

SIB EX4476R

P068981SM:ECO/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 15721912.2, pubblicazione n°3131582

a nome di Vertex Pharmaceuticals Incorporated

di 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, U.S.A.

“COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE MEDIATE DAL  
REGOLATORE DI CONDUTTANZA TRANSMEMBRANA DELLA FIBROSI CISTICA”

Jacopo de Benedetti  
USBM-043R B

Descrizione

**CAMPO DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione si riferisce a composizioni di combinazioni farmaceutiche come definite nelle rivendicazioni allegate, e a metodi per trattare le malattie mediate dal Regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) a esse correlate.

**STATO DELL'ARTE DELL'INVENZIONE**

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica recessiva che colpisce approssimativamente 30.000 bambini e adulti negli Stati Uniti e approssimativamente 30.000 bambini e adulti in Europa. Nonostante i progressi nel trattamento della FC, non esiste una cura.

Nei pazienti affetti da FC, le mutazioni nel CFTR espresse endogenicamente nell'epitelio respiratorio portano a una ridotta secrezione apicale di anioni che causa uno squilibrio nel trasporto di ioni e fluidi. La diminuzione risultante di trasporto di anioni contribuisce a un accumulo di muco potenziato nel polmone e alle infezioni microbiche correlate che causano infine la morte dei pazienti affetti da FC. Oltre alla malattia respiratoria, i pazienti affetti da FC soffrono tipicamente di problemi gastrointestinali e di insufficienza pancreatica che, se non trattata, porta alla morte. In aggiunta, la maggior parte dei soggetti maschili con fibrosi cistica non è fertile e la fertilità è ridotta tra i soggetti femminili con fibrosi cistica. A differenza dei gravi effetti di due copie del gene associato alla FC, gli individui con una singola copia del gene associato alla FC mostrano una maggiore resistenza al colera e alla disidratazione derivante dalla diarrea – spiegando forse la frequenza relativamente alta del gene di FC nella popolazione.

L'analisi della sequenza del gene CFTR dei cromosomi FC ha rivelato una varietà di mutazioni che causano la malattia (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; e Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Ad oggi, nel gene FC sono state identificate più di 1000 mutazioni che causano la malattia (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>). La mutazione più diffusa è una delezione della fenilalanina alla posizione 508 della sequenza amminoacidica del CFTR, e viene comunemente chiamata  $\Delta F508$ -CFTR. Questa

mutazione si verifica approssimativamente nel 70% dei casi di fibrosi cistica ed è associata a una malattia grave. La delezione del residuo 508 nella  $\Delta F508$ -CFTR impedisce alla proteina nascente di ripiegarsi correttamente. Questo porta all'incapacità della proteina mutante di uscire dal RE e di raggiungere la membrana plasmatica. Ne consegue che il numero di canali presenti nella membrana è di gran lunga inferiore a quanto osservato nelle cellule che esprimono il CFTR di tipo selvaggio. In aggiunta alla compromissione del traffico, la mutazione porta a un 'gating' [stato di apertura/chiusura] difettoso del canale. Insieme, il numero ridotto di canali all'interno della membrana e il 'gating' difettoso portano a un trasporto anionico ridotto attraverso gli epiteli, che conduce a un trasporto di ioni e fluidi difettoso. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Studi hanno tuttavia dimostrato che numeri ridotti di  $\Delta F508$ -CFTR nella membrana sono funzionali, anche se meno rispetto al CFTR di tipo selvaggio. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., supra; Pasyk e Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Oltre alla  $\Delta F508$ -CFTR, altre mutazioni patogene del CFTR, che portano a traffico, sintesi e/o 'gating' di canale difettosi, potrebbero essere sovraregolate o sottoregolate per alterare la secrezione di anioni e modificare la progressione e/o la gravità della malattia.

Di conseguenza, sono necessari nuovi trattamenti delle malattie mediante dal CFTR.

### **SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione si riferisce alle composizioni farmaceutiche come definite nelle rivendicazioni allegate, in cui le proprietà di un agente terapeutico sono migliorate dalla presenza di un altro agente terapeutico, kit, e metodi di trattamento dello stesso. Secondo una forma di realizzazione, la presente invenzione si riferisce a composizioni farmaceutiche comprendenti (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide (Composto 1) e N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide (Composto 2), in cui la composizione ha proprietà migliorate.

Secondo un aspetto, la presente invenzione si riferisce a una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente una pluralità di agenti terapeutici, in cui la dispersione è sostanzialmente priva di un polimero.

Secondo una forma di realizzazione, la pluralità di agenti terapeutici è costituita da un primo agente terapeutico e

da un secondo agente terapeutico.

Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:1 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide. Secondo una forma di realizzazione, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Secondo una forma di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione ha una Tg da circa 80 °C a circa 180 °C.

Secondo una forma di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è sostanzialmente amorfa.

In un altro aspetto la presente invenzione si riferisce a una dispersione essiccata mediante nebulizzazione costituita da una pluralità di agenti terapeutici.

Secondo una forma di realizzazione, vi sono due agenti terapeutici, un primo agente terapeutico e un secondo agente terapeutico.

Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:1 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso.

Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso.

Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide. Secondo una forma di realizzazione, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide; e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Secondo un aspetto, la presente invenzione si riferisce a una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente una particella, in cui la particella comprende una pluralità di agenti terapeutici, e la particella è sostanzialmente priva di un polimero.

Secondo una forma di realizzazione, la particella è sostanzialmente costituita da un primo agente e un secondo agente.

Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:1 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso.

Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso.

Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-

metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide. Secondo una forma di realizzazione, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Secondo una forma di realizzazione, la particella ha una dimensione media di particelle da circa 5 micron a circa 100 micron. Secondo una forma di realizzazione, la particella ha una dimensione media di particelle da circa 5 micron a circa 30 micron. Secondo una forma di realizzazione, la particella ha una dimensione media di particelle di circa 15 micron.

