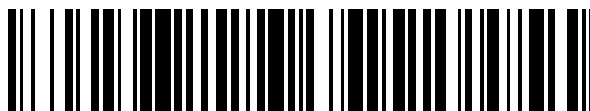


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 790 700**

51 Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2006** **E 17154944 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020** **EP 3219705**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida**

30 Prioridad:

28.12.2005 US 754381 P

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

28.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HURTER, PATRICIA;
GONG, YUCHUAN;
YOUNG, CHRISTOPHER R.;
CONNELLY, PATRICK;
ROWE, WILLIAM;
COSTACHE, ADRIANA;
KRAWIEC, MARIUSZ;
FENG, YUSHI y
TRUDEAU, MARTIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 790 700 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

Composiciones farmacéuticas de la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida, como se define en la reivindicación 1. La invención también se refiere a un proceso para preparar una forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida, como se define en la reivindicación 6.

Antecedentes de la invención

El CFTR es un canal aniónico mediado por AMPc/ATP que se expresa en diversos tipos celulares, incluyendo células de epitelios secretores y de absorción, en las que 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 del CFTR es fundamental para el mantenimiento del transporte de electrolitos por todo el cuerpo, incluyendo los tejidos respiratorio y digestivo. El CFTR se compone de aproximadamente 1.480 aminoácidos que codifican una proteína formada por una repetición en tándem de dominios transmembrana, conteniendo cada uno de ellos seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están unidos por un gran dominio regulador (R) polar con múltiples sitios de fosforilación que regula la actividad del canal y el tránsito celular.

El gen que codifica el CFTR se ha identificado y secuenciado (véase Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347:358-362), (Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245:1066-1073). Un defecto en este gen causa mutaciones en el CFTR que provocan fibrosis quística ("FQ"), la enfermedad genética mortal más frecuente en seres humanos. La fibrosis quística afecta aproximadamente a uno de cada 2.500 lactantes en Estados Unidos. Dentro de la población estadounidense general, hasta 10 millones de personas portan una sola copia del gen defectuoso sin efectos patológicos evidentes. Por el contrario, los individuos con dos copias del gen asociado a la FQ padecen los efectos debilitantes y mortales de la fibrosis quística, incluyendo la enfermedad pulmonar crónica.

En los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en el CFTR expresado endógenamente en los epitelios respiratorios conducen a una reducción de la secreción apical de aniones que causa un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a un aumento de la acumulación de moco en el pulmón y a las infecciones microbianas acompañantes que, en última instancia, causan la muerte en los pacientes con FQ. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ padecen normalmente problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si se deja sin tratar, provoca la muerte. Además, la mayoría de los varones con fibrosis quística son estériles y la fertilidad disminuye entre las mujeres con fibrosis quística. Al contrario que los graves efectos de las dos copias del gen asociado a la fibrosis quística, los individuos con una sola copia del gen asociado a la FQ presentan una mayor resistencia al cólera y a la deshidratación como consecuencia de la diarrea, lo que quizás explique la frecuencia relativamente elevada del gen de la FQ dentro de la población.

El análisis de secuencia del gen del CFTR de los cromosomas de la FQ ha revelado diversas mutaciones causantes de la enfermedad (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863-870; y Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 1.000 mutaciones causantes de la enfermedad en el gen de la fibrosis quística (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más prevalente es una delección de la fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos del CFTR y habitualmente se denomina $\Delta F508$ -CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente el 70 de los casos de fibrosis quística y está asociada con una enfermedad grave.

La delección del residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR impide el plegamiento correcto de la proteína naciente. 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 las células que expresan el CFTR natural. Además de la alteración del tránsito, la mutación produce una abertura y un cierre defectuosos de los canales. En conjunto, el menor número de canales en la membrana y la abertura y cierre defectuosos tienen como resultado una reducción del transporte de los aniones a través de los epitelios, que conduce a un transporte defectuoso de iones y fluidos. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Sin embargo, los estudios han demostrado que los números reducidos del $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son funcionales, aunque menos que el CFTR natural. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., citado anteriormente; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de $\Delta F508$ -CFTR, otras mutaciones en el CFTR causantes de enfermedad que producen un tránsito, una síntesis y/o una abertura y un cierre defectuosos de los canales se podrían regular por aumento o por disminución para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o gravedad de la enfermedad.

Aunque el CFTR transporta diversas 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 de Na^+ epitelial, ENaC, el cotransportador de $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa y los canales de K^+ de la membrana basolateral, que son responsables de la captación de cloruro en la célula.

Estos elementos trabajan juntos para conseguir un transporte direccional a través del epitelio mediante su expresión y localización selectivas dentro de la célula. La absorción de cloruro tiene lugar mediante la actividad coordinada del ENaC y del CFTR presentes en la membrana apical y la bomba de ATPasa de Na^+/K^+ y los canales de Cl^- expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario del cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación del cloruro intracelular, que después puede abandonar pasivamente la célula a través de los canales del Cl^- , lo que da lugar a un transporte vectorial. La disposición del cotransportador de $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, la bomba de ATPasa de Na^+/K^+ y los canales de K^+ de la membrana basolateral en la superficie basolateral y del CFTR en el lado luminal coordinan la secreción del cloruro mediante CFTR en el lado luminal. Debido a que el agua probablemente nunca se transporta de forma activa por sí misma, su flujo a través de los epitelios depende de diminutos gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo masivo del sodio y cloruro.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad del CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en el CFTR, tales como enfermedades secretoras y otras enfermedades del plegamiento de proteínas mediado por el CFTR. Estas incluyen, entre otras, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjögren. La EPOC se caracteriza por una limitación del flujo de aire que es progresiva y no totalmente reversible. La limitación del flujo de aire se debe a una hipersecreción de moco, enfisema y bronquiolitis. Los activadores del CFTR de tipo natural o mutante ofrecen un tratamiento potencial de la hipersecreción de moco y del aclaramiento mucociliar alterado que es habitual en la EPOC. En concreto, el aumento de la secreción de aniones a través del CFTR puede facilitar el transporte de fluido hacia el líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar el moco y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. Esto conduciría a un aumento del aclaramiento mucociliar y a una reducción de los síntomas asociados con la EPOC. La enfermedad del ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción acuosa de la lágrima y perfiles anormales de lípidos, proteínas y mucina en la película lacrimal. Existen muchas causas del ojo seco, algunas de las cuales incluyen la edad, la cirugía ocular de Lasik, la artritis, medicaciones, quemaduras químicas/térmicas, alergias y enfermedades tales como la fibrosis quística y el síndrome de Sjögren. El aumento de la secreción de aniones a través del CFTR aumentaría el transporte de fluidos desde las células endoteliales corneales y las glándulas secretoras que rodean el ojo para aumentar la hidratación corneal. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria en la que el sistema inmunológico ataca las glándulas productoras de humedad de todo el cuerpo, incluyendo el ojo, la boca, la piel, el tejido respiratorio, el hígado, la vagina y los intestinos. Los síntomas incluyen sequedad ocular, de boca y vaginal, así como enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada con artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que un tránsito de proteínas defectuoso causa la enfermedad, para la que las opciones de tratamiento son limitadas. Los moduladores de la actividad del CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a elevar los síntomas asociados.

Como se ha tratado en lo que antecede, se cree que la delección del residuo 508 en ΔF508 -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente, produciendo la incapacidad de esta proteína mutante para salir del RE y transitar hacia la membrana plasmática. Como resultado de ello, hay cantidades insuficientes de la proteína madura en la membrana plasmática y el transporte del cloruro dentro de los tejidos epiteliales se reduce significativamente. De hecho, se ha demostrado que este fenómeno celular de procesamiento defectuoso del RE de los transportadores de ABC por la maquinaria del RE es la base subyacente, no solo de la enfermedad de FQ, sino de una amplia variedad de otras enfermedades aisladas y hereditarias. Las dos formas en las que la maquinaria del RE puede funcionar erróneamente son bien mediante la pérdida del acoplamiento con la exportación del RE de las proteínas, lo que conduce a su degradación, o bien mediante la acumulación en el RE de estas proteínas defectuosas/plegadas erróneamente [Aridor M, et al., *Nature Med.*, 5(7), pp 745- 751 (1999); Shastry, B.S., et al., *Neurochem. International*, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., et al., *Swiss Med Wkly*, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP et al., *TIPS*, 21, pp. 466- 469 (2000); Bross P., et al., *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]. Las enfermedades asociadas con la primera clase de funcionamiento erróneo del RE son fibrosis quística (debida a ΔF508 -CFTR plegado erróneamente, como se ha analizado anteriormente), enfisema hereditario (debido a la α_1 -antitripsina; variantes no Piz), hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal tales como enfermedad de célula I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis (debida a enzimas del procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debida a β -hexosaminidasa), Crigler-Najjar de tipo II (debida a la UDP-glucuronil-sialil-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debida al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormona del crecimiento, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroidea), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento del RE son glucanosis CDG de tipo 1, enfisema hereditario (debido a la α_1 -antitripsina (variante PiZ) , hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debida al procógeno de tipo I, II, IV) , hipofibrinogenemia hereditaria (debida al fibrinógeno), deficiencia de ACT (debida a la α_1 -antiquimiotripsina) , diabetes insípida (DI), DI neurofiseal (debida a la hormona vasopresina/receptor V2) , DI nefrogénica (debida a la acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido a la proteína de mielina periférica 22) , enfermedad de Perilzaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer (debida a la βAPP y a las presenilinas),

enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína priónica), enfermedad de Fabry (debida a la α -galactosidasa A lisosomal), síndrome de Strausler-Scheinker (debido a un defecto de procesamiento de Prp),

Además de la regulación por aumento de la actividad del CFTR, la reducción de la secreción de aniones por moduladores del CFTR puede ser beneficiosa para el tratamiento de diarreas secretoras, en las que el transporte de agua epitelial se aumenta espectacularmente como resultado del transporte de cloruro activado por secretoras. El mecanismo implica la elevación del AMPc y la estimulación del CFTR.

Aunque existen numerosas causas de diarrea, las consecuencias principales de las enfermedades diarreicas, que se producen como consecuencia de un transporte de cloruro excesivo, son comunes a todas e incluyen deshidratación, acidosis, alteración del crecimiento y muerte.

Las diarreas agudas y crónicas representan un problema médico muy importante en muchas zonas del mundo. La diarrea es tanto un factor importante en la malnutrición como la causa principal de mortalidad (5.000.000 muertes/año) en niños menores de cinco años.

Las diarreas secretoras también son una afección peligrosa en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EII). Cada año, 16 millones de viajeros de países industrializados desarrollan diarrea y la gravedad y el número de casos de diarrea varían según el país y la zona de viaje.

La diarrea en animales estabulados y animales domésticos, tales como vacas, cerdos y caballos, ovejas, cabras, gatos y perros, también conocidos como scours, es una causa fundamental de muerte en estos animales. La diarrea puede ser consecuencia de una transición importante, tal como destete o movimiento físico, así como en respuesta a diversas infecciones bacterianas o virales y generalmente se produce en las primeras horas de la vida del animal.

La bacteria causante de diarrea más frecuente es la *E. coli* enterotoxigénica (ETEC) que posee el antígeno de pili k99. Las causas virales frecuentes de diarrea incluyen rotavirus y coronavirus. Otros agentes infecciosos incluyen *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia* y *Salmonella*, entre otros.

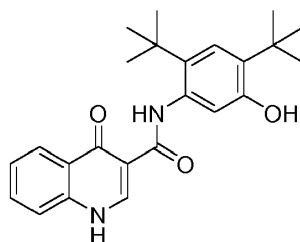
Los síntomas de la infección por rotavirus incluyen excreción de heces acuosas, deshidratación y debilidad. Los coronavirus causan una enfermedad más grave en los animales neonatos y poseen una tasa de mortalidad más alta que la infección por rotavirus. No obstante, a menudo, un animal joven puede infectarse con más de un virus o con una combinación de microorganismos víricos y bacterianos a la vez. Esto aumenta espectacularmente la gravedad de la enfermedad.

Por consiguiente, existe la necesidad de formas polimórficas estables de moduladores de la actividad de CFTR, como el Compuesto 1, que pueden usarse para modular la actividad de CFTR en la membrana celular de un mamífero.

Existe la necesidad de procedimientos de tratamiento de enfermedades causadas por el CFTR usando dichos moduladores de la actividad del CFTR. El documento WO 2005/120497 A2 desvela composiciones, preparaciones farmacéuticas y métodos para aumentar la actividad (por ejemplo, transporte de iones) de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística mutante (mutante-CFTR), por ejemplo, DF508 CFTR, G551D-CFTR, G1349D-CFTR, o D1152H-CFTR, que son útiles para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ).

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa; en la que la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa tiene menos del 30 % de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina. La invención también se refiere a un proceso para preparar una forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida, que comprende: (a) combinar N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida y un disolvente adecuado para formar una mezcla; y (b) desecar por pulverización la mezcla para obtener la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida. En el presente documento se desvelan formas sólidas de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida (en adelante "Compuesto 1") que tiene la estructura siguiente:



Compuesto 1

- 15 Las formas sólidas del Compuesto 1 y sus composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o disminuir la gravedad de diversas enfermedades mediadas por CFTR. El Compuesto 1 se conoce tanto como N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida como N-(5-hidroxi-2,4-di-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida.
- 20 En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida sólida amorfa, como se define en la reivindicación 1. En algunas realizaciones, la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa sólida comprendida dentro de una composición farmacéutica de la invención comprende menos de aproximadamente el 15 % de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina.
- 25 En una realización, la invención se refiere a una preparación de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa libre de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina.
- 30 En algunas realizaciones, la preparación comprende además un tensioactivo, polímero o sustancia inerte farmacéuticamente aceptable.
- En algunas realizaciones, la preparación comprende una dispersión sólida, una mezcla o una dispersión líquida.
- 35 En algunas realizaciones, la preparación comprende partículas sólidas.
- En algunas realizaciones, la preparación comprende menos de aproximadamente el 15 % de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina.
- 40 En algunas realizaciones, la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa tiene una distribución del tamaño de partícula de D10, menor que 5 µm. En algunas realizaciones, la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa tiene una distribución del tamaño de partícula de D50, menor que 17 µm. En algunas realizaciones, la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa tiene una distribución del tamaño de partícula de D90, menor que 100 µm.
- 45 En una realización, la invención se refiere a una dispersión sólida que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa.
- En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende menos del 40 % de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina. En algunas realizaciones, la dispersión sólida está libre de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina.
- 50 En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende además un tensioactivo, polímero o sustancia inerte farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende un polímero, y el polímero es uno o más de un polímero soluble en agua o polímero parcialmente soluble en agua.
- 55 En algunas realizaciones, la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida tiene una estabilidad química o física mejorada con respecto a la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa sin estar en presencia de polímero.
- 60 En algunas realizaciones, la dispersión sólida tiene una temperatura de transición vítrea mayor que la temperatura de transición vítrea de la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa neta.
- En algunas realizaciones, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, el polímero es succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). En algunas realizaciones, el polímero es copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (PVP/VA). En algunas realizaciones, el polímero está presente en una cantidad del 10
- 65

% en peso al 80 % en peso, por ejemplo, el polímero está presente en una cantidad inferior al 70 % en peso, el polímero está presente en una cantidad del 50 % en peso, o el polímero está presente en una cantidad del 49,5 % en peso.

5 En algunas realizaciones, la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida está presente en una cantidad del 10 % en peso al 80 % en peso, por ejemplo, la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida está presente en una cantidad inferior al 70 % en peso o la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida está presente en una cantidad del 50 % en peso.

10 En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato de sodio. En algunas realizaciones, el tensioactivo está presente en una cantidad de 0,1 a 5 %, por ejemplo, el tensioactivo está presente en 0,5 %.

15 En algunas realizaciones, el menos el 80 % en peso de la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida está en forma amorfa. En algunas realizaciones, toda la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida está en forma amorfa.

En algunas realizaciones, la dispersión sólida se obtiene por secado por pulverización.

20 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa. En algunas realizaciones, la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa está libre de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina.

25 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa como dispersión sólida y uno o más de un tensioactivo, polímero, sustancia inerte farmacéuticamente aceptable o portador farmacéuticamente aceptable.

30 En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende un polímero y en el que el polímero es uno o más de un polímero soluble en agua o polímero parcialmente soluble en agua.

En algunas realizaciones, la dispersión sólida tiene una temperatura de transición vítrea mayor que la temperatura de transición vítrea de la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa neta.

35 En algunas realizaciones, el polímero es HPMC. En algunas realizaciones, el polímero es HPMCAS. En algunas realizaciones, el polímero es PVP/VA.

40 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: una dispersión sólida amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida en la que dicha N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida comprende el 30-75 % p/p de la composición farmacéutica, uno o más polímeros seleccionados del grupo de HPMC y HPMCAS, en la que dicho polímero comprende el 30-75 % p/p de la composición farmacéutica y un tensioactivo, en el que dicho tensioactivo comprende el 0,25-1 % p/p de la composición farmacéutica.

45 En algunas realizaciones, el polímero es HPMCAS. En algunas realizaciones, el polímero es HPMC.

En algunas realizaciones, el tensioactivo es laurilsulfato de sodio.

50 En algunas realizaciones, dicha N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida comprende el 50 % p/p de la composición farmacéutica, dicho polímero es HPMCAS y comprende el 49,5 % p/p de la composición farmacéutica y dicho tensioactivo es laurilsulfato de sodio y comprende el 0,5 % p/p de la composición farmacéutica.

