa de pulverización (g/min)	35
Temperatura de escape (°C)	50
Presión de atomización (psi)	42
* La temperatura de entrada se controla para alcanzar la temperatura de escape deseada. La temperatura inicial de entrada debe establecerse a aproximadamente 75°C para alcanzar la temperatura de escape deseada.	

[0327] La suspensión OPADRY® II se preparó mediante la medición de una cantidad de agua desionizada que cuando se combina con OPADRY® II produciría un contenido de sólidos total de 20% p/p. El agua se mezcla en un vórtice seguido de la adición de OPADRY® II durante un periodo de aproximadamente 5 minutos. Una vez que se humedeció el polvo de OPADRY® II, se continuó mezclando para asegurar que todo el material sólido esté bien dispersado. Luego, la suspensión se carga en un instrumento de revestimiento de bandeja Thomas de 24" utilizando las condiciones de recubrimiento descritas en la Tabla 9,

[0328] Las tabletas sin recubrir se colocan en la bandeja de recubrimiento y se calientan previamente. La entrada se incrementó de la temperatura ambiente a aproximadamente 55°C y luego se aumentó según fue necesario para proporcionar la temperatura de escape en la Tabla 9. El proceso de recubrimiento se realizó con una dispersión de recubrimiento OPADRY® II (85 Series Blue) al 20% p/p para obtener un aumento de peso diana de alrededor del 3%. Las tabletas recubiertas se dejaron girar durante aproximadamente 2 minutos sin pulverizar. La temperatura del lecho se dejó enfriar entonces hasta aproximadamente 35°C.

[0329] Después de enfriarse, el polvo de cera de carnauba se pesó en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/p del peso inicial del núcleo del comprimido. Con el flujo de aire apagado, el polvo de cera de carnauba se roció uniformemente sobre el lecho de la tableta. La bandeja se encendió a la velocidad indicada en la Tabla 9. Después de 5 minutos, el flujo de aire se encendió (sin calentamiento) hasta el ajuste indicado en la Tabla 9. Después de aproximadamente un minuto, se apagaron el flujo de aire y la bandeja.

[0330] Una vez recubiertas con OPADRY® II, las tabletas se etiquetan utilizando una impresora de tabletas Hartnett Delta cargada con Opacode® S-1-17823.

Ejemplo 10: Tableta ejemplar 11 (formulada con polímero HPMCAS para tener 150 mg de Compuesto 1)

[0331] Un lote de comprimidos con forma de comprimido oblongo fue formulado para tener alrededor de 150 mg de Compuesto 1 por comprimido utilizando las cantidades de ingredientes enumerados en la Tabla 11, a continuación.

Tabla 10: Ingredientes para Tableta Ejemplar 11.

Formulación de la tableta	Porcentaje de dosis %p/p	Dosis (mg)	Lote (g)
Intermedio f	34,09%	187,5	23,86
Celulosa microcristalina	30,51%	167,8	21,36
Lactosa	30,40%	167,2	21,28
Croscarmelosa de sodio	3,000%	16,50	2,100
SLS	0,500%	2,750	0,3500
Dióxido de silicio coloidal	0,500%	2,750	0,3500
Estearato de magnesio	1,000%	5,500	0,7000
Total	100%	550	70

[0332] El dióxido de silicio coloidal (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide) y la celulosa microcristalina (FMC MCC Avicel® PH102) se pasaron a través de un tamiz de malla 30.

[0333] La croscarmelosa de sodio (FMC Ac-Di-Sol®), SLS, Intermedio F, y la lactosa (Foremost FastFlo® Lactosa # 316) también se pasaron, de forma individual en el orden anterior, a través de la misma pantalla de malla 30. Se usó una purga de nitrógeno cuando se seleccionó el Intermedio F. Los componentes seleccionados se cargaron en un mezclador en V de 10 pies cúbicos, que se purgó con nitrógeno, y se combinaron para aproximadamente 180 (+/- 10) inversiones.

[0334] El estearato de magnesio se filtró a través de un tamiz de malla 40 en el contenedor de mezcla y se mezcla para proporcionar aproximadamente 54 inversiones.

[0335] La mezcla resultante se comprime en comprimidos usando una prensa 36 Fette 2090 totalmente equipada con 0,568" x 0,2885" cápsula tipo B configurada para producir un comprimido que tiene una dureza diana inicial de aproximadamente 10 Kp ± 20%.