Secondo una forma di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione ha una Tg da circa 80 °C a circa 180 °C.

Secondo una forma di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è sostanzialmente amorfa.

Secondo un aspetto, la presente invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente una qualsiasi delle precedenti dispersioni essiccate mediante nebulizzazione della presente invenzione.

Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è una compressa.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 25 mg a circa 125 mg di Composto 1.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende circa 100 mg di Composto 1. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende circa 50 mg di Composto 1.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 100 mg a circa 200 mg di Composto 2.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende circa 150 mg di Composto 2.

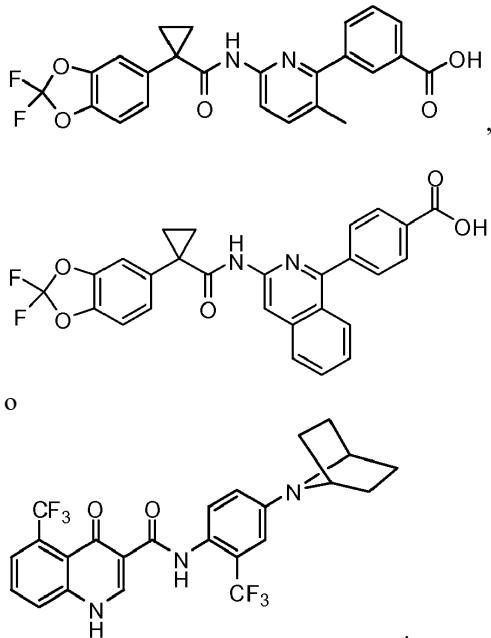
Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende uno o più eccipienti selezionati tra un riempitivo, un disgregante, un lubrificante, o qualsiasi combinazione degli stessi. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 100 mg a circa 300 mg di un riempitivo. Secondo una forma di realizzazione, il riempitivo comprende cellulosa microcristallina. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 12 mg a circa 36 mg di un disgregante. Secondo una forma di realizzazione, il disgregante comprende

croscarmellosio sodico. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 1 mg a circa 5 mg di un lubrificante. Secondo una forma di realizzazione, il lubrificante comprende stearato di magnesio.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende un agente terapeutico aggiuntivo.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un altro correttore di CFTR diverso dal Composto 1. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un altro potenziatore di CFTR diverso dal Composto 2.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato tra



Secondo un aspetto, la presente invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di Composto 1, e una forma amorfa di Composto 2.

Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è una compressa.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 25 mg a circa 125 mg di Composto 1.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende circa 100 mg di Composto 1. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende circa 50 mg di Composto 1.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 100 mg a circa 200 mg di Composto 2.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende circa 150 mg di Composto 2.

Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il Composto 1 e il Composto 2 è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il Composto 1 e il Composto 2 è circa 1:1 in peso.

Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il Composto 1 e il Composto 2 è circa 1:3 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il Composto 1 e il Composto 2 è circa 1:6 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il Composto 1 e il Composto 2 è circa 2:3 in peso.

Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende da circa il 5% in peso a circa il 15% in peso di Composto 1. Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende da circa il 15% in peso a circa il 45% in peso di Composto 2.

Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre uno o più eccipienti selezionati tra un riempitivo, un disgregante, un lubrificante, o qualsiasi combinazione degli stessi.

Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende da circa il 30% in peso a circa il 50% in peso di un riempitivo. Secondo una forma di realizzazione, il riempitivo comprende cellulosa microcristallina. Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende da circa l'1% in peso a circa il 10% in peso di un disgregante. Secondo una forma di realizzazione, il disgregante comprende croscarmellosio sodico. Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende circa l'1% in peso di un lubrificante. Secondo una forma di realizzazione, il lubrificante comprende stearato di magnesio.

Secondo un altro aspetto, la presente invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente una prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione e una seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione, in cui la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una forma amorfa di Composto 1, e la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una forma amorfa di Composto 2.

Secondo una forma di realizzazione, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende inoltre

un polimero. Secondo una forma di realizzazione, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende da circa il 70% in peso a circa il 90% in peso di Composto 1 e da circa il 10% in peso a circa il 30% in peso del polimero. Secondo una forma di realizzazione, il polimero comprende idrossipropilmetilcellulosa.

Secondo una forma di realizzazione, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende inoltre un polimero. Secondo una forma di realizzazione, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende da circa il 70% in peso a circa il 90% in peso di Composto 2 e da circa il 10% in peso a circa il 30% in peso del polimero.

Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende da circa il 5% in peso a circa il 20% in peso della prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende da circa il 15% in peso a circa il 60% in peso della seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione.

Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è una compressa. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende circa 25 mg a 125 mg di Composto 1. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende circa 100 mg di Composto 1. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende circa 50 mg di Composto 1. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 100 mg a 200 mg di Composto 2. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende circa 150 mg di Composto 2.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende uno o più eccipienti selezionati tra un riempitivo, un disgregante, un lubrificante, o qualsiasi combinazione degli stessi.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa il 30% in peso a circa il 50% in peso di un riempitivo. Secondo una forma di realizzazione, il riempitivo comprende cellulosa microcristallina. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa l'1% in peso a circa il 10% in peso di un disgregante. Secondo una forma di realizzazione, il disgregante comprende croscarmellosio sodico. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende circa l'1% in peso di un lubrificante. Secondo una forma di realizzazione, il lubrificante comprende stearato di magnesio.

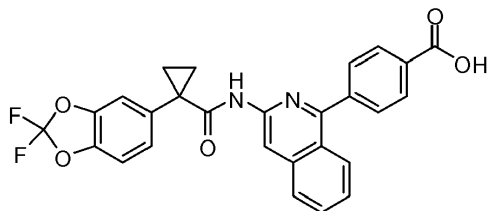
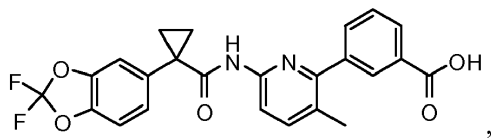
Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 30 mg a circa 85 mg della prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 150 mg a circa 250 mg della seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 100 mg a circa 300 mg di un riempitivo.