En una realización, la invención se caracteriza por una composición farmacéutica que comprende:

55 una suspensión acuosa que comprende partículas de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa y un portador farmacéuticamente aceptable.

60 En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable es un polímero en solución seleccionado del grupo de HPMC y HPMCAS. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable es un polímero en solución es PVP/VA.

En algunas realizaciones, el compuesto amorfo está en forma de una dispersión sólida.

65 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un tensioactivo, ya sea en la solución o como un componente de la dispersión sólida, por ejemplo, SLS. En algunas realizaciones, el polímero está en la

solución o como un componente de las partículas de dispersión sólida o ambas. En algunas realizaciones, la suspensión acuosa comprende del 0,1 % al 20 % en peso del tensioactivo. En algunas realizaciones, la suspensión acuosa comprende del 0,1 % al 2,0 % en peso de polímero, por ejemplo, 1 % en peso de polímero.

La invención se refiere a un proceso para preparar una forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida que comprende combinar N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida y un disolvente adecuado para formar una mezcla y, a continuación, desecar por pulverización la mezcla para obtener la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida.

La mezcla es una solución de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida y el disolvente adecuado. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado comprende acetona o MEK. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado comprende una mezcla de disolventes, por ejemplo, una mezcla de acetona y agua o una mezcla de MEK y agua. En algunas realizaciones, el agua en la mezcla de disolventes está presente al 10 % en peso.

En algunas realizaciones, el método comprende a) formar una mezcla que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida, un polímero y un disolvente; y b) desecar por pulverización la mezcla para formar una dispersión sólida que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina.

En algunas realizaciones, la mezcla comprende una solución de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida, el polímero y el disolvente. En algunas realizaciones, el polímero se selecciona de entre HPMC y HPMCAS. En algunas realizaciones, el polímero es PVP/VA. En algunas realizaciones, el polímero está presente en una cantidad de 30 % a 70 % en peso en la dispersión sólida. En algunas realizaciones, la mezcla comprende además un tensioactivo, por ejemplo, SLS.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetona, por ejemplo, una mezcla de acetona y agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende de 0 % a 20 % de agua y de 70 % a 100 % de acetona.

En un aspecto, la invención se refiere a una dispersión sólida preparada de acuerdo con un proceso descrito en el presente documento.

La composición farmacéutica de la invención o la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida preparada de acuerdo con la invención se pueden usar en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por CFTR en un mamífero, en el que el método comprende administrar la composición farmacéutica o la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida. El método puede comprender administrar una dispersión sólida amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida. El método puede comprender administrar un agente terapéutico adicional.

La composición farmacéutica de la invención y la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida preparada de acuerdo con la invención puede estar comprendida dentro de un paquete o kit farmacéutico.

También se desvela en el presente documento una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida, caracterizado por uno o más picos desde 4,8 a 5,2 grados, por ejemplo, 5,0 grados, y de 15,4 a 15,8 grados, por ejemplo, 15,6 grados en un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido usando radiación alfa Cu K. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 7,6 a 8,0, por ejemplo 7,8. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 8,3 a 8,7, por ejemplo 8,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 9,0 a 9,4, por ejemplo 9,2. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 9,7 a 10,1, por ejemplo 9,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 11,7 a 12,1, por ejemplo 11,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 12,4 a 12,8, por ejemplo 12,6. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 13,7 a 14,1, por ejemplo 13,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 14,7 a 15,1, por ejemplo 14,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 16,3 a 16,7, por ejemplo 16,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 17,9 a 18,3, por ejemplo 18,1. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-

oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 18,3 a 18,7, por ejemplo 18,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 20,5 a 20,9, por ejemplo 20,7. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 21,8 a 22,2, por ejemplo 22,0. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 23,1 a 23,7, por ejemplo 23,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 25,1 a 25,5, por ejemplo 25,3. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 27,8 a 28,2, por ejemplo 28,0. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 29,2 a 29,6, por ejemplo 29,4. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 30,7 a 31,1, por ejemplo 30,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación alfa de Cu K similar a la **FIGURA 4**.

En el presente documento se desvela una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida que tiene las características de la Forma A, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, y un adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se desvela un proceso para preparar una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida de la Forma A, por ejemplo, como se ha caracterizado anteriormente, en el que dicho proceso comprende la etapa de calentar la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida a 250 °C y enfriar hasta la temperatura ambiente.

En el presente documento se desvela un método para tratar una enfermedad mediada por CFTR en un mamífero, que comprende administrar N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida de Forma A, por ejemplo, como se ha caracterizado anteriormente. En algunas realizaciones, la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida es un componente de una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el método comprende administrar un agente terapéutico adicional.

En el presente documento se desvela un paquete o kit farmacéutico que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina de la Forma A, por ejemplo, como se ha caracterizado anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se desvela en el presente documento una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida, caracterizado por uno o más picos desde 6,2 a 6,6 grados, por ejemplo, 6,4, de 7,5 a 7,9, por ejemplo, de 7,7 a 12,5 a 12,9, por ejemplo, 12,7 y de 17,9 a 18,3, por ejemplo, 18,1 grados en un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido usando radiación alfa Cu K.

En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 8,2 a 8,6, por ejemplo 8,4. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 10,8 a 11,2, por ejemplo 11,0. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 13,7 a 14,0, por ejemplo 13,8. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 15,9 a 16,3, por ejemplo 16,1. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 16,9 a 17,3, por ejemplo 17,1. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 18,4 a 18,8, por ejemplo 18,6. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 19,2 a 19,6, por ejemplo 19,4. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 20,9 a 21,3, por ejemplo 21,1. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 22,4 a 22,8, por ejemplo 22,6. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 23,2 a 23,6, por ejemplo 23,4. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 23,7 a 24,1, por ejemplo 23,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 24,7 a 25,1, por ejemplo 24,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 25,3 a 25,7, por ejemplo 25,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 26,5 a 26,9, por ejemplo

26,7. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 27,3 a 27,7, por ejemplo 27,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 29,4 a 29,8, por ejemplo 29,6. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 33,3 a 33,7, por ejemplo 33,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de 36,6 a 37,0, por ejemplo 36,8. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación alfa de Cu K similar a la **FIGURA 7**.

En el presente documento se desvela una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida, que tiene un sistema cristalino monoclinico, un agrupamiento espacial P21 y las siguientes dimensiones de células unitarias:

a = 11,8011(7) Å	$\alpha = 90^\circ$
b = 5,9819(3) Å	$\beta = 105,110(4)^\circ$
c = 14,7974(8) Å	$\gamma = 90^\circ$.

En el presente documento se desvela una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida de acuerdo con la Forma B, por ejemplo, como se ha caracterizado anteriormente, y un adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se desvela un proceso para preparar la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida de acuerdo con la Forma B, por ejemplo, como se ha caracterizado anteriormente, en el que dicho proceso comprende las etapas de calentar y enfriar alternativamente una suspensión espesa del Compuesto 1 y acetonitrilo. En algunas realizaciones, el proceso comprende calentar dicha suspensión espesa a 50 °C durante 12 horas. En algunas realizaciones, dicha etapa de enfriamiento comprende colocar dicha suspensión espesa a temperatura ambiente durante 12 horas, seguido de enfriamiento a 0 °C durante la noche.

En el presente documento se desvela un método de tratamiento de una enfermedad mediada por CFTR en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida o una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida de acuerdo con la Forma B, por ejemplo, como se ha caracterizado anteriormente.

La composición farmacéutica de la invención o la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida preparada de acuerdo con la invención se puede usar en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo I, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry, enfermedad de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o enfermedad de Sjögren, en el que el método comprende administrar la composición farmacéutica de la invención o la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida preparada de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, la enfermedad es fibrosis quística.

Los procesos descritos en el presente documento pueden usarse para preparar las composiciones de la presente invención. Las cantidades y las características de los componentes utilizados en los procesos serían las descritas en el presente documento.

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 están dispuestas de manera aleatoria para que no haya una disposición bien definida, por ejemplo, empaquetamiento molecular, y sin 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 pico(s) cristalino(s) característico(s) en su patrón de difracción de potencia de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino según lo determinado por XRPD). En cambio, uno o varios picos anchos (por ejemplo, halos) aparecen en su patrón XRPD. Los picos anchos son característicos de un sólido amorfo. Véase el documento US 2004/0006237 para una comparación de XRPD de un material amorfo y material cristalino.

Como se usa en el presente documento, la frase "Compuesto 1 sustancialmente amorfo" se usa indistintamente con la frase "Compuesto 1 amorfo sustancialmente libre de Compuesto cristalino 1". En algunas realizaciones, el Compuesto 1 sustancialmente amorfo tiene menos del 30 % del Compuesto 1 cristalino, por ejemplo, menos del 30 % del Compuesto 1 cristalino, por ejemplo, menos del 25 % del Compuesto 1 cristalino, menos del 20 % del Compuesto 1 cristalino, menos del 15 % de Compuesto 1 cristalino, menos del 10 % de Compuesto 1 cristalino, menos del 5 % de Compuesto 1 cristalino, menos del 2 % de Compuesto 1 cristalino. En algunas realizaciones preferentes, el Compuesto 1 tiene menos del 15 % del Compuesto 1 cristalino. Algunas realizaciones incluyen una preparación del Compuesto 1 sustancialmente amorfo, por ejemplo que tiene el grado del Compuesto 1 cristalino como se HA descrito anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "sólidos cristalinos" se refiere a compuestos o composiciones en los que las unidades estructurales están dispuestas en patrones geométricos fijos o redes, de modo que los sólidos cristalinos tienen un orden rígido de largo alcance. Las unidades estructurales que constituyen la estructura cristalina pueden ser átomos, moléculas o iones. Los sólidos cristalinos muestran puntos de fusión definidos.

Como se usa en el presente documento, una "dispersión" se refiere a un sistema disperso en el que una sustancia, la fase dispersa, se distribuye, en unidades discretas, a través de una segunda sustancia (la fase continua o vehículo). El tamaño de la fase dispersa puede variar considerablemente (por ejemplo, partículas coloidales de dimensión nanométrica a múltiples micrómetros de tamaño). En general, las fases dispersas pueden ser sólidos, líquidos o gases. En el caso de una dispersión sólida, las fases dispersa y continua son ambas sólidas. En aplicaciones farmacéuticas, una dispersión sólida puede incluir un fármaco cristalino (fase dispersa) en un polímero amorfo (fase continua) o, como alternativa, un fármaco amorfo (fase dispersa) en un polímero amorfo (fase continua). En algunas realizaciones, una dispersión sólida amorfa incluye el polímero que constituye la fase dispersa, y el fármaco constituye la fase continua. En algunas realizaciones, la dispersión incluye el Compuesto 1 amorfo o el Compuesto 1 sustancialmente amorfo.

La expresión "dispersión amorfa sólida" generalmente se refiere a una dispersión sólida de dos o más componentes, generalmente un fármaco y polímero, pero posiblemente conteniendo otros componentes, tales como tensioactivos u otros excipientes farmacéuticos, donde el Compuesto 1 es amorfo o sustancialmente amorfo (por ejemplo, sustancialmente libre de Compuesto 1 cristalino), y la estabilidad física y/o disolución y/o solubilidad del fármaco amorfo se ve reforzada por los otros componentes.

Una dispersión sólida como se proporciona en el presente documento es una realización particularmente favorable de la presente invención. Las dispersiones sólidas típicamente incluyen un compuesto dispersado en un medio portador apropiado, tal como un portador en estado sólido. En una realización, un vehículo de acuerdo con la presente invención comprende un polímero, preferentemente, un polímero soluble en agua o un polímero parcialmente soluble en agua. Debería entenderse que uno o más de un polímero soluble en agua podría usarse en una dispersión sólida de la presente invención.

Una dispersión sólida de ejemplo es un coprecipitado o un cofundido de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida con al menos un polímero. Un "coprecipitado" es un producto después de disolver un fármaco y un polímero en un disolvente o mezcla de disolventes seguido de la eliminación del disolvente o la mezcla de disolventes. Algunas veces el polímero puede suspenderse en el disolvente o la mezcla de disolventes. El disolvente o mezcla de disolventes incluye disolventes orgánicos y fluidos supercríticos. Un "cofundido" es un producto después de calentar un fármaco y un polímero a fundir, opcionalmente en presencia de un disolvente o una mezcla de disolventes, seguido de la mezcla, la eliminación de al menos una porción del disolvente, si corresponde, y el enfriamiento hasta temperatura ambiente a una velocidad seleccionada. En algunos casos, las dispersiones sólidas se preparan mediante la adición de una solución de un fármaco y un polímero sólido, seguido de la mezcla y eliminación del disolvente. Para eliminar el disolvente, se pueden aplicar secado al vacío, secado por pulverización, secado en bandeja, liofilización y otros procedimientos de secado. La aplicación de cualquiera de estos métodos usando parámetros de procesamiento apropiados, de acuerdo con la presente invención proporcionaría N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida en un estado amorfo en el producto de dispersión sólida final.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** es un patrón de difracción de rayos X en polvo del Compuesto 1.

La **Figura 2** es el espectro ^1H RMN del Compuesto 1.

La **Figura 3** es el trazado DSC del Compuesto 1.

La **Figura 4** es el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A.

La **Figura 5** es el trazado DSC de la Forma A.

La **Figura 6** es el trazado TGA de la Forma A.

La **Figura 7** es el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma B.

La **Figura 8** es el trazado DSC de la Forma B.

La **Figura 9** es el trazado TGA de la Forma B.

La **Figura 10** es una imagen conformacional de la Forma B, basada en el análisis de rayos X de monocristal.

La **figura 11** es el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma Amorfa.

La **Figura 12** es el trazado TGA de la Forma Amorfa.

La **Figura 13** es el trazado DSC de la Forma Amorfa.

Descripción detallada de la invención

Formas sólidas del Compuesto 1

Forma A (no conforme a la invención)

La Forma A del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos de 4,8 a 5,2, por ejemplo, 5,0, por ejemplo, 4,99, y de 15,4 a 15,8, por ejemplo, 15,6 por ejemplo, 15,58 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando la radiación alfa de Cu K (2 θ). Otros picos (2 θ), que pueden ser característicos de la Forma A, incluyen los siguientes: de 7,6 a 8,0, por ejemplo, 7,8, por ejemplo, 7,75; de 8,3 a 8,7, por ejemplo, 8,5, por ejemplo, 8,46; de 9,0 a 9,4, por ejemplo, 9,2, por ejemplo, 9,21; de 9,7 a 10,1, por ejemplo, 9,9, por ejemplo, 9,92; de 11,7 a 12,1, por ejemplo, 11,9, por ejemplo, 11,93; de 12,4 a 12,8, por ejemplo, 12,6, por ejemplo, 12,64; de 13,7 a 14,1, por ejemplo, 13,9, por ejemplo, 13,88; de 14,7 a 15,1, por ejemplo, 14,9, por ejemplo, 14,91; de 16,3 a 16,7, por ejemplo, 16,5, por ejemplo, 16,46; de 17,9 a 18,3, por ejemplo, 18,1, por ejemplo, 18,9; de 18,3 a 18,7, por ejemplo, 18,5, por ejemplo, 18,52; de 21,5 a 21,9, por ejemplo, 21,7, por ejemplo, 20,65; de 21,8 a 22,2, por ejemplo, 22,0, por ejemplo, 21,95; de 23,1 a 23,7, por ejemplo, 23,5, por ejemplo, 23,49; de 25,1 a 25,5, por ejemplo, 25,3, por ejemplo, 25,26; de 27,8 a 28,2 por ejemplo, 28,0, por ejemplo, 28,02; de 29,2 a 29,6, por ejemplo, 29,4, por ejemplo, 29,35; y de 30,7 a 31,1, por ejemplo, 30,9, por ejemplo, 30,85. Por ejemplo, la Forma A puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación alfa de Cu K similar a la **FIGURA 4**.

También se describen composiciones farmacéuticas que incluyen la Forma A y un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un polímero o tensioactivo. La forma A se puede formular en una composición farmacéutica, en algunos casos, con otro agente terapéutico, por ejemplo otro agente terapéutico para tratar la fibrosis quística o un síntoma de la misma.

Los procesos para preparar la Forma A se ilustran en el presente documento.

La Forma A o una composición farmacéutica que comprende la Forma A para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por CFTR, tal como fibrosis quística, en un paciente se describe en el presente documento, en el que el método comprende administrar al paciente la Forma A o la composición farmacéutica que comprende la Forma A.