Ejemplo 11: Tableta ejemplar 12 (tableta 11 con revestimiento por pulverización)

[0336] Un lote de comprimidos en forma de comprimido del Ejemplo 10 se recubrió por pulverización con OPADRY® II (Azul, Colorcon) hasta un aumento de peso de aproximadamente 3,0% usando una bandeja de recubrimiento de 24" configurada con los parámetros en la Tabla 11 seguido de recubrimiento de cera y luego imprimir con Opacode® S-1-17823 (a base de solvente Black, Colorcon).

Tabla 11: Parámetros del proceso de recubrimiento por pulverización

Parámetros de recubrimiento bandeja 24"	Diana
Carga de bandeja (kg)	14
Temperatura de entrada (°C)*	*
Velocidad de giro (rpm)	10
Tiempo de agitación (seg)	2-5 segundos cada 60 segundos
Nº de pistolas pulverizadoras	2
Contenido de sólidos (% p/p)	20
Distancia de la pistola al lecho (pulgadas)	6
Flujo de aire de entrada (cfm)	300
Tasa de pulverización (g/min)	35
Temperatura de escape (°C)	50
Presión de atomización (psi)	42

* La temperatura de entrada se controla para alcanzar la temperatura de escape deseada. La temperatura inicial de entrada debe establecerse a aproximadamente 75°C para alcanzar la temperatura de escape deseada.

[0337] La suspensión OPADRY® II se preparó mediante la medición de una cantidad de agua desionizada que cuando se combina con OPADRY® II produciría un contenido de sólidos total de 20% p/p. El agua se mezcla en un vórtice seguido de la adición de OPADRY® II durante un período de aproximadamente 5 minutos. Una vez que se humedeció el polvo de OPADRY® II, se continuó mezclando para asegurar que todo el material sólido esté bien dispersado. A continuación, la suspensión se carga en un instrumento de revestimiento de bandeja Thomas 24" utilizando las condiciones de recubrimiento descritas en la Tabla 11,

[0338] Las tabletas sin recubrimiento se colocan en la bandeja de recubrimiento y se calientan previamente. La

entrada se incrementó de la temperatura ambiente a aproximadamente 55°C y luego se aumentó según fue necesario para proporcionar la temperatura de escape en la Tabla 11. El proceso de recubrimiento se realizó con una dispersión de recubrimiento de OPADRY® II (85 Series Blue) al 20% p/p para obtener un aumento de peso diana de alrededor del 3%. Las tabletas recubiertas se dejaron girar durante aproximadamente 2 minutos sin pulverizar. La temperatura del lecho se dejó enfriar entonces hasta aproximadamente 35°C.

[0339] Después de enfriarse, el polvo de cera de carnauba se pesó en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/p del peso inicial del núcleo del comprimido. Con el flujo de aire apagado, el polvo de cera de carnauba se roció uniformemente sobre el lecho de la tableta. La bandeja se activó a la velocidad indicada en la Tabla 11. Después de 5 minutos, el flujo de aire se encendió (sin calentamiento) hasta el ajuste indicado en la Tabla 11. Después de aproximadamente un minuto, se apagaron el flujo de aire y la bandeja.

[0340] Una vez recubiertas con OPADRY® II, las tabletas se etiquetan utilizando una impresora de tabletas Hartnett Delta cargada con Opacode® S-1-17823.

Ejemplo 12: Tableta ejemplar 13 (formulada con polímero HPMCAS para tener 150 mg de Compuesto 1)

[0341] Un lote de comprimidos con forma de comprimido oblongo está formulado para tener alrededor de 150 mg de Compuesto 1 por comprimido utilizando las cantidades de ingredientes enumerados en la Tabla 12, a continuación.

Tabla 12: Ingredientes para tableta ejemplar 13.

Formulación de la tableta	Porcentaje de dosis% p/p
Intermedio h	34,1%
Celulosa microcristalina	30,5%
Lactosa	30,4%
Croscarmelosa de sodio	3,000%
SLS	0,500%
Dióxido de silicio coloidal	0,500%
Estearato de magnesio	1,000%
Total	100%

[0342] El dióxido de silicio coloidal (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide) y la celulosa microcristalina (FMC MCC Avicel® PH102) se pasan por un tamiz de malla 30.

[0343] La croscarmelosa de sodio (FMC Ac-Di-Sol®), SLS, Intermedio H, y la lactosa (Foremost FastFlo® Lactose # 316) también se pasan, de forma individual en el orden anterior, a través de la misma pantalla de malla 30. Se utiliza una purga de nitrógeno cuando se selecciona el Intermedio H. Los componentes seleccionados se cargan en un mezclador en V de 10 pies cúbicos, que se purga con nitrógeno, y se mezclan para aproximadamente 180 (+/- 10) inversiones.