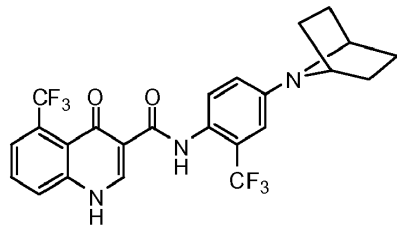
Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 12 mg a circa 36 mg di un disgregante.

Secondo una forma di realizzazione, la compressa comprende da circa 1 mg a circa 5 mg di un lubrificante.

Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre un agente terapeutico aggiuntivo. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un altro correttore di CFTR diverso dal Composto 1. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un altro potenziatore di CFTR diverso dal Composto 2. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato tra



o



Secondo un aspetto, la presente invenzione si riferisce a un metodo per trattare la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante

nebulizzazione o composizioni farmaceutiche precedentemente descritte.

Secondo una forma di realizzazione, al paziente viene somministrata oralmente la dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica.

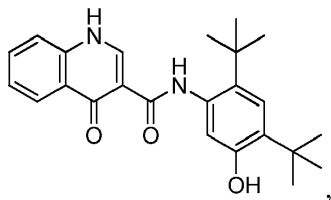
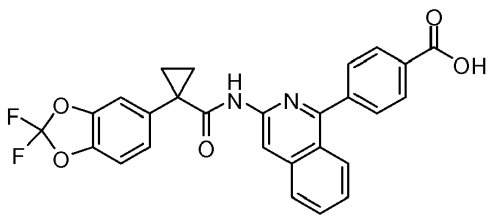
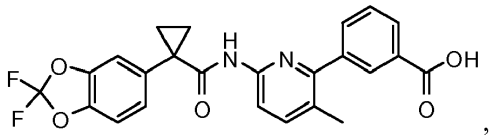
Secondo una forma di realizzazione, al paziente è inoltre somministrato un agente terapeutico aggiuntivo.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è somministrato prima, dopo o contemporaneamente a una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o composizioni farmaceutiche precedentemente descritte.

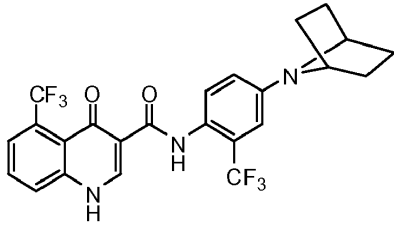
Secondo una forma di realizzazione, il paziente è omozigote per la mutazione  $\Delta F508$  CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il paziente è eterozigote per la mutazione  $\Delta F508$  CFTR.

Secondo un aspetto, la presente invenzione si riferisce a un kit comprendente una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica precedentemente descritta.

Secondo una forma di realizzazione, il kit comprende inoltre un agente terapeutico aggiuntivo. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un correttore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un potenziatore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato tra



o



Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo e una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica precedentemente descritta sono conservati in contenitori separati. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo e una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica precedentemente descritta sono conservati nello stesso contenitore.

Secondo una forma di realizzazione, il contenitore è una bottiglia, fiala, imballaggio blister, o qualsiasi combinazione degli stessi.

Secondo un aspetto, la presente invenzione si riferisce a un metodo per generare una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente: fornire una miscela di una pluralità di agenti terapeutici e un solvente, in cui la miscela è sostanzialmente priva di polimero; e forzare la miscela attraverso un ugello in condizioni di essiccazione mediante nebulizzazione per generare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione.

Secondo una forma di realizzazione, la pluralità di agenti terapeutici è costituita da un primo agente e un secondo agente.

Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è circa 1:1 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è circa 1:6 in peso. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è circa 2:3 in peso.

Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente

è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbrossamide. Secondo una forma di realizzazione, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide. Secondo una forma di realizzazione, il primo agente è (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbrossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Secondo una forma di realizzazione, il metodo comprende inoltre filtrare la miscela prima che essa venga forzata attraverso l'ugello. Secondo una forma di realizzazione, il metodo comprende inoltre applicare calore alla miscela quando entra nell'ugello. Secondo una forma di realizzazione, l'ugello comprende un'entrata e un'uscita, e l'entrata è riscaldata fino a una temperatura che è superiore rispetto al punto di ebollizione del solvente. Resta inteso che in certe forme di realizzazione, la temperatura può essere inferiore rispetto al punto di ebollizione del solvente, come, ad esempio, in condizioni di pressione elevata.

Secondo una forma di realizzazione, l'essiccatore mediante nebulizzazione è riscaldato a una temperatura da circa 50 °C a circa 150 °C. Secondo una forma di realizzazione, l'essiccatore mediante nebulizzazione è riscaldato a una temperatura da circa 90 °C a circa 150 °C. Secondo una forma di realizzazione, la miscela è forzata attraverso l'ugello mediante un gas pressurizzato. Secondo una forma di realizzazione, il gas pressurizzato è inerte al primo agente, al secondo agente, e al solvente. Secondo una forma di realizzazione, il gas pressurizzato comprende azoto molecolare. Secondo una forma di realizzazione, il gas pressurizzato ha una pressione positiva da circa 1.000 psi a circa 2.000 psi. Secondo una forma di realizzazione, il gas pressurizzato ha una pressione positiva di circa 1.500 psi. Secondo una forma di realizzazione, il gas pressurizzato ha una pressione positiva da circa 90 psi a circa 150 psi. Secondo una forma di realizzazione, il gas pressurizzato ha una pressione positiva circa 120 psi.

Secondo una forma di realizzazione, il metodo comprende inoltre essiccare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Secondo una forma di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata

a pressione ridotta. Secondo una forma di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a una temperatura da circa 50 °C a circa 100 °C.