Forma B (no conforme a la invención)

La forma cristalina en estado sólido B del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos de 6,0 a 6,4 por ejemplo, 6,2, por ejemplo, 6,17, de 7,4 a 7,8 por ejemplo, 7,6, por ejemplo, 7,61, de 12,1 a 12,5 por ejemplo, 12,3, por ejemplo, 12,33, y de 17,8 a 18,2 por ejemplo, 18,0, por ejemplo, 17,96 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación alfa de Cu K (2 θ). Otros picos (2 θ), que pueden ser característicos de la Forma B, incluyen los siguientes: de 8,2 a 8,6, por ejemplo, 8,4, por ejemplo, 8,40; de 10,8 a 11,2 por ejemplo, 11,0, por ejemplo, 11,02; de 14,6 a 15,0 por ejemplo, 14,8, por ejemplo, 14,83; de 15,9 a 16,3 por ejemplo, 16,1, por ejemplo, 16,14; de 16,9 a 17,3 por ejemplo, 17,1, por ejemplo, 17,11; de 18,4 a 18,8 por ejemplo, 18,6, por ejemplo, 18,55; de 19,2 a 19,6 por ejemplo, 19,4, por ejemplo, 19,43; de 20,9 a 21,3 por ejemplo, 21,1, por ejemplo, 21,05; de 22,4 a 22,8 por ejemplo, 22,6, por ejemplo, 22,56; de 23,2 a 23,6 por ejemplo, 23,4, por ejemplo, 23,37; de 23,7 a 24,1 por ejemplo, 23,9, por

ejemplo, 23,94; de 24,7 a 25,1 por ejemplo, 24,9, por ejemplo, 24,86; de 25,3 a 25,7 por ejemplo, 25,5, por ejemplo, 25,50; de 26,5 a 26,9 por ejemplo, 26,7, por ejemplo, 26,72; de 27,3 a 27,7 por ejemplo, 27,5, por ejemplo, 27,51; de 29,4 a 29,8 por ejemplo, 29,6, por ejemplo, 29,60; de 33,3 a 33,7 por ejemplo, 33,5, por ejemplo, 33,48; y de 36,6 a 37,0 por ejemplo, 36,8, por ejemplo, 36,78. La forma B puede caracterizarse adicionalmente, por ejemplo, por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación alfa de Cu K similar a la **Figura 7**.

Los solicitantes han determinado las dimensiones de la estructura cristalina de la Forma B mediante el análisis de datos de monocristal. La forma B es un sistema de cristal monoclinico que tiene una agrupación espacial P2, y las siguientes dimensiones de células unitarias: $a = 11,8011$ (7) Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 5,9819$ (3) Å, $\beta = 105,110$ (4)° 1; $c = 14,7974$ (8) Å, $\gamma = 90^\circ$. Se proporcionan detalles adicionales sobre la estructura y el empaquetamiento de la Forma B en los Ejemplos.

También se describen composiciones farmacéuticas que incluyen la Forma B y un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un polímero o tensioactivo. La forma B se puede formular en una composición farmacéutica, en algunos casos, con otro agente terapéutico, por ejemplo otro agente terapéutico para tratar la fibrosis quística o un síntoma de la misma.

Los procesos para preparar la Forma B se ilustran en el presente documento.

En el presente documento se desvela la Forma B o una composición farmacéutica que comprende la Forma B para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por CFTR, tal como fibrosis quística, en un paciente, en el que el método comprende administrar al paciente la Forma B o la composición farmacéutica que comprende la Forma B.

Compuesto 1 amorfo

El Compuesto 1 puede estar presente como un sólido amorfo, por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo como una preparación pura, o el Compuesto 1 amorfo como un componente como una dispersión tal como una dispersión amorfa sólida. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa; en la que la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa tiene menos del 30 % de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina.

En algunas realizaciones, una forma amorfa del Compuesto 1 está libre de Compuesto 1 cristalino (por ejemplo, Forma A, Forma B o cualquier forma cristalina del Compuesto 1), por ejemplo, el Compuesto 1 tiene menos del 30 % del Compuesto 1 cristalino, por ejemplo, menos del 25 % de Compuesto 1 cristalino, menos del 20 % de Compuesto 1 cristalino, menos del 15 % de Compuesto 1 cristalino, menos del 10 % de Compuesto 1 cristalino, menos del 5 % de Compuesto 1 cristalino, menos del 2 % de Compuesto 1 cristalino, preferentemente menos del 15 % del Compuesto 1 cristalino. El compuesto 1 puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación alfa de Cu K similar a la **figura 11**. Por ejemplo, la forma amorfa del Compuesto 1 puede caracterizarse por tener un XRPD que no tiene pico(s) cristalino(s) característico(s) agudo(s) en su patrón de difracción de potencia de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino según lo determinado por XRPD). En cambio, uno o varios picos anchos (por ejemplo, halos) aparecen en su patrón XRPD.

Polímeros

Las dispersiones sólidas que incluyen el Compuesto 1 amorfo y un polímero (o transportador en estado sólido) también se incluyen en el presente documento. Por ejemplo, el Compuesto 1 está presente como un compuesto amorfo como componente de una dispersión amorfa sólida. La dispersión sólida amorfa, generalmente incluye el Compuesto 1 y un polímero. Los polímeros de ejemplo incluyen polímeros celulósicos, tales como HPMC o HPMCAS y polímeros que contienen pirrolidona, tales como PVP/VA. En algunas realizaciones, la dispersión amorfa sólida incluye uno o más excipientes adicionales, tales como un tensioactivo.

En una realización, un polímero es capaz de disolverse en medios acuosos. La solubilidad de los polímeros puede ser independiente del pH o dependiente del pH. Los últimos incluyen uno o más polímeros entéricos. La expresión "polímero entérico" se refiere a un polímero que es, preferentemente, soluble en el ambiente menos ácido del intestino en relación con el ambiente más ácido del estómago, por ejemplo, un polímero que es insoluble en medios acuosos ácidos pero soluble cuando el pH está por encima de 5–6. Un polímero apropiado debe ser química y biológicamente inerte. Con el fin de mejorar la estabilidad física de las dispersiones secas por pulverización, la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero debe ser lo más alta posible. Por ejemplo, los polímeros preferidos tienen una temperatura de transición vítrea al menos igual o mayor que la temperatura de transición vítrea del fármaco (por ejemplo, el Compuesto 1). Otros polímeros preferidos tienen una temperatura de transición vítrea que está dentro de 10 a 15 °C del fármaco (por ejemplo, el Compuesto 1). Los ejemplos de temperaturas de transición vítrea adecuadas de los polímeros incluyen al menos 90 °C, al menos 95 °C, al menos 100 °C, al menos 105 °C, al menos 110 °C, al menos 115 °C, al menos 120 °C, al menos 125 °C, al menos 130 °C, al menos 135 °C, al menos 140 °C, al menos 145 °C, al menos 150 °C, al menos 155 °C, al menos 160 °C, al menos 165 °C, al menos 170 °C o al menos 175 °C.

(medido en condiciones secas). Sin desear limitarse a teoría alguna, se cree que el mecanismo subyacente es que un polímero con una T_v más alta generalmente tiene una movilidad molecular más baja a temperatura ambiente, lo que puede ser un factor crucial para estabilizar la estabilidad física de la dispersión sólida amorfa.

- 5 Además, la higroscopicidad de los polímeros debería ser tan baja, por ejemplo, inferior al 10 %. Con el propósito de comparación en esta solicitud, la higroscopicidad de un polímero o composición se caracteriza al 60 % de humedad relativa. En algunas realizaciones preferidas, el polímero tiene menos del 10 % de absorción de agua, por ejemplo, menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, o menos del 2 % de absorción de agua. La higroscopicidad también puede afectar A la estabilidad física de las
- 10 dispersiones sólidas. En general, la humedad adsorbida en los polímeros puede reducir en gran medida la T_v de los polímeros, así como las dispersiones sólidas resultantes, lo que reducirá aún más la estabilidad física de las dispersiones sólidas como se ha descrito anteriormente.

- 15 En una realización, el polímero es uno o más polímeros solubles en agua o polímeros parcialmente solubles en agua. Los polímeros solubles en agua o parcialmente solubles en agua incluyen, aunque sin limitaciones, derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC)) o etilcelulosa; polivinilpirrolidona (PVP); polietilenglicoles (PEG); alcoholes de polivinilo (PVA); acrilatos, tales como polimetacrilato (por ejemplo, Eudragit® E); ciclodextrinas (por ejemplo, β -ciclodextrina) y copolímeros y derivados de los mismos, incluyendo, por ejemplo, PVP-VA (polivinilpirrolidona-acetato de vinilo).

- 20 En algunas realizaciones, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tal como HPMC, E50, HPMCE15 o HPMC60SH50).

- 25 Como se trata en el presente documento, el polímero puede ser un polímero entérico dependiente del pH. Dichos polímeros entéricos dependientes del pH incluyen, aunque sin limitaciones, derivados de celulosa (por ejemplo, ftalato de acetato de celulosa (CAP)), ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), carboximetilcelulosa (CMC) o una sal del mismo (por ejemplo, una sal de sodio, tal como (CMC-Na)); trimetilato de acetato de celulosa (CAT), ftalato acetato de hidroxipropilcelulosa (HPCAP), ftalato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAP) y ftalato acetato de metilcelulosa (MCAP) o polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit® S). En algunas realizaciones preferentes, el polímero es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).

- 30 En otra realización más, el polímero es un copolímero de polivinilpirrolidona, por ejemplo, un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (PVP/VA).

- 35 En realizaciones en las que el Compuesto 1 forma una dispersión sólida con un polímero, por ejemplo con un polímero HPMC, HPMCAS o PVP/VA, la cantidad de polímero con respecto al peso total de la dispersión sólida varía de 0,1 % a 99 % en peso. A menos que se especifique lo contrario, los porcentajes de fármaco, polímero y otros excitantes descritos en una dispersión se dan en porcentajes en peso. La cantidad de polímero es típicamente al menos 20 %, y preferentemente al menos 30 %, por ejemplo, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 % o 50 % (por ejemplo, 49,5 %). La cantidad es típicamente 99 % o menos y, preferentemente, 80 % o menos, por ejemplo 75 % o menos, 70 % o menos, 65 % o menos, 60 % o menos, o 55 % o menos. En una realización, el polímero está en una cantidad de hasta el 50 % del peso total de la dispersión (e incluso más específicamente, entre el 40 % y el 50 %, tal como el 49 %, el 49,5 %, o el 50 %). HPMC y HPMCAS están disponibles en diversas calidades de ShinEtsu, por ejemplo,
- 40 HPMCAS está disponible en una serie de variedades, incluyendo AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG, AS-HG. Cada una de estas calidades varía con el porcentaje de sustitución de acetato y succinato.

- 45 En algunas realizaciones preferentes, el Compuesto 1 y el polímero están presentes en cantidades aproximadamente iguales, por ejemplo, cada uno del polímero y el fármaco constituyen aproximadamente la mitad del porcentaje en peso de la dispersión. Por ejemplo, el polímero está presente en el 49,5 % y el fármaco está presente en el 50 %.

- 50 En algunas realizaciones preferentes, la dispersión incluye además otros componentes minoritarios, tal como un tensioactivo (por ejemplo, SLS). En algunas realizaciones preferentes, el tensioactivo está presente en menos del 10 % de la dispersión, por ejemplo, menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, 1 % o 0,5 %.

- 55 En realizaciones que incluyen un polímero, el polímero debe estar presente en una cantidad eficaz para estabilizar la dispersión sólida. La estabilización incluye inhibir o prevenir la cristalización del Compuesto 1. Tal estabilización inhibiría la conversión del Compuesto 1 de forma amorfa a cristalina. Por ejemplo, el polímero evitaría al menos una porción (por ejemplo, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % o más) del Compuesto 1 de la conversión de una forma amorfa a una cristalina. La estabilización se puede medir, por ejemplo, midiendo la temperatura de transición vítrea de la dispersión sólida, midiendo la velocidad de relajación del material amorfo o midiendo la solubilidad o biodisponibilidad del Compuesto 1.

- 60 Los polímeros adecuados para usar en combinación con el Compuesto 1, por ejemplo para formar una dispersión sólida, tal como una dispersión sólida amorfa, deben tener una o más de las siguientes propiedades:

- La temperatura de transición vítrea del polímero debe tener una temperatura de no menos de 10-15 °C más baja que la temperatura de transición vítrea del Compuesto 1. Preferentemente, la temperatura de transición vítrea del polímero es mayor que la temperatura de transición vítrea del Compuesto 1 y, en general, al menos 50 °C más alta que la temperatura de almacenamiento deseada del producto farmacéutico. Por ejemplo, al menos 100 °C, al menos 105 °C, al menos 105 °C, al menos 110 °C, al menos 120 °C, al menos 130 °C, al menos 140 °C, al menos 150 °C, al menos 160 °C, al menos 160 °C o más.
- El polímero debe ser relativamente no higroscópico. Por ejemplo, el polímero debe, cuando se almacena en condiciones estándar, absorber menos del 10 % de agua, por ejemplo, menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 % o menos del 5 %, menos más del 4 % o menos del 3 % de agua. Preferentemente, el polímero, cuando se almacena en condiciones estándar, estará libre de agua absorbida.
- El polímero debe tener una solubilidad similar o mejor en disolventes adecuados para los procesos de secado por pulverización en relación con la del Compuesto 1. En realizaciones preferidas, el polímero se disolverá en uno o más de los mismos disolventes o sistemas disolventes que el Compuesto 1. Es preferente que el polímero sea soluble en al menos un disolvente sin hidroxilo, tal como cloruro de metileno, acetona o una combinación de los mismos.
- El polímero, cuando se combina con el Compuesto 1, por ejemplo, en una dispersión sólida o en una suspensión líquida, debe aumentar la solubilidad del Compuesto 1 en medios acuosos y fisiológicamente relativos con respecto a la solubilidad del Compuesto 1 en ausencia de polímero o en relación con la solubilidad del Compuesto 1 cuando se combina con un polímero de referencia. Por ejemplo, el polímero podría aumentar la solubilidad del Compuesto 1 amorfo al reducir la cantidad de Compuesto 1 amorfo que se convierte en Compuesto 1 cristalino, ya sea de una dispersión amorfa sólida o de una suspensión líquida.
- El polímero debe disminuir la tasa de relajación de la sustancia amorfa.
- El polímero debe aumentar la estabilidad física y/o química del Compuesto 1.
- El polímero debería mejorar la capacidad de fabricación del Compuesto 1.
- El polímero debe mejorar una o más de las propiedades de manipulación, administración o almacenamiento del Compuesto 1.
- El polímero no debe interactuar de forma desfavorable con otros componentes farmacéuticos, por ejemplo, excipientes.
- La idoneidad de un polímero candidato (u otro componente) se puede analizar usando los métodos de secado por pulverización (u otros métodos) descritos en el presente documento para formar una composición amorfa. La composición candidata se puede comparar en términos de estabilidad, resistencia a la formación de cristales u otras propiedades y con una preparación de referencia, por ejemplo, una preparación del Compuesto 1 amorfo neto o el Compuesto 1 cristalino. Por ejemplo, una composición candidata podría analizarse para determinar si inhibe el momento de inicio de la cristalización mediada por disolvente, o el porcentaje de conversión en un momento dado en condiciones controladas, en al menos 50 %, 75 %, 100 % o 110 %, así como la preparación de referencia, o una composición candidata podría analizarse para determinar si ha mejorado la biodisponibilidad o la solubilidad en relación con el Compuesto 1 cristalino.

Tensioactivos

- Una dispersión sólida u otra composición puede incluir un tensioactivo. Un tensioactivo o mezcla de tensioactivo generalmente disminuiría la tensión interfacial entre la dispersión sólida y un medio acuoso. Un tensioactivo o una mezcla de tensioactivo adecuados también puede mejorar la solubilidad acuosa y la biodisponibilidad del Compuesto 1 a partir de una dispersión sólida. Los tensioactivos para su uso en relación con la presente invención incluyen, aunque sin limitaciones, ésteres de ácido graso de sorbitán (por ejemplo, Spans®), ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán (por ejemplo, Tweens®), laurilsulfato de sodio (SLS), dodecylbenceno sulfonato de sodio (SDBS), dioctil sulfosuccinato de sodio (Docusato), sal sódica del ácido dioxicolico (DOSS), monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán, bromuro de hexadeciltrimetilamonio (HTAB), N-laurolsarcosina de sodio, oleato de sodio, miristato de sodio, estearato de sodio, palmitato de sodio, Gelucire 44/14, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), vitamina E d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), lecitina, MW 677-692, ácido glutámico monosódico monohidrato, Labrasol, glicéridos caprílico/glicéridos PEG 8, Transcutol, monoetiléter de dietilenglicol, Solutol HS-15, polietilenglicol/hidroxiestearato, ácido taurocólico, Pluronic F68, Pluronic F108 y Pluronic F127 (o cualquier otro copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (Pluronic®) o glicéridos poliglicolizados saturados (Gelucirs®)). Los ejemplos específicos de tales tensioactivos que pueden usarse en conexión con la presente invención incluyen, aunque sin limitaciones, Span 65, Span 25, Tween 20, Capryol 90, Pluronic F108, lauril sulfato de sodio (SLS), Vitamina E TPGS, pluronics y copolímeros. Generalmente es preferente SLS.

La cantidad de tensioactivo (por ejemplo, SLS) en relación con el peso total de la dispersión sólida puede estar entre 0,1 y 15 %. Preferentemente, es de 0,5 % a 10 %, más preferentemente de 0,5 a 5 %, por ejemplo, 1 %, 2 %, 3 %, 4 % o 5 %.

- 5 En ciertas realizaciones, la cantidad de tensioactivo con respecto al peso total de la dispersión sólida es al menos 0,1, preferentemente 0,5 %. En estas realizaciones, el tensioactivo estaría presente en una cantidad de no más del 15 %, y preferentemente no más del 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 %. Se prefiere una realización en la que el tensioactivo esté en una cantidad del 0,5 % en peso.
- 10 Los tensioactivos candidatos (u otros componentes) pueden analizarse para determinar su idoneidad para su uso en la invención de una manera similar a la descrita para analizar polímeros.