[0344] El estearato de magnesio se filtra a través de un tamiz de malla 40 en el recipiente de mezcla y se mezcla para proporcionar aproximadamente 54 inversiones.

[0345] La mezcla resultante se comprime en tabletas utilizando una prensa 36 Fette 2090 totalmente mecanizada con un juego de herramientas tipo cápsula tipo B de 0,568" x 0,2885" para producir una tableta con una dureza diana inicial de aproximadamente 10 Kp ± 20%.

Ejemplo 13: Tableta ejemplar 14 (Tableta 13 con revestimiento por pulverización)

[0346] Un lote de comprimidos en forma de comprimido del Ejemplo 12 se reviste por rociado con OPADRY® II (Azul, Colorcon) hasta un aumento de peso de aproximadamente 3,0% usando una bandeja de recubrimiento Thomas 48" configurada con los parámetros en la Tabla 13 seguido de recubrimiento con cera y luego impresión utilizando Opacode® S-1-17823 (a base de solvente Black, Colorcon).

Tabla 13: Parámetros del proceso de recubrimiento por pulverización

Parámetros de revestimiento bandeja 48"		Diana
	Carga de bandeja (kg)	hasta 120
	Temperatura de entrada (°C) *	*
	Nº de pistolas pulverizadoras	4
	Contenido de sólidos (% p/p)	20
	Distancia de la pistola al lecho (pulgadas)	7-7,5
	Flujo de aire de entrada (cfm)	1050-2400
	Tasa de pulverización (ml/min)	203-290
	Temperatura de escape (°C)	40-65
	Presión de atomización (slpm)	145
*La temperatura de entrada se controla para alcanzar la temperatura de escape deseada. La temperatura inicial de entrada debe establecerse a aproximadamente 50-75°C para alcanzar la temperatura de escape deseada.		

[0347] La suspensión OPADRY® II se prepara mediante la medición de una cantidad de agua desionizada que cuando se combina con OPADRY® II produciría un contenido de sólidos total de 20% p/p. El agua se mezcla en un vórtice seguido de la adición de OPADRY® II durante un período de aproximadamente 5 minutos. Una vez que se humedece el polvo OPADRY® II, se continúa mezclando para asegurar que todo el material sólido esté bien dispersado. Luego, la suspensión se carga en un instrumento de revestimiento de bandeja Thomas de 48" utilizando las condiciones de revestimiento descritas en la Tabla 13. En otros ejemplos, la suspensión se puede recubrir con un instrumento de revestimiento de bandeja Thomas de 24".

[0348] Las tabletas sin recubrir se colocan en la bandeja de recubrimiento y se calientan previamente. La entrada aumenta desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 55°C y luego aumenta según sea necesario para proporcionar la temperatura de escape en la Tabla 13. El proceso de recubrimiento se realiza con 20% p/p de dispersión de recubrimiento OPADRY® II (85 Series Blue) para obtener un aumento de peso diana de alrededor del 3%. Las tabletas recubiertas se dejan girar durante aproximadamente 2 minutos sin pulverizar. La temperatura del lecho se deja enfriar a aproximadamente 35°C.

[0349] Después de enfriarse, el polvo de cera de carnauba se pesa en la cantidad de aproximadamente 0,01% p/p del peso inicial del núcleo del comprimido. Con el flujo de aire apagado, el polvo de cera de carnauba se rocía de manera uniforme sobre el lecho de la tableta. La bandeja se enciende a la velocidad indicada en la Tabla 13. Después de 5 minutos, el flujo de aire se enciende (sin calentamiento) hasta el ajuste indicado en la Tabla 13. Después de aproximadamente un minuto, el flujo de aire y la bandeja se apagan.

[0350] Una vez recubiertas con OPADRY® II, las tabletas se etiquetan utilizando una impresora de tabletas Hartnett Delta cargada con Opacode® S-1-17823.

B. Administración de formulaciones farmacéuticas

Ejemplo 14: Administración ejemplar A

[0351] A los pacientes humanos se administran por vía oral una formulación farmacéutica de acuerdo con la Tabla 14:

Tabla 14: Administración ejemplar A de formulaciones farmacéuticas de la presente invención.