Secondo una forma di realizzazione, il solvente comprende un solvente organico polare. Secondo una forma di realizzazione, il solvente organico polare comprende metiletil chetone, metilterzbutil etere, metanolo, IPA, THF, DCM, o qualsiasi combinazione degli stessi. Secondo una forma di realizzazione, il solvente comprende inoltre acqua. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è da circa 70:30 a circa 95:5 in volume. Secondo una forma di realizzazione, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è circa 90:10 in volume.

Secondo un altro aspetto, la presente invenzione si riferisce a una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente una pluralità di particelle che sono sostanzialmente prive di polimero, in cui le particelle comprendono sia un correttore di CFTR sia un potenziatore di CFTR, in cui il rapporto tra il correttore di CFTR e il potenziatore di CFTR è da circa 10:1 a circa 1:10; le particelle hanno una dimensione media di particelle da circa 15 micron o superiore; le particelle hanno una Tg da circa 80 °C a circa 180 °C; le particelle sono sostanzialmente amorfe; e la pluralità di particelle è sostanzialmente priva di un polimero.

Secondo un altro aspetto, la presente invenzione si riferisce a una dispersione essiccata mediante nebulizzazione generata fornendo una miscela che è sostanzialmente costituita da una pluralità di agenti terapeutici e un solvente; e forzando la miscela attraverso un ugello in condizioni di essiccazione mediante nebulizzazione per generare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione, in cui la miscela è sostanzialmente priva di un polimero.

Secondo un altro aspetto, la presente invenzione si riferisce a un mezzo biologico comprendente il Composto 1 e il Composto 2. Secondo una forma di realizzazione, il mezzo biologico è un mezzo biologico *in vitro*. Secondo una forma di realizzazione, il mezzo biologico è un mezzo biologico *in vivo*.

#### **BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE**

Le seguenti figure sono fornite a titolo di esempio e non sono destinate a limitare l'ambito dell'invenzione rivendicata.

La **Figura 1** è un modello XRPD (X-ray Powder Diffraction. Diffrazione a Raggi X di Polveri) per la dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione sostanzialmente priva di polimero della presente invenzione formulata con un rapporto 1:1, in peso, di Composto 1 e Composto 2.

La **Figura 2** è un grafico di flusso termico come funzione di temperatura generata dall'analisi di calorimetria differenziale a scansione (DSC, Differential Scanning Calorimetry) della dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione sostanzialmente priva di polimero della presente invenzione formulata con un rapporto 1:1, in peso, di Composto 1 e Composto 2, che mostra una temperatura di transizione vetrosa (T<sub>g</sub>) di 124° C.

La **Figura 3** A) rappresenta gli spettri <sup>1</sup>H NMR di stato solido per la dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione sostanzialmente priva di polimero della presente invenzione formulata con un rapporto 1:1, in peso, di Composto 1 e Composto 2, generati dalla polarizzazione incrociata da atomi di fluoro a protoni sul Composto 1, e B) rappresenta graficamente la polarizzazione incrociata tra atomi di fluoro e protoni sul Composto 1 e la diffusione a centrifuga tra i protoni sul Composto 1 e Composto 2.

La **Figura 4** rappresenta una sovrapposizione di spettri <sup>13</sup>C NMR di stato solido (superiori) per la dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione sostanzialmente priva di polimero, e Composto 1 e Composto 2 criomacinati/criosminuzzati formulati con un rapporto 1:1, in peso, e spettri <sup>19</sup>F NMR (inferiori) per la dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione sostanzialmente priva di polimero formulata con un rapporto 1:1, in peso, di Composto 1 e Composto 2.

La **Figura 5** è un'immagine SEM (Scanning Electron Microscope, Microscopio Elettrico a Scansione) della dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione sostanzialmente priva di polimero della presente invenzione formulata con un rapporto 1:1 ratio, in peso, di Composto 1 e Composto 2 a 5000x.

La **Figura 6** è un modello XRPD per la dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione sostanzialmente priva di polimero della presente invenzione formulata con un rapporto 1:3, in peso, di Composto 1 e Composto 2.

La **Figura 7** è un grafico di flusso termico come funzione di temperatura generata mediante analisi di calorimetria differenziale a scansione (DSC) della dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione

sostanzialmente priva di polimero della presente invenzione formulata con un rapporto 1:3, in peso, di Composto 1 e Composto 2, che mostra una Tg di 155 °C.

La **Figura 8** è un'immagine SEM della dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione sostanzialmente priva di polimero della presente invenzione formulata con un rapporto 1:3, in peso, di Composto 1 e Composto 2 a 5000x.

La **Figura 9** rappresenta i risultati di esperimenti di dissoluzione cinetica di Composto 1 in soluzioni di fluido intestinale simulato a stomaco pieno (FedSIF) in presenza di Composto 2 in una coSDD pura sostanzialmente priva di polimero e da sola come misurata in concentrazione rispetto a tempo.

La **Figura 10** rappresenta i risultati di esperimenti di dissoluzione cinetica di Composto 2 in soluzioni FedSIF in presenza di Composto 1 in una coSDD pura sostanzialmente priva di polimero e da sola come misurata in concentrazione rispetto a tempo.

La **Figura 11** rappresenta i dati di dissoluzione di Composto 2 in fluidi simulati a digiuno da soli e in presenza di Composto 1 in una coSDD pura sostanzialmente priva di polimero.

La **Figura 12** confronta le cinetiche di cristallizzazione per il Composto 1 a 80 °C e al 75% di umidità relativa quando in una compressa priva di Composto 2 (cerchi), una dispersione essiccata mediante nebulizzazione (quadrati), e una compressa comprendente Composto 2 (triangoli).

La **Figura 13** confronta le cinetiche di cristallizzazione per il Composto 1 a 70 °C e al 75% di umidità relativa quando in una compressa priva di Composto 2 (cerchi), una dispersione essiccata mediante nebulizzazione (quadrati), e una compressa comprendente Composto 2 (triangoli).