Métodos para hacer formas sólidas del Compuesto 1

- 15 La forma sólida del Compuesto 1 puede variar dependiendo del método utilizado para preparar el Compuesto 1. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede prepararse usando un método para proporcionar el Compuesto 1 cristalino, tal como la Forma A o la Forma B, o el Compuesto 1 puede prepararse usando un método para proporcionar el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo como una preparación pura o donde el Compuesto 1 es un componente en una dispersión tal como una dispersión sólida amorfa (por ejemplo, una dispersión del Compuesto 1 y un polímero tal como un polímero celulósico, por ejemplo, HPMC o HPMCAS o un polímero de pirrolidona tal como PVP/VA).
- 20

Forma A (no conforme a la invención)

- 25 La Forma A del Compuesto 1 se puede preparar, por ejemplo, calentando el Compuesto 1 a su punto de fusión o por encima de él, por ejemplo a 250 °C y, después, enfriando el compuesto, proporcionando de ese modo el Compuesto 1 que tiene un estado sólido de la Forma A. La Forma A puede caracterizarse por uno o más picos característicos según se determina usando XRPD. Por ejemplo, el Compuesto 1 como Forma A puede identificarse por la presencia de uno o picos en 2 θ , incluyendo uno o más de los siguientes picos en o alrededor de: 5,0, por ejemplo, 4,99; 7,8, por ejemplo, 7,75; 8,5, por ejemplo, 8,46; 9,2, por ejemplo, 9,21; 9,9, por ejemplo, 9,92; 11,9, por ejemplo, 11,93; 12,6, por ejemplo, 12,64; 13,9, por ejemplo, 13,88; 14,9, por ejemplo, 14,91; 15,6, por ejemplo, 15,58; 16,5, por ejemplo, 16,46; 18,1, por ejemplo, 18,09; 18,5, por ejemplo, 18,52; 21,7, por ejemplo, 20,65; 22,0, por ejemplo, 21,95; 23,5, por ejemplo, 23,49; 25,3, por ejemplo, 25,26; 28,0, por ejemplo, 28,02; 29,4, por ejemplo, 29,35; y 30,9, por ejemplo, 30,85.
- 30

Forma B (no conforme a la invención)

- 35 La Forma B del Compuesto 1 se puede preparar, por ejemplo, sometiendo una suspensión espesa de compuesto 1 en un disolvente a ciclos de calentamiento y enfriamiento.

- 40 En algunas realizaciones preferidas, el disolvente es un disolvente en el que el Compuesto 1 tiene una solubilidad limitada a temperatura ambiente, por ejemplo, acetona.

- 45 La suspensión espesa está sujeta a una pluralidad de ciclos de calor/enfriamiento, donde la suspensión espesa generalmente se calienta a una temperatura superior a la temperatura ambiente pero inferior al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo de 40 °C a 60 °C, por ejemplo, 50 °C. La suspensión espesa generalmente se somete a al menos 2 ciclos de calor/enfriamiento, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6, preferentemente 5 ciclos. Cada ciclo se cronometró para que dure al menos 8 horas (por ejemplo, 4 horas de calentamiento seguidas de 4 horas a temperatura ambiente, 6 horas de calentamiento seguidas de 6 horas a temperatura ambiente, 8 horas de calentamiento seguidas de 8 horas a temperatura ambiente, preferentemente 12 horas de calentamiento seguidas de 12 horas a temperatura ambiente).

- 50 En una realización alternativa, el Compuesto 1 crudo se puede poner a reflujo como una suspensión espesa en acetonitrilo (por ejemplo, 27 volúmenes de acetonitrilo) durante 24 horas. La mezcla se enfría luego, por ejemplo, a temperatura ambiente, por ejemplo, 20 °C. La forma B se aísla luego, por ejemplo, por filtración, como de blanco a blanquecino. La torta húmeda resultante se aclara con acetonitrilo (por ejemplo, 5 volúmenes) y se seca al vacío a 50 °C hasta que se alcanza un peso constante.
- 55

- La forma B puede caracterizarse por uno o más picos característicos según se determina usando XRPD. Por ejemplo, el Compuesto 1 como Forma B puede identificarse por la presencia de uno o picos en 2 θ , incluyendo uno o más de los siguientes picos en o alrededor de: 6,2, por ejemplo, 6,17; 7,6, por ejemplo, 7,61; 8,4, por ejemplo, 8,40; 11,0, por ejemplo, 11,02; 12,3, por ejemplo, 12,33; 14,8, por ejemplo, 14,83; 16,1, por ejemplo, 16,14; 17,1, por ejemplo, 17,11; 18,0, por ejemplo, 17,96; 18,6, por ejemplo, 18,55; 19,4, por ejemplo, 19,43; 21,1, por ejemplo, 21,05; 22,6, por ejemplo, 22,56; 23,4, por ejemplo, 23,37; 23,9, por ejemplo, 23,94; 24,9, por ejemplo, 24,86; 25,5, por ejemplo, 25,50; 26,7, por ejemplo, 26,72; 27,5, por ejemplo, 27,51; 29,6, por ejemplo, 29,60; 33,5, por ejemplo, 33,48; y 36,8, por ejemplo, 36,78.
- 60

- 65 **Compuesto 1 amorfo**

El compuesto 1 amorfo puede prepararse usando diversas técnicas, que incluyen, por ejemplo, el secado por pulverización de una solución del Compuesto 1 para proporcionar el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, como un sólido puro o como un componente de una dispersión sólida, utilizando dicho método medios de secado por pulverización para efectuar dicha conversión. Por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo se puede hacer convirtiendo una forma del Compuesto 1, por ejemplo, una forma cristalina del Compuesto 1, tal como la Forma A o la Forma B, en una forma amorfa del Compuesto 1 disolviendo el Compuesto en una solución y secando por pulverización la solución del Compuesto 1, convirtiendo así una forma del Compuesto 1, tal como el Compuesto 1 cristalino, en el Compuesto 1 amorfo. En los ejemplos se menciona un proceso de ejemplo para preparar el Compuesto 1 amorfo mediante la conversión de la Forma B en una forma amorfa del Compuesto 1. En la invención se prepara una forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida en un proceso que comprende (a) combinar N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida y un disolvente adecuado para formar una mezcla; y (b) desecar por pulverización la mezcla para obtener la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida.

Puede usarse cualquier método para obtener formas amorfas del Compuesto 1, incluido el Compuesto 1 amorfo puro y dispersiones amorfas sólidas del Compuesto 1, incluidos, por ejemplo, los descritos en el documento US 2003/0186952 (véanse los documentos citados en el mismo en el párrafo 1092) y el documento US 2003/0185891). En general, los métodos que podrían usarse incluyen aquellos que implican la eliminación rápida del disolvente de una mezcla o el enfriamiento de una muestra fundida. Dichos métodos incluyen, aunque sin limitaciones, evaporación rotacional, secado por pulverización (es decir, liofilización), secado al vacío, congelación en estado fundido y extrusión en estado fundido. Sin embargo, una realización preferida incluye el Compuesto 1 amorfo, tal como una preparación pura o una dispersión sólida obtenida por secado por pulverización. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el producto amorfo obtenido por secado por pulverización se seca adicionalmente, por ejemplo, para eliminar el disolvente residual.

Las preparaciones desveladas en el presente documento, por ejemplo, una composición farmacéutica, se pueden obtener mediante secado por pulverización de una mezcla que comprende el Compuesto 1, un polímero adecuado y un disolvente apropiado. El secado por pulverización es un método que implica la atomización de una mezcla líquida que contiene, por ejemplo, un sólido y un disolvente, y la eliminación del disolvente. La atomización se puede hacer, por ejemplo, a través de una boquilla o en un disco giratorio.

El secado por pulverización es un proceso que convierte una alimentación líquida en una forma de partículas secas. Opcionalmente, se puede usar un proceso de secado secundario, como el secado en lecho fluidizado o el secado al vacío, para reducir los disolventes residuales a niveles farmacéuticamente aceptables. Normalmente, el secado por pulverización implica poner en contacto una suspensión o solución líquida muy dispersa y un volumen suficiente de aire caliente para producir la evaporación y el secado de las gotas de líquido. La preparación para secar por pulverización puede ser cualquier solución, suspensión gruesa, suspensión espesa, dispersión coloidal o pasta que pueda atomizarse utilizando el aparato de secado por pulverización seleccionado. En un procedimiento estándar, la preparación se pulveriza en una corriente de aire filtrado caliente que evapora el disolvente y transporta el producto seco a un colector (por ejemplo, un ciclón). El aire gastado se agota con el disolvente o, como alternativa, el aire gastado se envía a un condensador para capturar y potencialmente reciclar el disolvente. Los tipos de aparatos disponibles comercialmente pueden usarse para realizar el secado por pulverización. Por ejemplo, los secadores por pulverización comerciales son fabricados por Buchi Ltd. y Niro (por ejemplo, la línea de secadores por pulverización PSD fabricados por Niro) (véanse los documentos US 2004/0105820; US 2003/0144257).

El secado por pulverización emplea típicamente cargas sólidas de material del 3 % al 30 % en peso (es decir, fármaco más y excipientes), por ejemplo del 4 % al 20 % en peso, preferentemente al menos 10 %. En general, el límite superior de las cargas sólidas se rige por la viscosidad de (por ejemplo, la capacidad de bombear) la solución resultante y la solubilidad de los componentes en la solución. En general, la viscosidad de la solución puede determinar el tamaño de la partícula en el producto en polvo resultante.

Las técnicas y métodos para el secado por pulverización se pueden encontrar en Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R.H. Perry, D.W. Green & J.O. Maloney, eds.), McGraw-Hill book co. (1984); y Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Serie 2 (1954). En general, el secado por pulverización se realiza con una temperatura de entrada de 60 °C a 200 °C, por ejemplo, de 95 °C a 185 °C, de 110 °C a 182 °C, de 96 °C a 108 °C, por ejemplo, 175 °C. El secado por pulverización se realiza generalmente con una temperatura de salida de 30 °C a 80 °C, por ejemplo de 31 °C a 72 °C, de 37 °C a 41 °C, por ejemplo, 60 °C. El caudal de atomización es generalmente de 4 kg/h a 12 kg/h, por ejemplo, de 4,3 kg/h a 10,5 kg/h, por ejemplo, 6 kg/h o 10,5 kg/h. El caudal de alimentación es generalmente de 3 kg/h a 10 kg/h, por ejemplo, de 3,5 kg/h a 9,0 kg/h, por ejemplo, 8 kg/h o 7,1 kg/h. La relación de atomización es generalmente de 0,3 a 1,7, por ejemplo, de 0,5 a 1,5, por ejemplo, 0,8 o 1,5.

La eliminación del disolvente puede requerir una etapa de secado posterior, tal como el secado en bandeja, el secado en lecho fluido (por ejemplo, desde la temperatura ambiente hasta 100 °C), secado al vacío, secado por microondas, secado con tambor rotatorio o secado por vacío biconico (por ejemplo, desde la temperatura ambiente a 200 °C).

En una realización, la dispersión sólida se seca en lecho fluido.

En procesos preferentes, el disolvente incluye un disolvente volátil, por ejemplo un disolvente que tiene un punto de ebullición de menos de 100 °C. En algunas realizaciones, el disolvente incluye una mezcla de disolventes, por ejemplo una mezcla de disolventes volátiles o una mezcla de disolventes volátiles y no volátiles. Cuando se usan mezclas de disolventes, la mezcla puede incluir uno o más disolventes no volátiles, por ejemplo, cuando el disolvente no volátil está presente en la mezcla a menos de 15 %, por ejemplo, menos de 12 %, menos de 10 %, menos de 8 %, menos de 5 %, menos de 3 % o menos de 2 %.

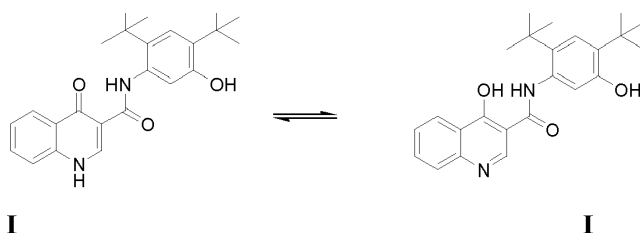
Los disolventes preferentes son los disolventes en los que el compuesto 1 tiene una solubilidad de al menos 10 mg/ml (por ejemplo, al menos 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml, o mayor). Los disolventes más preferidos incluyen aquellos en los que el Compuesto 1 tiene una solubilidad de al menos 50 mg/ml.

Los disolventes de ejemplo que se pueden analizar incluyen acetona, ciclohexano, diclorometano, N,N-dimetilacetamida (DMA), N, N-Dimetilformamida (DMF), 1,3 Dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, acetato de etilo, éter etílico, ácido acético glacial (HAc), metiletilcetona (MEK), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), éter metil-terc-butílico, tetrahidrofurano (THF) y pentano. Los codisolventes de ejemplo incluyen acetona/DMSO, acetona/DMF, acetona/agua, MEK/agua, THF/agua, dioxano/agua. En un sistema de dos disolventes, los disolventes pueden estar presentes de 0,1 % a 99,9 %. En algunas realizaciones preferidas, el agua es un codisolvente con acetona donde el agua está presente del 0,1 % al 15 %, por ejemplo del 9 % al 11 %, por ejemplo, 10 %. En algunas realizaciones preferidas, el agua es un codisolvente con MEK donde el agua está presente del 0,1 % al 15 %, por ejemplo del 9 % al 11 %, por ejemplo, el 10 %. En algunas realizaciones, la solución de disolvente incluye tres disolventes. Por ejemplo, se pueden mezclar acetona y agua con un tercer disolvente, tal como DMA, DMF, DMI, DMSO o HAc. En los casos en los que el Compuesto 1 amorfo es un componente de una dispersión amorfa sólida, los disolventes preferidos disuelven tanto el Compuesto 1 como el polímero. Los disolventes adecuados incluyen los descritos anteriormente, por ejemplo, MEK, acetona, agua y mezclas de los mismos.

El tamaño de partícula y el intervalo de secado por temperatura pueden modificarse para preparar una dispersión sólida óptima. Como apreciarán los expertos en la técnica, un pequeño tamaño de partícula conduciría a una mejor eliminación del disolvente. Los solicitantes han encontrado, sin embargo, que las partículas más pequeñas pueden conducir a partículas esponjosas que, en algunas circunstancias, no proporcionan dispersiones sólidas óptimas para el procesamiento posterior, tal como la formación de comprimidos. A temperaturas más altas, puede producirse cristalización o degradación química del Compuesto 1. A temperaturas más bajas, una cantidad suficiente de disolvente no se puede eliminar. Los métodos en el presente documento proporcionan un tamaño de partícula óptimo y una temperatura de secado óptima.

En general, el tamaño de partícula es tal que D10 (µm) es menor que 5, por ejemplo, menor que 4,5, menor que 4,0 o menor que 3,5, D50 (µm) es generalmente menor que 17, por ejemplo, menor que 16, menor que 15, menor que 14, menos de 13 y D90 (µm) es generalmente menor que 175, por ejemplo, menor que 170, menor que 170, menor que 150, menor que 125, menor que 100, menor que 90, menor que 80, menor que 70, menor que 60 o menor que aproximadamente 50. En general, la densidad aparente de las partículas secadas por pulverización es de 0,08 g/cc a 0,20 g/cc, por ejemplo, de 0,10 a 0,15 g/cc, por ejemplo, 0,11 g/cc o 0,14 g/cc. La densidad compactada de las partículas secadas por pulverización generalmente varía de 0,08 g/cc a 0,20 g/cc, por ejemplo, de 0,10 a 0,15 g/cc, por ejemplo, 0,11 g/cc o 0,14 g/cc, para 10 golpes; 0,10 g/cc a 0,25 g/cc, por ejemplo, de 0,11 a 0,21 g/cc, por ejemplo, 0,15 g/cc, 0,19 g/cc, o 0,21 g/cc para 500 golpes; 0,15 g/cc a 0,27 g/cc, por ejemplo, de 0,18 a 0,24 g/cc, por ejemplo, 0,18 g/cc, 0,19 g/cc, 0,20 g/cc o 0,24 g/cc para 1250 golpes; y 0,15 g/cc a 0,27 g/cc, por ejemplo, de 0,18 a 0,24 g/cc, por ejemplo, 0,18 g/cc, 0,21 g/cc, 0,23 g/cc, o 0,24 g/cc para 2500 golpes.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir todas las formas isoméricas (p. ej., formas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura, por ejemplo las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros (Z) y (E) de doble enlace y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos únicos, así como las mezclas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Todas las formas tautoméricas del Compuesto 1 se incluyen en el presente documento. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede existir como tautómeros, los cuales se incluyen en el presente documento:



Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, con las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en los que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono son reemplazados por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos o compuestos con perfil terapéutico mejorado.

Usos, Formulación y Administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa, en la que la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa tiene menos del 30 % de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina, que, opcionalmente comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que algunos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo. Un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable incluye, aunque sin limitaciones, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesite, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe de otra manera en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a las sales que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son proporcionales a una razonable proporción de beneficios/riesgos. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito activo inhibidor o residuo del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describe sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. 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 usando otros procedimientos usados en la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, 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-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos, de amonio y sales de $\text{N}^+(\text{alquiloC}_{1-4})_4$. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Mediante dicha cuaternización se pueden obtener productos solubles en agua o aceite o dispersables. Sales de metales alcalinos o alcalino térreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes de amonio, de amonio cuaternario y de amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, dispersiones o suspensiones auxiliares, agentes de superficie activa, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como es adecuado para la forma de dosificación concreta deseada. En Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se desvelan varios vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en lo que respecta a cualquier medio vehículo convencional es incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o, de otro modo, interaccionando de un modo perjudicial con cualquier otro componente(s) de la

composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, también puede haber conservantes y antioxidantes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

La composición farmacéutica de la invención y la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida preparada de acuerdo con la invención puede usarse en un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno implicado por CFTR. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención, o la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida preparada de acuerdo con la invención se puede usar en un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno implicado por una deficiencia de la actividad de CFTR comprenden administrar a un sujeto, preferentemente un mamífero, que lo necesite una composición que comprende el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo puro o como componente en una dispersión.