Frecuencia de dosificación (por día)	Descripción de la tableta	Condiciones
Una administración	3X50mg tabletas del Ejemplo 2	Se administra con 240 ml de agua en condiciones de ayuno.
Una administración	Comprimido de 150 mg del Ejemplo 3	Se administra con 240 ml de agua en condiciones de ayuno.
Una administración	Comprimido de 150 mg del Ejemplo 3	Se administra con 240 ml de agua, 30 minutos después de comenzar un desayuno alto en grasa.
Una administración	Comprimido de 150 mg del Ejemplo 4	Se administra con 240 ml de agua en condiciones de ayuno.
Una administración	Comprimido de 150 mg del Ejemplo 4	Se administra con 240 ml de agua, 30 minutos después de comenzar un desayuno alto en grasa.

[0352] Las formulaciones farmacéuticas se administran a sujetos entre las 7.00 h y las 9.00 h, y la formulación farmacéutica se da en aproximadamente el mismo tiempo (dentro de una ventana de 1 horas) en cada ocasión de dosificación. Para las administraciones que se realizan durante el ayuno del paciente, los alimentos se permiten 4 horas después de la administración de la formulación farmacéutica. Para las administraciones que permiten la alimentación, el desayuno se da unos 30 minutos antes del tiempo de dosificación y se consume en unos 25 minutos. En cada una de estas administraciones, se le indica al paciente que no se acueste durante 4 horas después de tomar el medicamento del estudio.

Ejemplo 15: Administración ejemplar B

[0353] A los pacientes humanos se les administra por vía oral una formulación farmacéutica de acuerdo con la Tabla 15:

Tabla 15: Administración B ejemplar de formulaciones farmacéuticas de la presente invención.

Frecuencia de dosificación.	Dosificación
Intervalos de 12 h	Comprimido de 25 mg del Ejemplo 1
Intervalos de 12 h	Comprimidos de 1X25 mg del Ejemplo 1, y comprimidos de 1X50 mg del Ejemplo 2
Intervalos de 12 h	Comprimido de 3X50 mg del Ejemplo 2
Intervalos de 12 h	Comprimido de 5X50 mg del Ejemplo 2
Intervalos de 12 h	Comprimido de 150 mg del Ejemplo 5
Intervalos de 12 h	Comprimido de 100 mg del Ejemplo 6

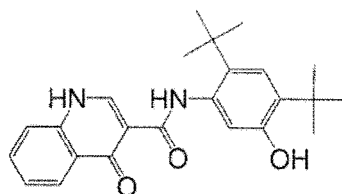
[0354] Las formulaciones farmacéuticas se administran a los pacientes aproximadamente cada 12 horas.

Ejemplo 16: Perfil de disolución de varias tabletas ejemplares

[0355] En referencia a la Figura 1, se ilustran gráficamente los perfiles de disolución de varios comprimidos ejemplares. Se observa que cada uno de los comprimidos ejemplares ilustrados en la Figura 1 se disuelve al menos en un 50% en aproximadamente 30 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende aproximadamente el 34,1% en peso de una dispersión sólida en peso de la composición, en la que la dispersión comprende el 80% en peso de N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida substancialmente amorfa o amorfa (Compuesto 1)



Compuesto 1

en peso de la dispersión, 19,5% en peso de HPMCAS en peso de la dispersión, y 0,5% en peso de SLS en peso de la dispersión; aproximadamente el 30,5% en peso de celulosa microcristalina en peso de la composición; aproximadamente el 30,4% en peso de lactosa en peso de la composición; aproximadamente el 3% en peso de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; aproximadamente el 0,5% en peso de SLS en peso de la composición; aproximadamente 0,5% en peso de dióxido de silicio coloidal en peso de la composición; aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio en peso de la composición; en el que la composición farmacéutica se prepara en una tableta; para usar en el tratamiento o la disminución de la gravedad de la fibrosis quística en un paciente; en el que dicho uso comprende administrar la composición farmacéutica simultáneamente con, antes o después de uno o más de otros productos terapéuticos deseados; y en el que el paciente posee un receptor transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) con una mutación $\Delta F508$ en ambos alelos.

2. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica contiene 150 mg de Compuesto 1,

3. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica contiene 100 mg de Compuesto 1,

4. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el otro agente terapéutico deseado comprende un agente adicional seleccionado de un agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un modulador de CFTR distinto del Compuesto 1, o un agente nutricional.

5. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el otro agente terapéutico deseado es un modulador de CFTR distinto del Compuesto 1,

6. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el otro agente terapéutico deseado es ácido (3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridina-2-ilo)benzoico

FIGURA 1