La **Figura 14** rappresenta uno spettro  $^1\text{H}$  NMR di stato solido di una compressa comprendente una miscela di una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 1 e una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 2 a 70 °C e al 75% di umidità relativa. Lo spettro superiore è lo spettro  $^1\text{H}$  NMR di riferimento che identifica i componenti di compressa e lo spettro inferiore è generato mediante la polarizzazione incrociata dall'atomo di fluoro in protoni sul Composto 1 e diffusione a centrifuga tra protoni sul Composto 1 e Composto 2 portando alla crescita del picco di Composto 2.

## **DESCRIZIONE DETTAGLIATA**

La presente invenzione fornisce formulazioni e composizioni farmaceutiche che sono utili per trattare la fibrosi cistica.

### **I. DEFINIZIONI**

Come usato nella presente, "CFTR" sta per regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica.

Come usate nella presente, "mutazioni" si possono riferire a mutazioni nel gene CFTR o nella proteina CFTR.

Una "mutazione di CFTR" si riferisce a una mutazione nel gene CFTR, e una "mutazione di CFTR" si riferisce a una mutazione nella proteina CFTR. Un difetto o mutazione genetica, o un cambiamento nei nucleotidi in un gene in generale porta a una mutazione nella proteina CFTR tradotta da quel gene.

Come usata nella presente, una "mutazione  $\Delta F508$ " o "mutazione F508-del" è una mutazione specifica all'interno della proteina CFTR. La mutazione è una delezione dei tre nucleotidi che comprendono il codone per l'amminoacido fenilalanina alla posizione 508, che porta alla proteina CFTR che è priva di questo residuo di fenilalanina.

Il termine "mutazione gating CFTR" come usato nella presente indica una mutazione di CFTR che porta alla produzione di una proteina CFTR per cui il difetto predominante è una probabilità aperta di basso canale rispetto al normale CFTR (Van Goor, F., Hadida S. e Grootenhuis P., "Pharmacological Rescue of Mutant CFTR function for the Treatment of Cystic Fibrosis", Top. Med. Chem. 3: 91-120 (2008)). Le mutazioni gating includono, ma non si limitano a, G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, e G1349D.

Come usato nella presente, un paziente che è "omozigote" per una particolare mutazione, per esempio,  $\Delta F508$ , ha la stessa mutazione su ciascun allele.

Come usato nella presente, un paziente che è "eterozigote" per una particolare mutazione, per esempio,  $\Delta F508$ , ha questa mutazione su un allele, e una mutazione diversa sull'altro allele.

Come usato nella presente, il termine "correttore di CFTR" si riferisce a un composto che aumenta la quantità di proteina CFTR funzionale sulla superficie cellulare, portando a un trasporto di ioni migliorato.

Come usato nella presente, il termine "potenziatore di CFTR" si riferisce a un composto che aumenta l'attività di canale della proteina CFTR posizionata in corrispondenza della superficie cellulare, portando a un trasporto di ioni migliorato.

Come usato nella presente, il termine "indurre", come in indurre l'attività di CFTR, si riferisce all'aumento dell'attività di CFTR, mediante il correttore, il potenziatore, o altro meccanismo.

Come usati nella presente, i termini "ingrediente farmaceutico attivo", "API", e "agente terapeutico" sono usati in modo intercambiabile per riferirsi a un composto biologicamente attivo.

Un "paziente", "soggetto", o "individuo" sono usati in modo intercambiabile e si riferiscono a un animale umano o non umano. Il termine include i mammiferi come gli uomini.

Come usato nella presente, il termine "sistema di solvente" si riferisce a un sistema comprendente un solvente organico in grado di dissolvere il Composto 1 e il Composto 2.

Come usato nella presente, il termine "mezzo biologico" si riferisce a un fluido gastrointestinale reale o simulato.

Un fluido gastrointestinale simulato è un fluido gastrointestinale *in vitro* come, ad esempio, il fluido intestinale simulato a stomaco pieno (FedSIF). Un fluido gastrointestinale reale è un fluido gastrointestinale *in vivo* come quello che esiste all'interno di un paziente.

I termini "dose efficace" o "quantità efficace" sono usati in modo intercambiabile nella presente e si riferiscono a quella quantità che produce l'effetto desiderato per cui essa è somministrata (per esempio, miglioramento di FC o di un sintomo di FC o riduzione della gravità di FC o di un sintomo di FC). La quantità esatta dipenderà dallo scopo del trattamento, e sarà valutabile da un tecnico del ramo usando tecniche note (si veda, per esempio, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

Come usati nella presente, i termini "trattamento", "trattare", e simili si riferiscono generalmente al miglioramento di FC o dei suoi sintomi o alla riduzione della gravità di FC o dei suoi sintomi in un soggetto.

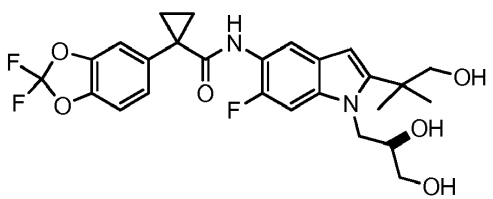
"Trattamento", come usato nella presente, include, ma non si limita a, quanto segue: crescita maggiore del soggetto, aumento di peso maggiore, riduzione di muco nei polmoni, funzione epatica e/o pancreatico migliorata, casi ridotti di infezioni toraciche, e/o casi ridotti di tosse o respiro corto. I miglioramenti o le riduzioni della

gravità di una qualsiasi di queste condizioni possono essere prontamente valutati secondo metodi standard e tecniche note nell'arte.

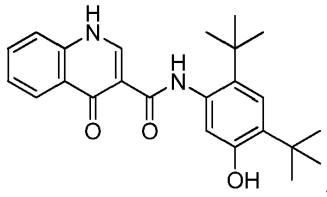
Come usato nella presente, il termine "in combinazione con", quando riferito a due o più composti o agenti, indica che l'ordine di somministrazione include i composti o agenti che sono somministrati prima di, contemporaneamente a, o successivamente l'uno all'altro al paziente.