Una "enfermedad mediada por CFTR", como se usa en el presente documento, es una enfermedad seleccionada de entre fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tal como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tal como la hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo I, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI) , DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry , enfermedad de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Sjögren.

La composición farmacéutica de la invención o la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida preparada de acuerdo con la invención se puede usar en un método de tratamiento de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo I, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI) , DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry , enfermedad de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o enfermedad de Sjögren, en un mamífero, en el que el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de la invención o la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida preparada de acuerdo con la invención.

La composición farmacéutica de la invención o la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida preparada de acuerdo con la invención se pueden usar en un método de tratamiento de

fibrosis quística en un mamífero, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero la composición farmacéutica de la invención o la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida preparada de acuerdo con la invención.

- 5 De acuerdo con la invención, una "cantidad efectiva" de una forma en estado sólido del Compuesto 1 (por ejemplo, Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo es esa cantidad efectiva para tratar o disminuir la gravedad de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- 10 Una forma de estado sólido del Compuesto 1 (por ejemplo, Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- 15 En ciertas realizaciones, una forma en estado sólido del Compuesto 1 descrito en el presente documento (por ejemplo, Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes quienes exhiben actividad residual de CFTR en la membrana apical de epitelios respiratorios y no respiratorios. La presencia de actividad de CFTR residual en la superficie epitelial puede detectarse fácilmente usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, técnicas electrofisiológicas, bioquímicas o histoquímicas estándar. Dichos métodos identifican la actividad de CFTR utilizando técnicas electrofisiológicas *in vivo* o *ex vivo*, la medición de las concentraciones de Cl⁻ en el sudor o la saliva, o técnicas bioquímicas o histoquímicas *ex vivo* para controlar la densidad de la superficie celular. Usando tales métodos, la actividad residual de CFTR puede detectarse fácilmente en pacientes heterocigotos u homocigotos para diversas mutaciones diferentes, que incluyen pacientes homocigóticos o heterocigóticos para la mutación más común, $\Delta F508$.
- 20
- 25

En una realización, una forma de estado sólido del Compuesto 1 descrito en el presente documento (por ejemplo, Compuesto amorfo 1, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes dentro de ciertos genotipos que exhiben actividad residual de CFTR, por ejemplo, mutaciones de clase III (alteración de la regulación o activación), mutaciones de clase IV (conductancia alterada) o mutaciones de clase V (síntesis reducida) (Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy; Current Opinion in Pulmonary Medicine 6:521 - 529, 2000). Otros genotipos de pacientes que exhiben actividad residual de CFTR incluyen pacientes homocigotos para una de estas clases o heterocigotos con cualquier otra clase de mutaciones, incluidas mutaciones de clase I, mutaciones de clase II o una mutación que carece de clasificación.

En una realización, una forma de estado sólido del Compuesto 1 descrito en el presente documento (por ejemplo, Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes dentro de ciertos fenotipos clínicos, por ejemplo, un fenotipo clínico moderado a leve que generalmente se correlaciona con la cantidad de actividad residual de CFTR en la membrana apical del epitelio. Tales fenotipos incluyen pacientes que muestran insuficiencia pancreática o pacientes diagnosticados con pancreatitis idiopática y ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, o enfermedad pulmonar leve.

La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro en función de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente concreto, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan, preferentemente, en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente pequeña del agente terapéutico adecuado para el paciente que se va a tratar. No obstante, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico responsable dentro del alcance de un juicio médico sólido. El nivel de dosis eficaz específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente u organismo dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y su gravedad, la actividad del compuesto específico usado, la composición específica usada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente o sujeto; la hora de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico usado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y, lo más preferentemente, un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como en polvos, pomadas o gotas), bucal, como un nebulizador nasal u oral, o similares, dependiendo de la localización y la gravedad de la infección a tratar. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de

aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg del peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día para obtener el efecto terapéutico deseado.

- 5 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otros, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inerte de uso habitual en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.
- 10 Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico según la U.S.P. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.
- 20 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.
- 25 Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. Por tanto, la tasa de absorción del compuesto depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un compuesto administrado parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el compuesto el polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando al compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.
- 30 Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.
- 35 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico; y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede también comprender agentes tampón.
- 40 También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen los principios activos solos o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de un modo retardado. Los ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales aparte de los diluyentes inertes, por ejemplo lubricantes para formación de comprimidos y otros auxiliares para formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden también comprender agentes tampón. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen los principios activos solos o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de un modo retardado. Los ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, nebulizadores, inhaladores o parches. El componente activo se premezcla en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos que tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se preparan disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

También se apreciará que la forma de estado sólido del Compuesto 1 descrito en el presente documento (por ejemplo, Forma A o Forma B, o Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo se puede emplear en terapias combinadas, es decir, la Forma A o la Forma B o una composición farmacéuticamente aceptable de las mismas puede administrarse simultáneamente, antes o después de una o más de otras terapias o procedimientos médicos deseados. La combinación concreta de terapias (terapéuticas y procedimientos) para usar en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapéuticas y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar junto con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden conseguir efectos diferentes (p. ej., control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad o afección concreta se conocen como "adecuados para la enfermedad o afección que se esté tratando".

En una realización, el agente adicional se selecciona de un agente mucolítico, broncodilatador, un agente anti-biótico, antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un modulador de CFTR que no sea un compuesto de la presente invención, o un agente nutricional.

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

Una forma de estado sólido del Compuesto 1 descrito en el presente documento (por ejemplo, Forma A, o Forma B, o Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo también puede incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende una forma de estado sólido del Compuesto 1 descrito en el presente documento (por ejemplo, Forma A, o Forma B, o Compuesto amorfo 1, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos, y en las clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende una forma de estado sólido del Compuesto 1 descrito en el presente documento (por ejemplo, Forma A o Forma B, o Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de US 6,099,562; 5,886,026; y 5,304,121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetilidisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilvinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos

pueden estar cubiertos, opcionalmente, mediante una cubierta adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición.

- 5 Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender mejor, se exponen los ejemplos siguientes. Debe entenderse que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la presente invención (que se define en las reivindicaciones adjuntas) de ninguna manera.

Ejemplos

10

Métodos y materiales

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

- 15 Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma A, la Forma B y el Compuesto 1 amorfo se obtuvieron usando un DSC Q100 V9.6 Build 290 (TA Instruments, New Castle, DE). La temperatura se calibró con indio y la capacidad térmica se calibró con zafiro. Las muestras de 3-6 mg se pesaron en bandejas de aluminio que se enroscaron utilizando tapas con 1 agujero. Las muestras se escanearon a de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min y con una purga con gas nitrógeno de 50 ml/min. Los datos se recopilaron con el software Thermal Advantage Q Series™ versión 2.2.0.248 y se analizaron con el software Universal Analysis versión 4,1D (TA Instruments, New Castle, DE). Los números indicados representan análisis individuales.

20

Análisis termogravimétrico (TGA)

- 25 El análisis gravimétrico térmico (TGA) se realizó con un TGA Q500 V6.3 Build 189 (TA Instruments, New Castle, DE) se usó para la medición de TGA. La temperatura se equilibró mediante punto Curie con níquel. Se escanearon muestras de 10-20 mg de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Se usó una purga de equilibrio de gas nitrógeno de 10 ml/min y una purga de muestra de 90 ml/min. Los datos se recopilaron con el software Thermal Advantage Q Series™ versión 2.2.0.248 y se analizaron con el software Universal Analysis versión 4,1D (TA Instruments, New Castle, DE). Los números indicados representan análisis individuales.

30

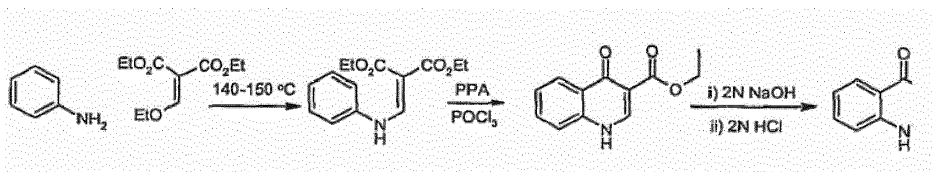
XRPD (Difracción de rayos X de polvo)

- Los datos de difracción de rayos X (DRX) de la Forma A, la Forma B y el Compuesto 1 amorfo se recogieron en un Bruker D8 DISCOVER con difractómetro de polvo GADDS con detector bidimensional HI-STAR y un monocromador de grafito plano. Se usó tubo sellado de Cu con radiación K α a 40 kV, 35 mA. Las muestras se colocaron en obleas de silicio de fondo cero a 25 °C. Para cada muestra, se recolectaron dos cuadros de datos a 120 segundos cada uno en 2 ángulos θ_2 diferentes: 8° y 26°. Los datos marco se integraron con el software GADDS y se fusionaron con el software DIFFRACT^{plus}EVA.

40

Síntesis de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4,-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida (Compuesto 1):

45



50

Éster dietílico de ácido 2-fenilaminometilen-malónico

- Una mezcla de anilina (25,6 g, 0,275 mol) y 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (62,4 g, 0,288 mol) se calentó a 140-150 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se secó a presión reducida para proporcionar éster dietílico del ácido 2-fenilaminometilen-malónico como un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,00 (d, 1H), 8,54 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), 4,17-4,33 (m, 4H), 1,18-1,40 (m, 6H).

60

Éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolina-3-carboxílico

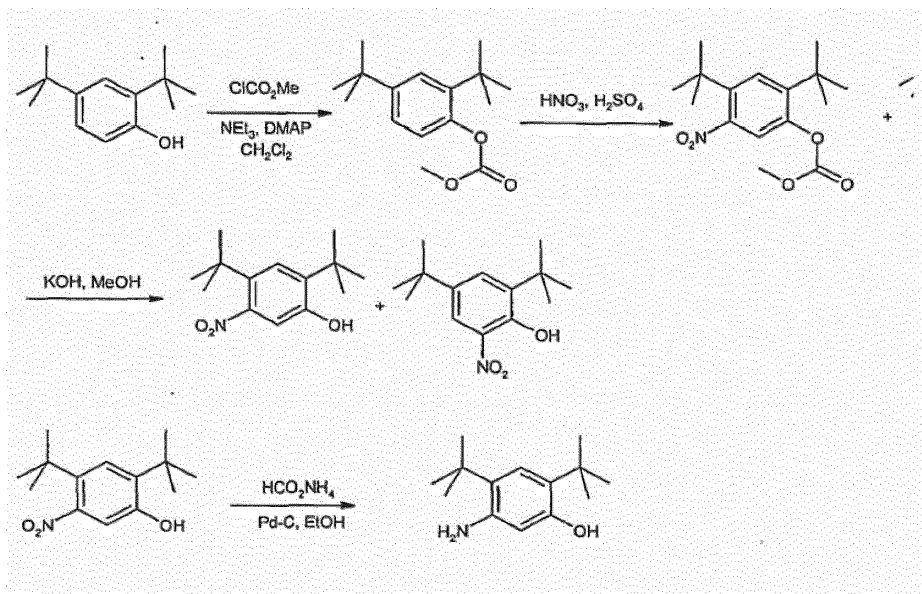
- Se cargó un matraz de tres bocas de 1 litro equipado con un agitador mecánico con éster dietílico de ácido 2-fenilaminometilen-malónico (26,3 g, 0,100 mol), ácido polifosfórico (270 g) y cloruro de fosforilo (750 g). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se trató con solución acuosa de Na₂CO₃, se filtró, se lavó con agua y se secó. El éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolina-3-

65

carboxílico se obtuvo como un sólido marrón CLARO (15,2 g, 70 %). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación posterior.

Ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

El éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolin-3-carboxílico (15 g, 69 mmol) se suspendió en solución de hidróxido de sodio (2 N, 150 ml) y se agitó durante 2 horas a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se acidificó a pH 4 con HCl 2N. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico como un sólido blanco pálido (10,5 g, 92 %). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 15,34 (s, 1 H), 13,42 (s, 1 H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H).



Éster metílico del éster 2,4-di-terc-butil-fenílico de ácido carbónico

Se añadió cloroformiato de metilo (58 ml, 750 mmol) gota a gota a una solución de 2,4-di-terc-butil-fenol (103,2 g, 500 mmol), Et_3N (139 ml, 1000 mmol) y DMAP (3,05 g, 25 mmol) en diclorometano (400 ml) enfriado en un baño de agua con hielo a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche, luego se filtró a través de gel de sílice (aproximadamente 1 l) usando acetato de etilo al 10 % - hexanos (~ 4 l) como eluyente. Los filtrados combinados se concentraron para producir éster metílico del éster 2,4-di-terc-butil-fenílico de ácido carbónico como un aceite amarillo (132 g, cuant.). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,29 (s, 9H).

Ester metílico de éster 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenílico de ácido carbónico y éster metílico de éster 2,4-di-terc-butil-6-nitrofenílico de ácido carbónico

A una mezcla de agitación de éster metílico de éster 2,4-di-terc-butil-fenílico de ácido carbónico (4,76 g, 180 mmol) en ácido sulfúrico conc. (2 ml), enfriado en un baño de agua con hielo, se añadió una mezcla enfriada de ácido sulfúrico (2 ml) y ácido nítrico (2 ml). La adición se realizó lentamente para que la temperatura de reacción no supere los 50 °C. La reacción se dejó agitar durante 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a continuación a agua con hielo y se extrajo en éter dietílico. La capa de éter se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (0 - 10 % acetato de etilo - hexanos) para producir una mezcla de éster metílico de éster 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenílico de ácido carbónico y éster metílico de éster 2,4-di-terc-butil-6-nitrofenílico de ácido carbónico como un sólido amarillo pálido (4,28 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

2,4-di-terc-butil-5-nitrofenol y 2,4-di-terc-butil-6-nitrofenol

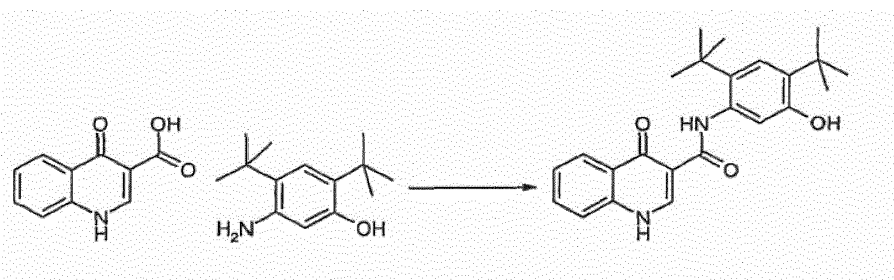
La mezcla de éster metílico de éster 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenílico de ácido carbónico y éster metílico de éster metílico de éster 2,4-di-terc-butil-6-nitrofenílico de ácido carbónico (4,2 g, 14,0 mmol) se disolvió en MeOH (65 ml) antes de añadir KOH (2,0 g, 36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se volvió ácida (pH 2-3) mediante la adición de HCl concentrado y se repartió entre agua y éter dietílico. La capa de éter se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (0 - 5 % de acetato de etilo - hexanos) para proporcionar 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenol (1,31 g, 29 % en 2 etapas) y 2,4-di-terc-butil-6-nitrofenol. 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenol: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,30

(s, 9H). 2,4-di-terc-butil-6-nitrofenol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11,48 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

5-amino-2,4-di-terc-butil-fenol

A una solución de reflujo de 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenol (1,86 g, 7,40 mmol) y formiato de amonio (1,86 g) en etanol (75 ml) se añadió Pd-5 % en peso. en carbón activado (900 mg). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con metanol y los filtrados combinados se concentraron para producir 5-amino-2,4-di-terc-butil-fenol como un sólido gris (1,66 g, cuant.), ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (s, 1H, OH), 6,84 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (s, 2H, NH_2), 1,27 (m, 18H); HPLC tiempo de ret. 2,72 min, 10-99 % CH_3CN , 5 min de ciclo; ESI-MS 222,4 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida



A una suspensión de ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (35,5 g, 188 mmol) y HBTU (85,7 g, 226 mmol) en DMF (280 ml) se añadió Et_3N (63,0 ml, 451 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se volvió homogénea y se dejó agitar durante 10 minutos antes de añadir 5-amino-2,4-di-terc-butil-fenol (50,0 g, 226 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volvió heterogénea a lo largo de la reacción. Después de consumido todo el ácido (análisis LC-MS, MH + 190, 1,71 min), el disolvente se eliminó a vacío, se añadió EtOH al material sólido naranja para producir una suspensión. La mezcla se agitó en un evaporador rotatorio (temperatura del baño 65 °C) durante 15 minutos sin colocar el sistema al vacío. La mezcla se filtró y el sólido capturado se lavó con hexanos para proporcionar un sólido blanco que era el cristalino de EtOH. Se añadió Et_2O al material obtenido anteriormente hasta que se formó una suspensión espesa. La mezcla se agitó en un evaporador rotatorio (temperatura del baño 25 °C) durante 15 minutos sin colocar el sistema al vacío. La mezcla se filtró y el sólido se capturó. Este procedimiento se realizó un total de cinco veces. El sólido obtenido después de la quinta precipitación se colocó al vacío durante la noche para proporcionar 8 N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida como un sólido blanco en polvo (38 g, 52 %).

HPLC tiempo de ret. 3,45 min, 10-99 % CH_3CN , 5 min ciclo; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,88 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); ESI-MS 393,3 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A continuación, se presentan los datos caracterizantes para el Compuesto 1:

Tabla 2

n.º md	C-MS +1	C-RT en
	93,2	,71

El espectro XRPD del Compuesto 1 se muestra en la FIG. 1.

Datos de ^1H RMN para el Compuesto 1 mostrado en la FIG. 2.

El trazado DSC del Compuesto 1 se muestra en la FIG. 3.

Preparación de la Forma A (no conforme la invención)

La Forma A se obtuvo calentando el Compuesto 1 como un sólido a 250 °C y enfriando a temperatura ambiente. El termograma DSC en el Compuesto 1 (véase la FIG. 6) muestra que el compuesto sufre una fusión con una temperatura de inicio de 195 °C, seguido de una recrystalización con inicio a 220 °C.

El espectro XRPD de la Forma A se muestra en la **FIG. 4**.

Los datos de DSC para la Forma A se muestran en la **FIG. 5**.

5 El trazado TGA para la Forma A se muestra en la **FIG. 6**.

Preparación de la Forma B (no conforme a la invención)

10 El compuesto **1** crudo era una suspensión espesa en acetonitrilo a reflujo (27 volúmenes) durante 24 horas. Después de 24 horas, la mezcla se dejó enfriar a 20 °C. La forma B se aisló por filtración como un blanco a blanquecino. La torta húmeda se aclaró con acetonitrilo (5 volúmenes) y se secó al vacío a 50 °C hasta alcanzar un peso constante, proporcionando de ese modo la Forma B.

15 El espectro XRPD de la Forma B se muestra en la **FIG. 7**.

El trazado DSC de la Forma B se muestra en la **FIG. 8**.

El trazado TGA para la Forma B se muestra en la **FIG. 9**.

20 Se obtuvieron datos de monocristal para la Forma B, proporcionando detalles adicionales sobre la estructura cristalina, incluido el tamaño de la red y el empaquetamiento.

Preparación del cristal:

25 Se añadió 1 g del Compuesto **1** a 10 ml de acetato de isopropanol. La suspensión se calentó y se mantuvo a 60 °C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo agitada durante la noche. El sólido suspendido se filtró y se lavó con acetato de isopropanol. El sólido recogido se secó al vacío a temperatura ambiente. Se disolvieron 300 mg del sólido seco en 5 ml de solución acuosa de acetato de etilo al 10 %. La solución se calentó a 70 °C durante 10 minutos antes de enfriarse a temperatura ambiente. Con el tiempo, crecieron cristales en el vial.

30

Experimental:

Se montó un solo cristal de Forma B en un bucle MicroMount y se centró en un difractómetro Bruker Apex II que estaba equipado con un tubo de rayos X de cobre sellado y un detector CCD Apex II. Inicialmente, se recogieron 3 conjuntos de 40 cuadros para determinar una unidad celular preliminar. Posteriormente se adquirió un conjunto de datos completo que consta de 15 escaneos y 6084 cuadros. La recolección de datos se realizó a 100 K. Los datos se integraron y escalaron utilizando el software Apex II de Bruker AXS. La integración y la escala resultaron en 7528 reflexiones, de las cuales 3071 fueron únicas [$R(\text{int}) = 0,0466$]. La estructura se resolvió por métodos directos en el grupo espacial P21 utilizando el software SHELXTL. El refinamiento se realizó con el método de mínimos cuadrados de matriz completa en F2 utilizando también el software SHELXTL. En total, se utilizaron 375 parámetros en refinamiento, lo que dio como resultado en una relación de reflexión a parámetro de 8,19. El refinamiento final proporcionó una estructura quiral con un parámetro Flack de 0,0 (3). El índice de refinamiento final fue $wR2 = 0,1242$ y $R1 = 0,0663$ ($wR2 = 0,1137$ y $R1 = 0,0482$ para reflexiones con $I > 2$ sigma (I)).

40

45 Se proporciona una imagen conformacional de la Forma B en la **FIGURA 10**.

Tabla 1. Datos del cristal y refinamiento de la estructura para el Compuesto **1**.

Código de identificación	Compuesto 1	
Formula empírica	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₃	
Peso de la fórmula	392,48	
Temperatura	100(2)K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	monoclínico	
Grupo de espacio	P2 ₁	
Dimensiones de celda unitaria	a = 11,8011(7) Å	α = 90°.
	b = 5,9819(3) Å	β = 105,110(4)°
	c = 14,7974(8) Å	γ = 90°.
Volumen	1008,48(3) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1,293 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0,681 mm ⁻¹	
F(000)	420	
Tamaño de cristal	0,20 x 0,08 x 0,08 mm ³	
Intervalo Theta para la recopilación de datos	3,09 a 68,67°.	
Intervalos de índice	-14 ≤ h ≤ 14, -7 ≤ k ≤ 7, -14 ≤ l ≤ 17	
Reflexiones recogidas	7528	
Reflexiones independientes	3071 [R (int) = 0,0466]	
Integridad a theta = 68,67°	94,6 %	
Transmisión máx. y mín.	0,9475 y 0,8758	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	3071/1/375	
Bondad del ajuste en F ²	1,001	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0482, wR2 = 0,1137	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0663, wR2 = 0,1242	
Parámetro de estructura absoluta	0,0(3)	
Coefficiente de extinción	0,0008(6)	
Dif. Más grande pico y agujero	0,200 y -0,218 e.Å ⁻³	

55 Tabla 2. Coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å² x 10³) para el Compuesto **1**. U (eq) se define como un tercio del trazado del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	11624(2)	-530(5)	8667(2)	33(1)
C(3)	10407(3)	2650(6)	8133(2)	31(1)
C(4)	10335(3)	2115(6)	7158(2)	30(1)
C(5)	11006(3)	150(6)	7013(2)	31(1)
C(2)	11034(3)	1269(6)	8830(2)	32(1)
C(8)	12233(3)	-3643(7)	6701(3)	38(1)
C(7)	11610(3)	-2371(7)	5947(3)	37(1)
C(6)	11015(3)	-530(6)	6093(2)	35(1)
C(9)	12255(3)	-3039(7)	7618(2)	36(1)
C(11)	9786(3)	4549(6)	8431(2)	32(1)
C(15)	6468(3)	9414(6)	7354(2)	30(1)
C(19)	7049(3)	7025(6)	6127(2)	31(1)
C(18)	8461(3)	8580(6)	8706(2)	32(1)
C(13)	8275(3)	7448(6)	7859(2)	29(1)
C(16)	6578(3)	10442(6)	8223(2)	31(1)
C(17)	7639(3)	10044(6)	8889(2)	30(1)
C(14)	7271(3)	7965(6)	7130(2)	30(1)
C(23)	5586(3)	11841(6)	8438(2)	34(1)
C(21)	8075(3)	7722(7)	5705(2)	35(1)
C(22)	5943(3)	8034(7)	5474(2)	35(1)
C(20)	6879(3)	4481(7)	6096(3)	37(1)
C(24)	4478(3)	11888(7)	7605(3)	39(1)
C(25)	5981(3)	14254(7)	8672(3)	39(1)
C(26)	5207(3)	10760(7)	9264(3)	37(1)
N(12)	9082(2)	5775(5)	7752(2)	31(1)
O(11)	9923(2)	4910(4)	9289(2)	37(1)
O(4)	9748(2)	3206(4)	6485(2)	35(1)
O(17)	7888(2)	11078(5)	9758(2)	37(1)
C(10)	11644(3)	-1165(6)	7761(2)	32(1)

50

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para el Compuesto 1:

55

Enlace	Longitud (°A)	Enlace	Ángulo (grd)	Enlace	Ángulo (grd)
N(1)-C(2)	1,337(5)	C(2)-N(1)-C(70)	122,0(3)	C(15)-C(16)-C(23)	122,4(3)
N(1)-C(10)	1,400(5)	C(2)-C(3)-C(4)	119,4(3)	C(18)-C(17)-O(17)	118,2(3)
C(3)-C(2)	1,377(5)	C(2)-C(3)-C(11)	116,6(3)	C(18)-C(17)-C(16)	120,9(3)
C(3)-C(4)	1,458(4)	C(4)-C(3)-C(11)	123,9(3)	O(17)-C(17)-C(16)	120,8(3)
C(3)-C(11)	1,481(5)	O(4)-C(4)-C(3)	123,8(3)	C(15)-C(14)-C(13)	116,3(3)
C(4)-O(4)	1,240(4)	O(4)-C(4)-C(5)	120,9(3)	C(15)-C(14)-C(19)	120,1(3)
C(4)-C(5)	1,465(5)	C(3)-C(4)-C(5)	115,3(3)	C(13)-C(14)-C(19)	123,5(3)
C(5)-C(10)	1,406(5)	C(10)-C(5)-C(6)	117,2(3)	C(25)-C(23)-C(16)	110,9(3)
C(5)-C(6)	1,423(5)	C(10)-C(5)-C(4)	122,2(3)	C(25)-C(23)-C(24)	107,9(3)
C(8)-C(7)	1,391(5)	C(6)-C(5)-C(4)	120,6(3)	C(16)-C(23)-C(24)	112,1(3)
C(8)-C(9)	1,398(5)	N(1)-C(2)-C(3)	123,4(3)	C(25)-C(23)-C(26)	110,5(3)
C(7)-C(6)	1,353(5)	C(7)-C(8)-C(9)	120,6(4)	C(16)-C(23)-C(26)	109,2(3)
C(9)-C(10)	1,379(5)	C(6)-C(7)-C(8)	120,3(4)	C(24)-C(23)-C(26)	106,1(3)
C(11)-O(11)	1,255(4)	C(7)-C(6)-C(5)	121,2(3)	C(11)-N(12)-C(13)	127,2(3)
C(11)-N(12)	1,343(4)	C(10)-C(9)-C(8)	118,7(3)	C(9)-C(10)-N(1)	120,5(3)
C(15)-C(14)	1,387(5)	O(11)-C(11)-N(12)	123,7(3)	C(9)-C(10)-C(5)	121,9(3)
C(15)-C(16)	1,399(5)	O(11)-C(11)-C(3)	119,4(3)	N(1)-C(10)-C(5)	117,6(3)
C(19)-C(22)	1,531(4)	N(12)-C(11)-C(3)	117,0(3)		
C(19)-C(20)	1,534(5)	C(14)-C(15)-C(16)	126,1(3)		
C(19)-C(14)	1,544(4)	C(22)-C(19)-C(20)	106,8(3)		
C(19)-C(21)	1,558(5)	C(22)-C(19)-C(14)	111,5(3)		
C(18)-C(17)	1,385(5)	C(20)-C(19)-C(14)	112,2(3)		
C(18)-C(13)	1,390(5)	C(22)-C(19)-C(21)	105,4(3)		
C(13)-C(14)	1,413(4)	C(20)-C(19)-C(21)	111,3(3)		
C(13)-N(12)	1,418(4)	C(14)-C(19)-C(21)	109,4(3)		
C(16)-C(17)	1,397(4)	C(17)-C(18)-C(13)	122,0(3)		
C(16)-C(23)	1,539(5)	C(18)-C(13)-C(14)	119,0(3)		
C(17)-O(17)	1,387(4)	C(18)-C(13)-N(12)	119,4(3)		
C(23)-C(25)	1,528(5)	C(14)-C(13)-N(12)	121,5(3)		
C(23)-C(24)	1,546(5)	C(17)-C(16)-C(15)	115,1(3)		
C(23)-C(26)	1,548(5)	C(17)-C(16)-C(23)	122,4(3)		

55 Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el Compuesto **1**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2a^*U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
N(1)	42(1)	41(2)	14(2)	5(1)	4(1)	3(1)
C(3)	34(2)	40(2)	16(2)	-1(1)	4(1)	-4(1)
C(4)	34(2)	38(2)	17(2)	0(1)	4(1)	-1(1)
C(5)	34(2)	42(2)	17(2)	-2(1)	6(1)	-6(1)
C(2)	37(2)	42(2)	16(2)	1(1)	5(1)	1(2)
C(8)	44(2)	41(2)	30(2)	-4(2)	10(1)	5(2)
C(7)	46(2)	44(2)	22(2)	-4(1)	9(1)	-5(2)
C(6)	41(2)	40(2)	23(2)	1(2)	9(1)	-1(2)
C(9)	41(2)	40(2)	24(2)	5(1)	4(1)	3(2)
C(11)	35(2)	41(2)	18(2)	1(1)	4(1)	-4(2)
C(15)	37(2)	37(2)	15(2)	4(1)	3(1)	1(1)
C(19)	38(2)	38(2)	14(2)	2(1)	5(1)	4(1)
C(18)	36(2)	42(2)	14(2)	4(1)	0(1)	0(1)
C(13)	39(2)	34(2)	16(2)	2(1)	9(1)	-3(1)
C(16)	46(2)	29(2)	19(2)	1(1)	10(1)	-3(1)
C(17)	43(2)	33(2)	14(2)	-2(1)	7(1)	-6(1)
C(14)	38(2)	38(2)	11(2)	1(1)	3(1)	-3(2)
C(23)	46(2)	40(2)	20(2)	2(1)	13(1)	3(2)
C(21)	51(2)	45(2)	8(2)	2(1)	7(1)	0(2)
C(22)	44(2)	41(2)	16(2)	-7(1)	1(1)	2(2)
C(20)	40(2)	46(2)	20(2)	-1(2)	3(1)	1(2)
C(24)	44(2)	49(2)	24(2)	-2(2)	10(1)	5(2)
C(25)	52(2)	43(2)	24(2)	3(1)	12(2)	9(2)
C(26)	48(2)	40(2)	24(2)	1(1)	14(1)	0(2)
N(12)	40(1)	41(2)	12(2)	0(1)	5(1)	0(1)
O(11)	48(1)	47(1)	13(1)	1(1)	4(1)	5(1)
O(4)	46(1)	46(2)	12(1)	3(1)	4(1)	7(1)
O(17)	44(1)	45(2)	18(1)	-6(1)	4(1)	4(1)
C(10)	37(2)	37(2)	21(2)	0(1)	8(1)	-2(2)

50

Tabla 5. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el Compuesto **1**.

55

	x	y	z	U(eq)
H(7)	11560(30)	-2840(70)	5320(30)	35(10)
H(9)	12670(30)	-3980(70)	8120(30)	38(10)
H(8)	12680(30)	-4860(70)	6660(30)	36(10)
H(6)	10550(30)	350(80)	5580(30)	51(13)
H(15)	5770(30)	9730(70)	6900(30)	30(9)
H(18)	9150(20)	8310(50)	9160(20)	12(7)
H(17)	8620(30)	10600(60)	10030(30)	25(9)
H(20A)	7470(30)	3650(70)	6460(30)	32(10)
H(20B)	6130(30)	4320(80)	6280(30)	43(11)
H(21A)	8840(30)	6840(70)	5980(30)	40(11)
H(21B)	8160(30)	9370(80)	5790(30)	42(11)
H(22B)	5990(30)	9620(70)	5480(30)	31(9)
H(22A)	5790(30)	7200(80)	4820(30)	48(12)
H(24A)	3800(40)	12810(90)	7750(30)	57(13)
H(24B)	4210(30)	10410(70)	7420(30)	34(10)
H(25A)	5370(30)	15130(60)	8770(20)	24(9)
H(25B)	6240(30)	15040(70)	8150(30)	41(11)
H(25C)	6690(30)	14100(80)	9230(30)	44(11)
H(26A)	4600(30)	11790(60)	9320(20)	17(8)
H(26B)	5000(30)	9350(70)	9090(30)	28(9)
H(1)	12000(30)	-1450(70)	9140(30)	40(11)
H(2)	11050(40)	1550(80)	9460(40)	56(13)
H(26C)	5950(30)	10770(80)	9820(30)	51(12)
H(24C)	4720(40)	12850(100)	7170(40)	69(15)
H(22C)	5150(40)	7470(70)	5610(30)	42(11)
H(21C)	7820(40)	7310(90)	5040(40)	62(14)
H(20C)	6780(30)	3790(70)	5480(30)	48(12)
H(12)	9030(40)	5290(90)	7280(40)	62(16)

50

Preparación de la forma amorfa a partir de la forma B

Se usó un secador Buchi Spray en este método en las siguientes condiciones:

55 Punto de ajuste de la temperatura de entrada: 130 °C

Temperatura de salida (inicio del ciclo) 55 °C

Temperatura de salida (final del ciclo): 58 °C

60

Presión de nitrógeno: 120 psi

Aspirador: 100 %

65

Bomba: 40 %

Presión de filtro 11 mbar

Temperatura del condensador 10 °C

5 Tiempo de ciclo 15 min.

Rendimiento 86,5 %

Secado al vacío a 25 °C durante 24 horas.

10 Se disolvieron 4 g de la Forma B en 86,4 g de acetona y 9,6 g de agua en las condiciones anteriores. El tiempo de ciclo fue de 15 min. El producto se secó al vacío a 25 °C durante más de 24 horas para producir la forma amorfa.

El espectro XRPD de la forma amorfa se muestra en la **FIG. 11**.

15 El trazado TGA para la forma amorfa se muestra en la **FIG. 12**.

El trazado DSC para la forma amorfa se muestra en la **FIG. 13**.