I termini "circa" e "approssimativamente", quando usati in relazione a dosi, quantità, o percentuale in peso di ingredienti di una composizione o una forma di dosaggio, indicano una dose, quantità, o percentuale in peso che è nota a un tecnico del ramo per fornire un effetto farmacologico equivalente a quello ottenuto dalla dose, quantità, o percentuale in peso specifici. In particolare, il termine "circa" o "approssimativamente" indica un errore accettabile per un particolare valore come determinato da un tecnico del ramo, che dipende in parte da come il valore è misurato o determinato. In certe forme di realizzazione, il termine "circa" o "approssimativamente" indica all'interno di 1, 2, 3, o 4 deviazioni standard. In certe forme di realizzazione, il termine "circa" o "approssimativamente" indica all'interno del 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, o 0,05% di un dato valore o intervallo.

Come usati nella presente, "Composto 1" e "Cmpd 1" sono usati in modo intercambiabile per riferirsi al composto *(R)*-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide. Questo composto ha la struttura:



Come usati nella presente, "Composto 2" e "Cmpd 2" sono usati in modo intercambiabile per riferirsi al composto N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide. Questo composto ha la struttura:



Come usati nella presente, i termini "sostanzialmente priva" e "pura" sono usati in modo intercambiabile per riferirsi a una miscela o materiale che ha una concentrazione inferiore a circa l'1% in peso (per esempio, inferiore a circa lo 0,5 % in peso, inferiore a circa lo 0,1% in peso, inferiore a circa 1000 ppm, o inferiore a circa 500 ppm) di un altro dopante, composto, impurità, o materiale (per esempio, polimero). Un dopante, composto, impurità, o materiale (per esempio, polimero) è assente da una miscela o materiale quando quella miscela o materiale è sostanzialmente privo del composto, impurità o materiale (per esempio, polimero). Ad esempio, una miscela o dispersione che è sostanzialmente priva di un polimero ha una concentrazione inferiore a circa l'1% in peso (per esempio, inferiore a circa lo 0,5% in peso, inferiore a circa lo 0,1% in peso, inferiore a circa 1000 ppm, o inferiore a circa 500 ppm) di polimero.

Come usata nella presente, "temperatura di transizione vetrosa" o "Tg" si riferisce alla temperatura al di sotto della quale le proprietà fisiche di materiali amorfi variano in un modo simile a quelle di una fase solida (stato vetroso), e al di sopra della quale i materiali amorfi si comportano come liquidi (stato gommoso).

Come usato nella presente, il termine "amorfo" si riferisce a un materiale solido che non ha alcun ordine di intervallo lungo nella posizione delle sue molecole. I solidi amorfi sono generalmente liquidi super raffreddati in cui le molecole sono disposte in un modo casuale in modo che non vi sia alcuna disposizione ben definita, per esempio, un impacchettamento molecolare, e nessun ordine di intervallo lungo. I solidi amorfi sono generalmente isotropici, ossia che mostrano proprietà simili in tutte le direzioni e non hanno punti di fusione definiti. Ad esempio, un materiale amorfo è un materiale solido che non ha alcun picco cristallino caratteristico distinto nel suo modello di diffrazione di potenza di raggi X (XRPD) (ossia che non è cristallino come determinato mediante XRPD). Invece, uno o più picchi ampi (per esempio, alo) appaiono nel suo modello XRPD. Picchi ampi sono caratteristici di un solido amorfo. Si veda, US 2004/0006237 per un confronto di XRPD di un materiale amorfo e materiale cristallino.

Come usato nella presente, il termine "sostanzialmente amorfo" si riferisce a un materiale solido avente poco o nessun ordine di intervallo lungo nella posizione delle sue molecole. Ad esempio, i materiali sostanzialmente amorfi hanno meno di circa il 15% di cristallinità (per esempio, meno di circa il 10% di cristallinità o meno di circa il 5% di cristallinità). Si noti anche che il termine 'sostanzialmente amorfo' include il descrittore, 'amorfo', che si riferisce ai materiali che non hanno alcuna cristallinità (0%).

Come usato nella presente, il termine "dispersione" si riferisce a un sistema di dispersione in cui una sostanza, la fase dispersa, è distribuita, in unità distinte, in tutta una seconda sostanza (la fase continua o veicolo). La dimensione della fase dispersa può variare considerevolmente (per esempio particelle colloidali di dimensione nanometrica, a molteplici micron di dimensione). In generale, le fasi disperse possono essere solidi, liquidi, o gas. Nel caso di una dispersione solida, le fasi disperse e continue sono entrambe solidi. Nelle applicazioni farmaceutiche, una dispersione solida può includere un farmaco cristallino (fase dispersa) in un polimero amorfo (fase continua); o in alternativa, un farmaco amorfo (fase dispersa) in un polimero amorfo (fase continua). Secondo alcune forme di realizzazione, una dispersione solida include il polimero che costituisce la fase dispersa, e il farmaco costituisce la fase continua. Oppure, una dispersione solida include il farmaco che costituisce la fase dispersa, e il polimero che costituisce la fase continua.

Come usato nella presente, un "eccipiente" è un ingrediente inattivo in una composizione farmaceutica. Esempi di eccipienti includono riempitivi o diluenti, agenti umettanti (per esempio, tensioattivi), leganti, agenti scorrevoli, lubrificanti, disgreganti, o simili.

Come usato nella presente, un "disgregante" è un eccipiente che idrata una composizione farmaceutica e contribuisce alla dispersione di compressa. Esempi di disgreganti includono croscarmellosio sodico e/o amido di sodio glicolato.

Come usato nella presente, un "diluente" o "riempitivo" è un eccipiente che aggiunge voluminosità a una composizione farmaceutica. Esempi di riempitivi includono lattosio, sorbitolo, cellulose, fosfati di calcio, amidi, zuccheri (per esempio, mannitolo, saccarosio, o simili) o qualsiasi combinazione degli stessi.