20 **PK y solubilidad de diferentes formas en estado sólido del Compuesto 1**

La biodisponibilidad de la Forma B cristalina, el Compuesto 1 amorfo al 85 % y la dispersión sólida HPMCAS del Compuesto 1 se evaluaron en ratas, cuyos resultados se proporcionan en la Tabla 4 a continuación. Estas formas del compuesto se dosificaron en una suspensión oral con un vehículo que contenía 0,5 % de metilcelulosa/0,5 % de SLS/99 % de agua. La biodisponibilidad de varias formas sólidas se evaluó en comparación con una solución IV multicomponente del Compuesto 1. La biodisponibilidad del polimorfo cristalino B fue de 3-6 %, en comparación con 61-95 % para material amorfo y 109-111 % para dispersión sólida. En FaSSIF, el polimorfo cristalino B tiene una solubilidad medida de 1.0 µg/ml, mientras que el material amorfo al 85 % tiene una solubilidad de 67,4 µg/ml. El material cristalino mostró un 67-74 % de biodisponibilidad cuando se dosificó como una solución de PEG, lo que indica que la absorción era limitada en solubilidad.

Tabla 4

Forma farmacológica	Vehículo	Dosis (mg/kg)	AUC (ug * h/ml)		Tmáx (h)		% F	
85 % Amorfa	0,5 % de MC/0,5 % de SLS	50	135,5	27,6	6,0	0,0	95,0	20,0
85 % Amorfa	0,5 % de MC/0,5 % de SLS	200	371,9	46,1	6,0	0,0	61,0	7,0
Cristalino	0,5 % de MC/0,5 % de SLS	50	8,0	1,2	4,0	0,0	5,5	0,8
Cristalino	0,5 % de MC/0,5 % de SLS	200	16,9	3,0	4,7	1,2	3,1	0,3
Cristalino	PEG	50	135,1	43,0	5,5	1,0	74,0	23,0
Cristalino	PEG	200	431,5	101,1	14,5	11,0	67,0	16,0
Dispersión sólida	0,5 % de MC/0,5 % de SLS	25	90,1	8,1	6,0	0,0	111,0	10,0
Dispersión sólida	0,5 % de MC/0,5 % de SLS	100	260,8	28,4	6,0	0,0	109,0	12,0

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa;
5 en la que N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa tiene menos del 30 % de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica sólida.
10
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística en un mamífero, en la que dicho uso comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de la composición farmacéutica.
- 20 5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa está en forma de una dispersión sólida
6. Un procedimiento para preparar una forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida que comprende
25 a. combinar N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida y un disolvente adecuado para formar una mezcla; y
b. secar por pulverización la mezcla para obtener la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida.
30
7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 5, en la que N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa tiene menos del 5 % de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina.
- 35 8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 5 o 7, que comprende además un polímero.
9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 5, en la que N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida amorfa tiene menos del 15% de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida cristalina.
40

FIG. 1 Espectro XRPD del Compuesto 1

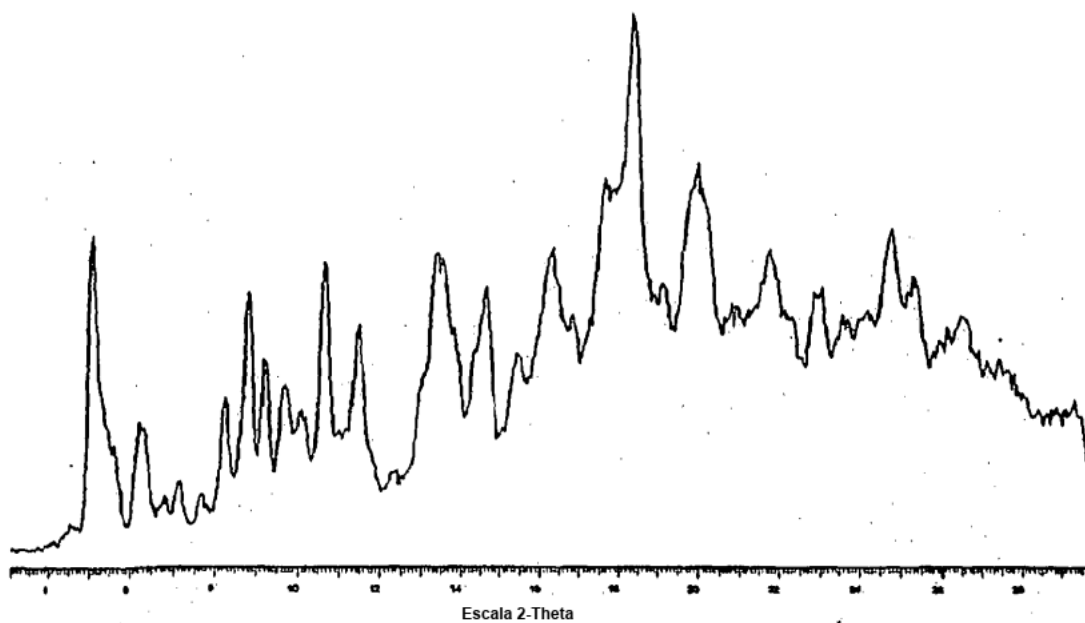


FIG. 2 Espectro RMN ^1H del Compuesto 1

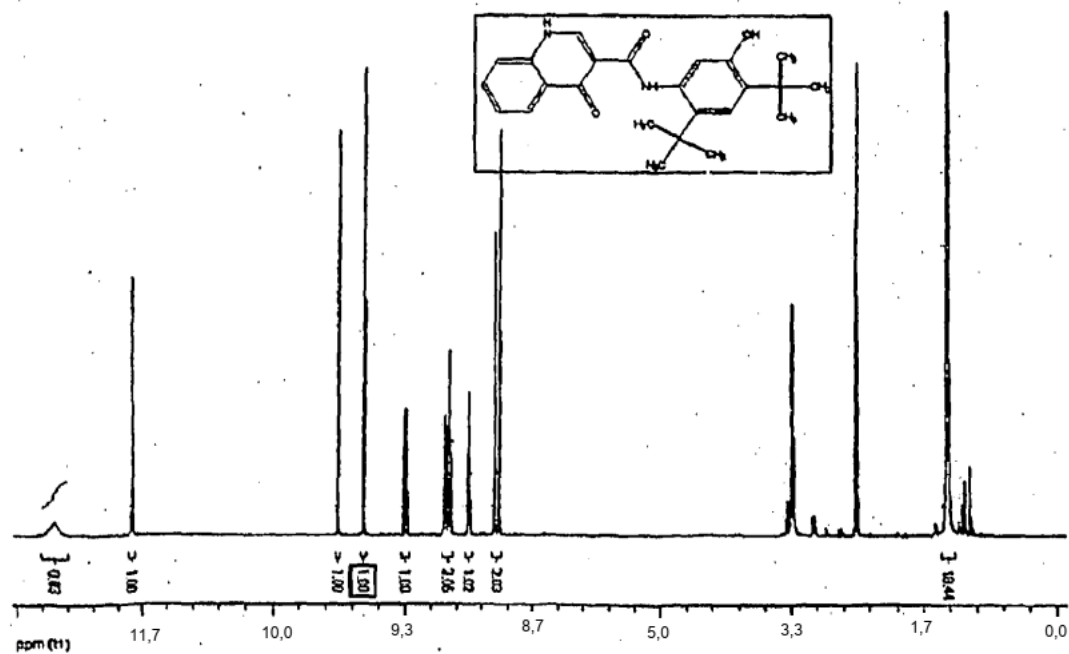


FIG. 3 Trazado DSC del Compuesto 1

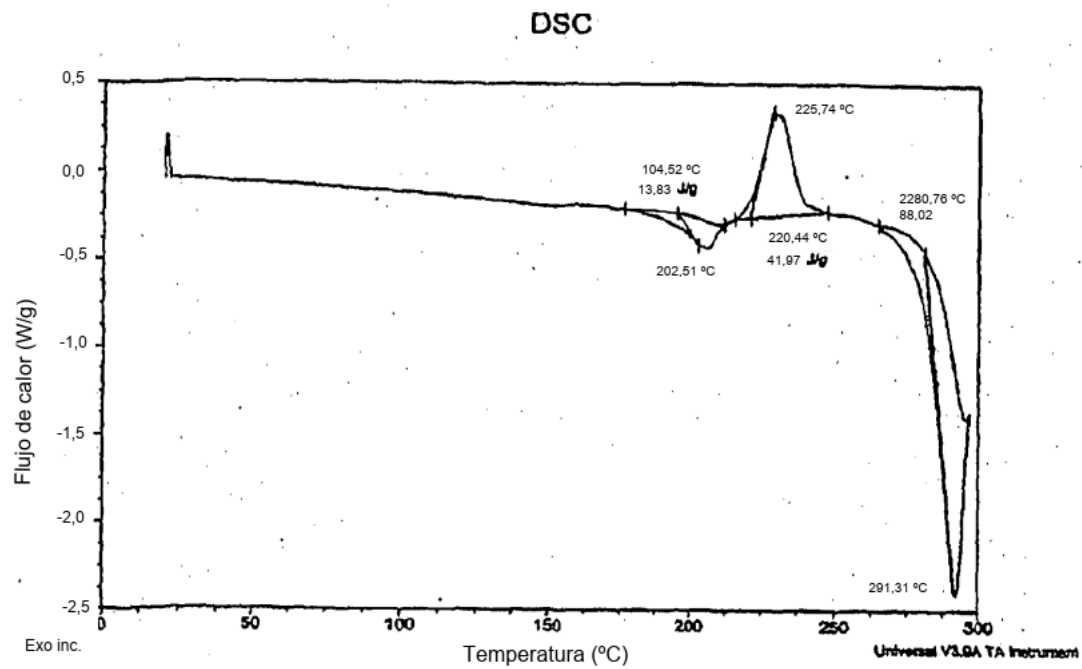


FIG. 4
Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A:

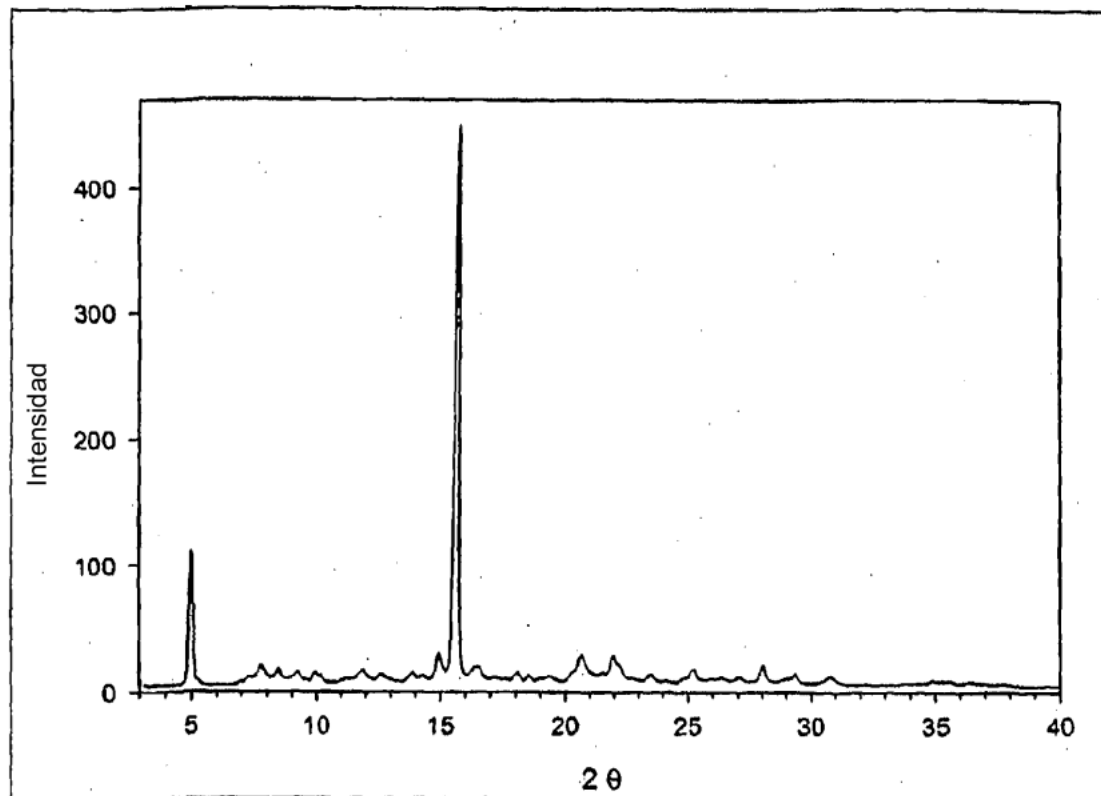


Figura 5
Trazado DSC de la Forma A:

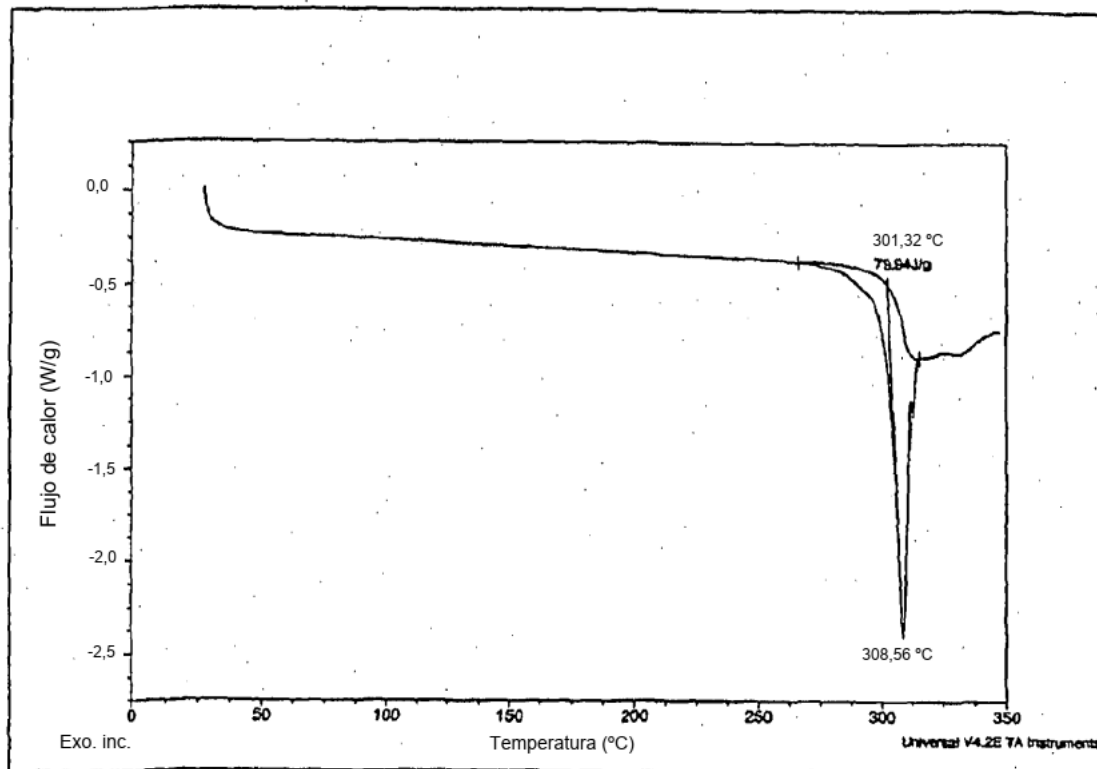


Figura 6
Trazado TGA de la Forma A:

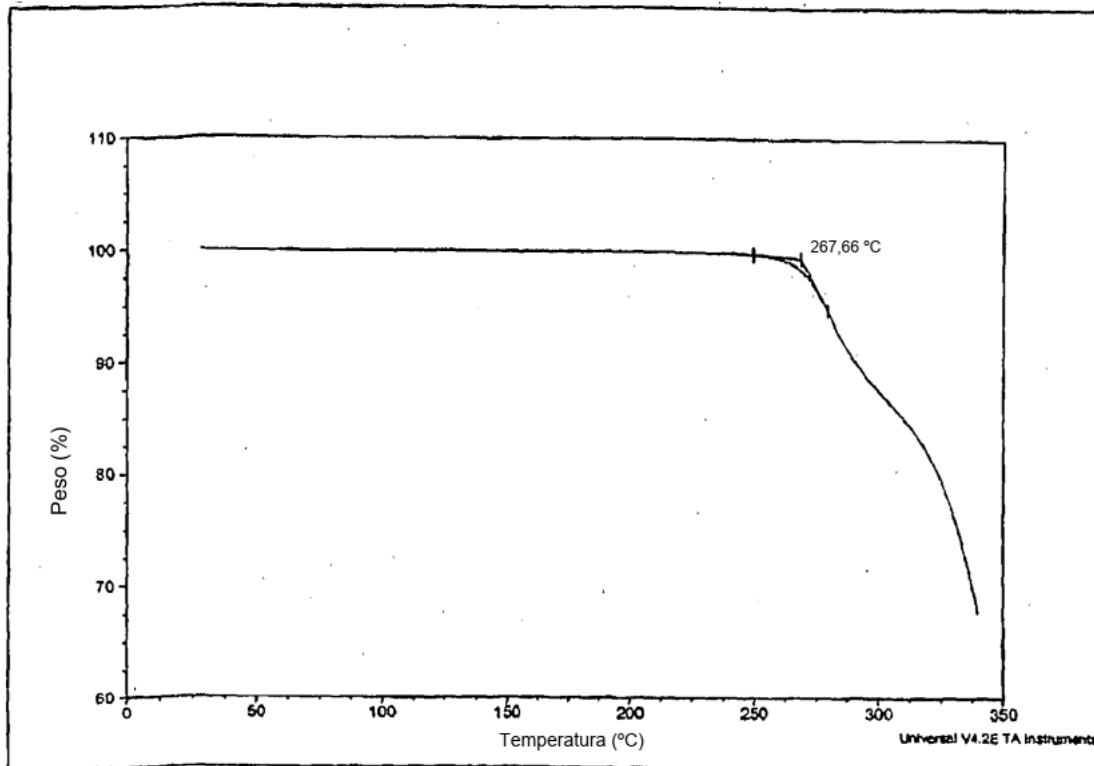


Figura 7
Difracción de rayos X en polvo de la Forma B:

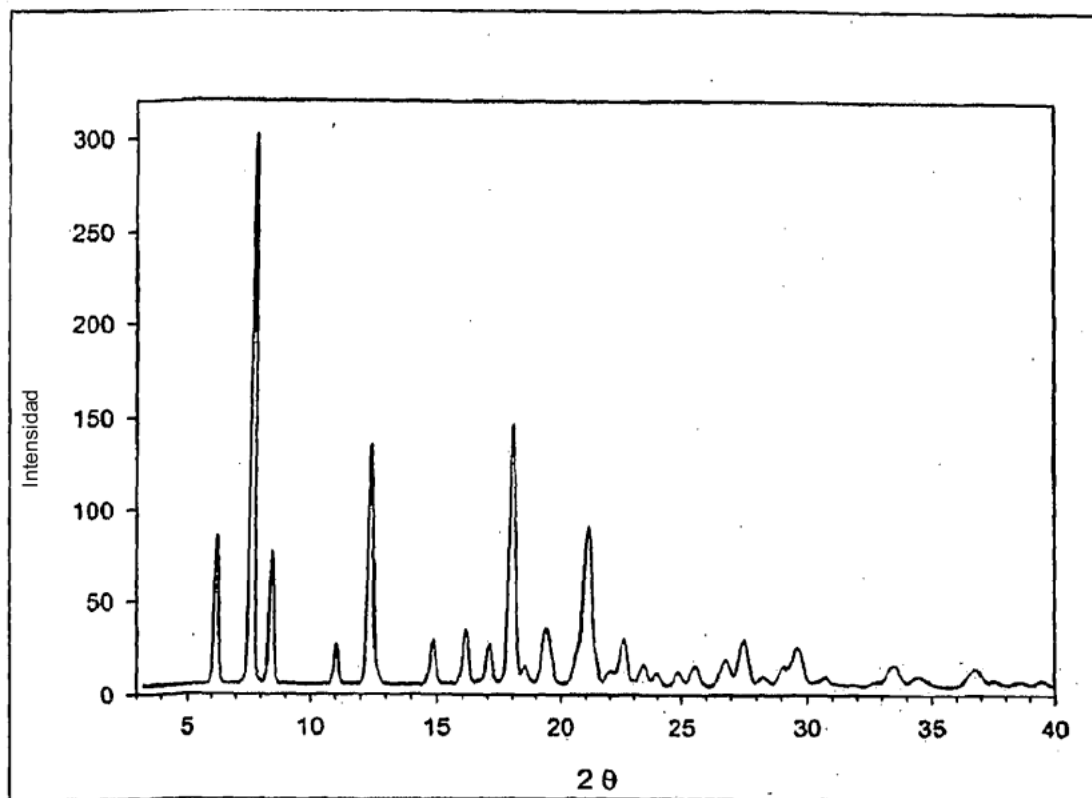


Figura 8:
Trazado DSC de la Forma B:

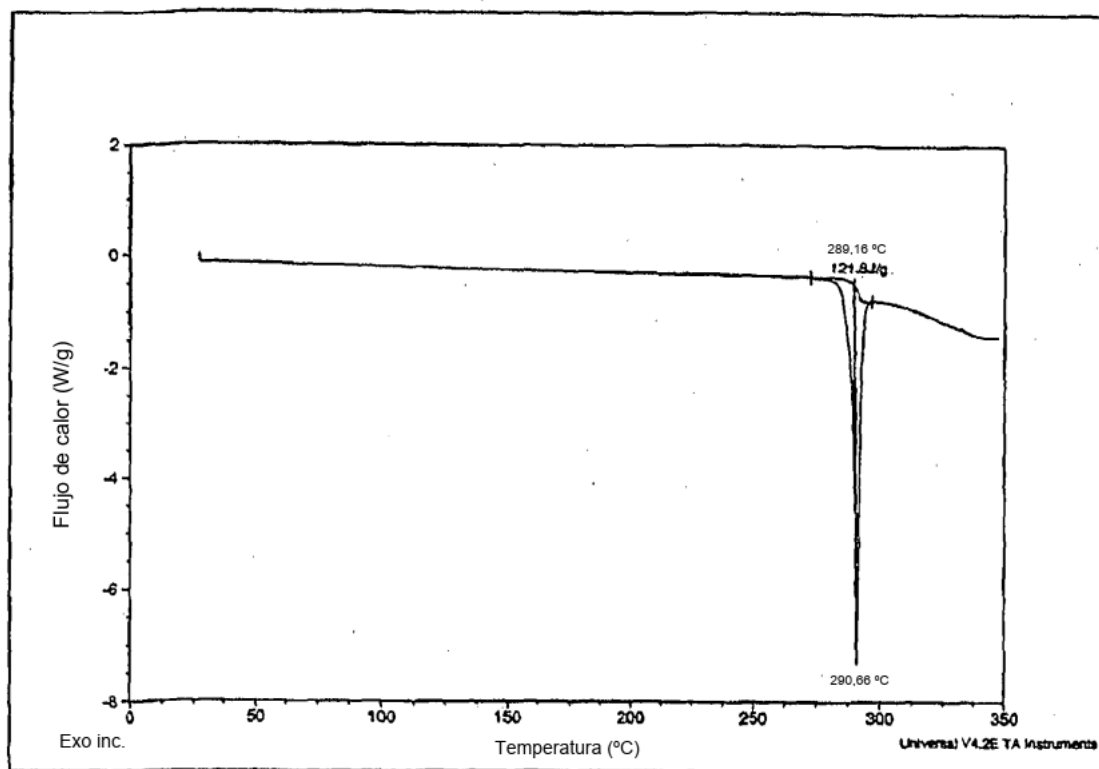


Figura 9:
Trazado TGA de la Forma B:

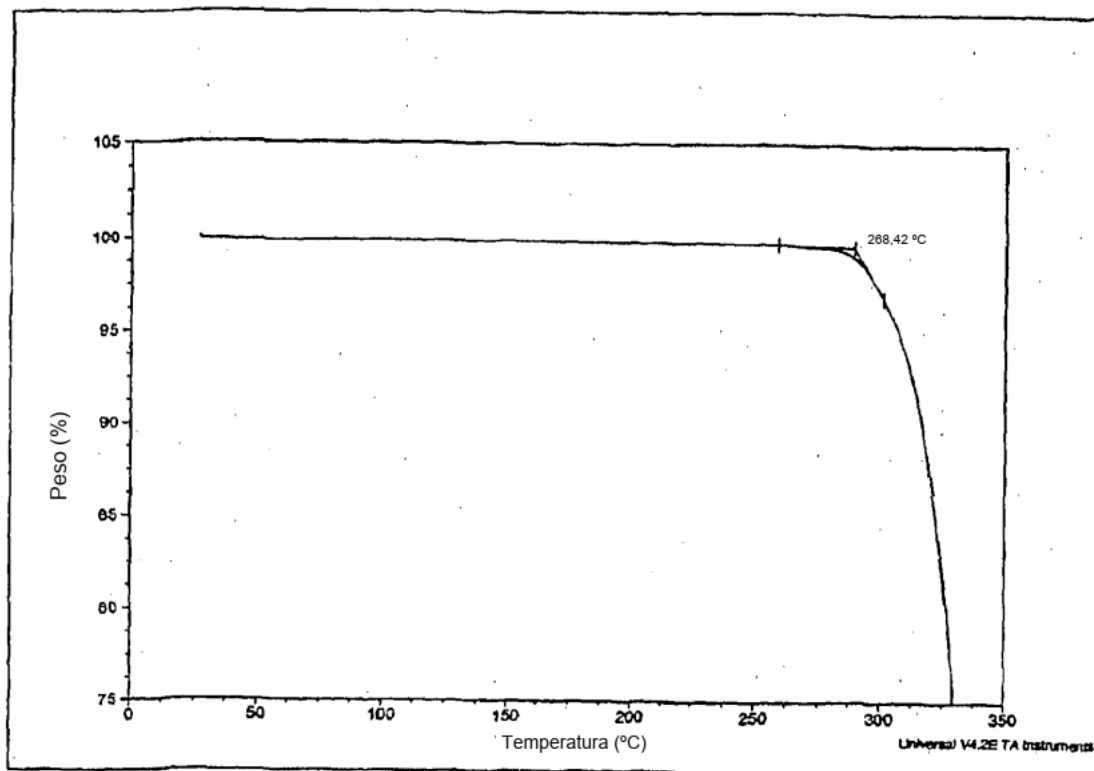


Figura 10

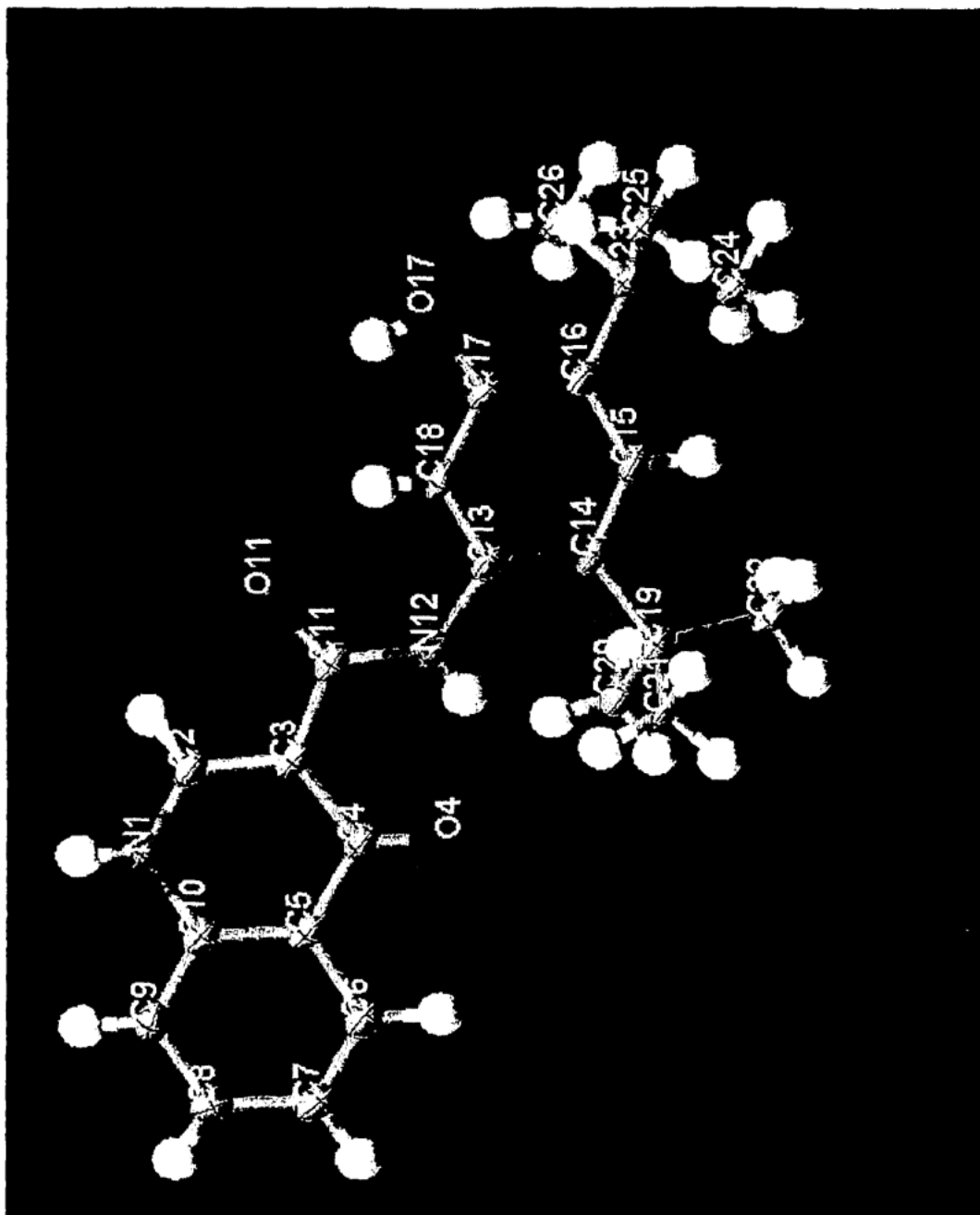


Figura 11:
Patrón PXRD del compuesto 1 amorfo

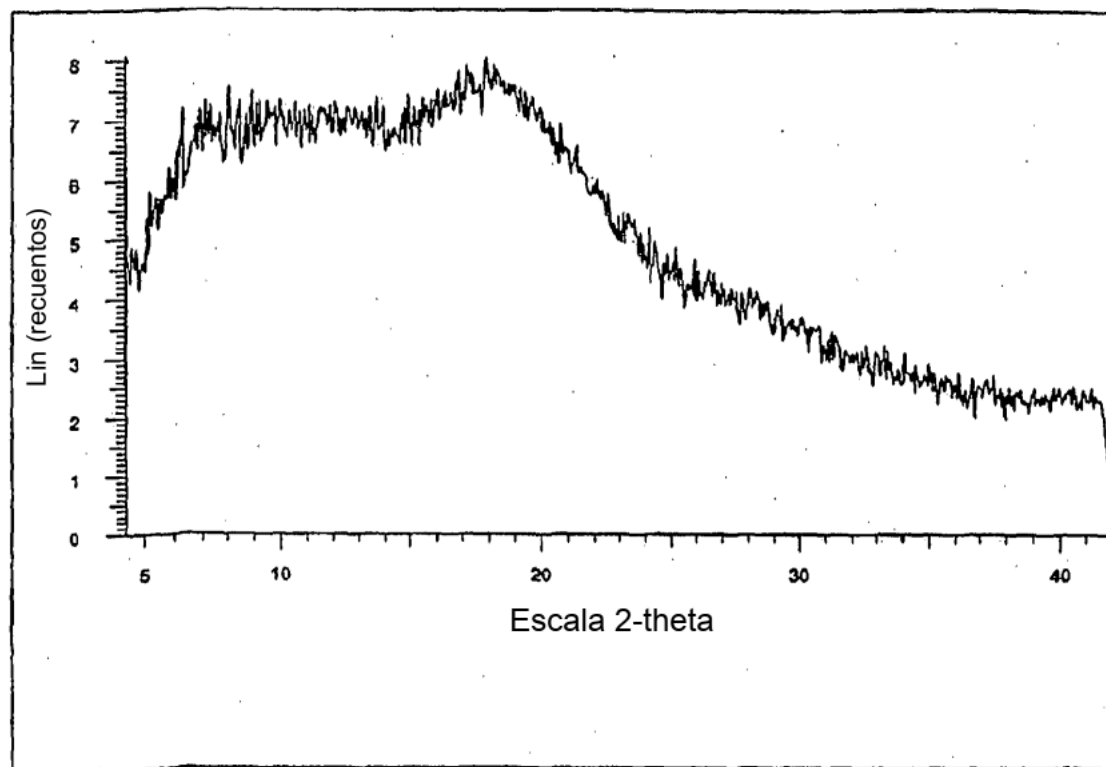


FIG. 12: Trazado DSC de la forma amorfa

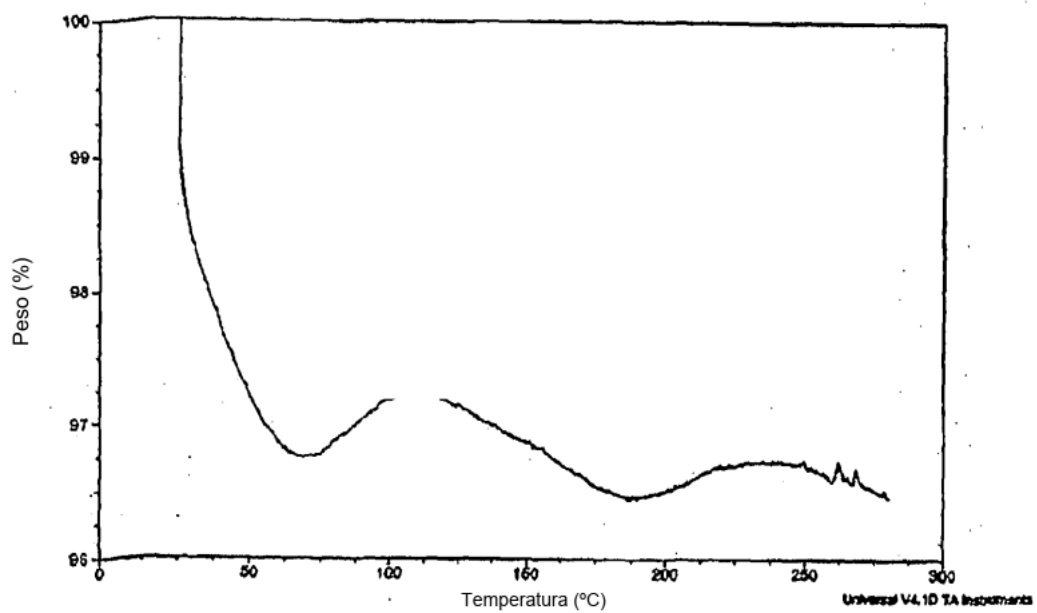


FIG. 13: Trazado DSC de la forma amorfa