Come usato nella presente, un "lubrificante" è un eccipiente che è aggiunto alle composizioni farmaceutiche che

sono pressate in compresse. Il lubrificante contribuisce alla compattazione dei granuli in compresse e all'espulsione di una compressa di una composizione farmaceutica da una pressa di stampo. Un esempio di un lubrificante include lo stearato di magnesio.

Come usato nella presente, un "agente umettante" o un "tensioattivo" è un eccipiente che fornisce alle composizioni farmaceutiche una solubilità e/o bagnabilità migliorate. Esempi di agenti umettanti includono sodio lauril solfato (SLS), sodio stearyl fumarato (SSF), poliossietilene 20 sorbitano mono-oleato (per esempio, Tween™), o qualsiasi combinazione degli stessi.

Come usato nella presente, un "legante" è un eccipiente che fornisce a una composizione farmaceutica una coesione o resistenza alla trazione migliorate (per esempio, durezza). Esempi di leganti includono fosfato di calcio dibasico, saccarosio, amido di mais (granoturco), cellulosa microcristallina, e cellulosa modificata (per esempio, idrossimetil cellulose).

Come usato nella presente, un "agente scorrevole" è un eccipiente che fornisce alle composizioni farmaceutiche proprietà di flusso migliorate. Esempi di agenti scorrevoli includono silice colloidale e/o talco.

## **II. DISPERSIONE ESSICCATA MEDIANTE NEBULIZZAZIONE SOSTANZIALMENTE PRIVA DI POLIMERO**

### **A. Dispersioni essiccata mediante nebulizzazione**

La presente invenzione fornisce una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente una pluralità di agenti terapeutici, in cui la dispersione è sostanzialmente priva di un polimero.

Secondo alcune forme di realizzazione, la pluralità di agenti terapeutici è costituita da un primo agente terapeutico e da un secondo agente terapeutico.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (*R*)-1-(2,2-difluorobenzod[1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

E, secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione ha una temperatura di transizione vetrosa (T<sub>g</sub>) da circa 80 °C a circa 180 °C.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 100 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 30 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 15 micron.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è sostanzialmente amorfa.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce una dispersione essiccata mediante nebulizzazione costituita da una pluralità di agenti terapeutici.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è costituita da due agenti terapeutici, un primo agente terapeutico e un secondo agente terapeutico.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-

il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

E, secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione ha una temperatura di transizione vetrosa (Tg) da circa 80 °C a circa 180 °C.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 100 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 30 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 15 micron.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente una particella, in cui la particella comprende una pluralità di agenti terapeutici, e la particella è sostanzialmente priva di un polimero.

Secondo alcune forme di realizzazione, la particella è sostanzialmente costituita da un primo agente e da un secondo agente.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3 -carbossamide.

E, secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3 -carbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione ha una temperatura di transizione vetrosa (T<sub>g</sub>) da circa 80 °C a circa 180 °C.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 100 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 30 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 15 micron.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è sostanzialmente amorfa.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente a dispersione

essiccata mediante nebulizzazione, in cui la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una prima particella sostanzialmente costituita da un primo agente amorfo e una seconda particella sostanzialmente costituita da un secondo agente amorfo.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3 -carbossamide.

E, secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3 -carbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il rapporto tra la prima particella e la seconda particella è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra la prima particella e la seconda particella è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra la prima particella e la seconda particella è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra la prima particella e la seconda particella è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra la prima particella e la seconda particella è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 100 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la prima particella, la seconda particella, o entrambe le particelle hanno una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 30 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la prima particella, la seconda particella, o entrambe le particelle hanno una dimensione media di particelle di circa 15 micron.

## **B. Metodi per preparare una dispersione essiccata mediante nebulizzazione sostanzialmente priva di polimero**

Partendo dal Composto 1 o dal Composto 2, la forma amorfa di Composto 1 o Composto 2 può essere preparata

mediante metodi di essiccazione mediante nebulizzazione. L'essiccazione mediante nebulizzazione è un processo che converte un prodotto liquido in una forma di particolato essiccato. Facoltativamente, un processo di essiccazione secondario come l'essiccazione su letto fluidizzato o l'essiccazione sotto vuoto può essere usato per ridurre i solventi residui a livelli farmaceuticamente accettabili. Tipicamente, l'essiccazione mediante nebulizzazione prevede mettere in contatto una sospensione o soluzione di liquido altamente dispersa, e un volume sufficiente di aria calda per produrre l'evaporazione e l'essiccazione delle gocce di liquido. La preparazione da essiccare mediante nebulizzazione può essere qualsiasi soluzione, sospensione grezza, impasto semiliquido, dispersione colloidale, o pasta che può essere atomizzata usando l'apparecchio di essiccazione mediante nebulizzazione selezionato. In una procedura, la preparazione è nebulizzata in una corrente di gas filtrato caldo che fa evaporare il solvente e trasporta il prodotto essiccato verso un collettore (per esempio un ciclone). Il gas consumato è poi esausto con il solvente, o in alternativa l'aria consumata è inviata verso un condensatore per catturare e potenzialmente riciclare il solvente. Possono essere usati tipi di apparecchio disponibili in commercio per eseguire l'essiccazione mediante nebulizzazione. Ad esempio, essiccatori mediante nebulizzazione commerciali sono prodotti da Buchi Ltd. e Niro (per esempio, la linea PSD di essiccatori di nebulizzazione prodotti da Niro) (si vedano US 2004/0105820; US 2003/0144257).

Tecniche e metodi per l'essiccazione mediante nebulizzazione si possono trovare in Perry's Chemical Engineering Handbook, 6a Edizione, R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds.), McGraw-Hill book co. (1984); e Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954). Tutti e tre i riferimenti sono incorporati nella presente nella loro interezza come riferimento.

La rimozione del solvente può richiedere una fase di essiccazione successiva, ad esempio essiccazione a vassoi, essiccazione su letto fluido (per esempio, da circa temperatura ambiente a circa 100 °C), essiccazione sotto vuoto, essiccazione a microonde, essiccazione a tamburo rotante o essiccazione sotto vuoto biconica (per esempio, da circa temperatura ambiente a circa 200 °C).

Secondo una forma di realizzazione, la dispersione solida è essiccata su letto fluido.

In un processo, il solvente include un solvente volatile, ad esempio un solvente avente un punto di ebollizione

inferiore a circa 100 °C. Secondo alcune forme di realizzazione, il solvente include una miscela di solventi, ad esempio una miscela di solventi volatili o una miscela di solventi volatili e non volatili. Quando sono usate miscele di solventi, la miscela può includere uno o più solventi non volatili, ad esempio, dove il solvente non volatile è presente nella miscela a meno di circa il 15%, per esempio, meno di circa il 12%, meno di circa il 10%, meno di circa l'8%, meno di circa il 5%, meno di circa il 3%, o meno di circa il 2%.

In alcuni processi, i solventi sono quei solventi dove il Composto 1 e il Composto 2 hanno solubilità di almeno circa 10 mg/ml, (per esempio, almeno circa 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 superiori). In altri processi, i solventi includono quei solventi dove il Composto 1 ha una solubilità di almeno circa 20 mg/ml.

Solventi esemplificativi che possono essere testati includono acetone, cicloesano, diclorometano, N,N-dimetilacetamide (DMA), N,N-dimetilformamide (DMF), 1,3-dimetil-2-imidazolidinone (DMI), dimetil solfossido (DMSO), diossano, etil acetato, etil etere, acido acetico glaciale (HAc), metil etil chetone (MEK), N-metil-2-pirrolidinone (NMP), metil terz-butil etere (MTBE), tetraidrofurano (THF), pentano, acetonitrile, metanolo, etanolo, alcol isopropilico, isopropil acetato, DCM, e toluene. Cosolventi esemplificativi includono acetone/DMSO, acetone/DMF, acetone/acqua, MEK/acqua, THF/acqua, diossano/acqua. In un sistema a due solventi, i solventi possono essere presenti da circa lo 0,1% a circa il 99,9%. Secondo alcune forme di realizzazione preferite, l'acqua è un co-solvente con acetone dove l'acqua è presente da circa lo 0,1% a circa il 15%, ad esempio da circa il 9% a circa l'11%, per esempio, circa il 10%. Secondo alcune forme di realizzazione preferite, l'acqua è un co-solvente con MEK dove l'acqua è presente da circa lo 0,1% a circa il 15%, ad esempio da circa il 9% a circa l'11%, per esempio, circa il 10%. Secondo alcune forme di realizzazione il sistema di solventi include tre solventi. Nei casi in cui il Composto 1 amorfo è un componente di una dispersione amorfa solida, i solventi preferiti dissolvono sia il Composto 1 sia il polimero. Solventi solubili includono quelli descritti sopra, ad esempio, MEK, DCM, acqua, metanolo, IPA, e miscele degli stessi.

La dimensione delle particelle e l'intervallo di temperature di essiccazione possono essere modificati per preparare una dispersione solida ottimale. Come sarà compreso dai tecnici del ramo, una piccola dimensione di

particelle porta a una rimozione di solvente migliorata. Le Richiedenti hanno scoperto, tuttavia, che particelle più piccole possono portare a particelle morbide che, in alcune circostanze, non forniscono dispersioni solide ottimali per il processamento a valle come la formazione di compresse. A temperature più alte, si può verificare la cristallizzazione o la degradazione chimica del Composto 1 o del Composto 2. A temperature più basse, una quantità sufficiente del solvente può non essere rimossa. I metodi nella presente forniscono una dimensione di particelle ottimale e una temperatura di essiccazione ottimale.

Una dispersione essiccata mediante nebulizzazione sostanzialmente priva di polimero della presente forma di realizzazione può includere facoltativamente un tensioattivo. Un tensioattivo o miscela di tensioattivi generalmente diminuisce la tensione interfacciale tra la dispersione solida e un mezzo acquoso. Un tensioattivo o miscela di tensioattivi appropriati possono anche migliorare la solubilità acquosa e la biodisponibilità di Composto 1 o Composto 2 da una dispersione solida. I tensioattivi per l'uso in relazione con la presente invenzione includono, ma non si limitano a, esteri di acidi grassi di sorbitano (per esempio, Spans®), esteri di acidi grassi di sorbitano polioossietilene (per esempio, Tweens®), laurilsolfato di sodio (SLS), sodio dodecilbenzene solfonato (SDBS) diottil sodio sulfosuccinato (Docusate), sale di sodio di acido diossicolico (DOSS), Monostearato di sorbitano, Tristearato di sorbitano, bromuro di cetil-trimetilammonio (HTAB), N-lauroilsarcosina di sodio, Oleato di sodio, Miristato di sodio, Stearato di sodio, Palmitato di sodio, Gelucire 44/14, acido etilendiamminotetraacetico (EDTA), Vitamin E d-alfa tocoferil polietilenglicole 1000 succinato (TPGS), Lecitina, MW 677-692, Monoidrato monosodico di acido glutamico, Labrasol, gliceridi caprilici/caprici PEG 8, Transcutol, dietilenglicole monoetil etere, Solutol HS-15, polietilenglicole/idrossistearato, Acido taurocolico, Pluronic F68, Pluronic F108, e Pluronic F127 (o qualsiasi altro copolimero di polioossietilene-polioossipropilene (Pluronics®) o gliceridi poliglicolizzati saturi (Gelucirs®)). Esempi specifici di tali tensioattivi che possono essere usati in relazione con questa invenzione includono, ma non si limitano a, Span 65, Span 25, Tween 20, Capryol 90, Pluronic F108, laurilsolfato di sodio (SLS), Vitamina E TPGS, pluronici e copolimeri. L'SLS è generalmente preferito.

La quantità di tensioattivo (per esempio, SLS) rispetto al peso totale della dispersione solida può essere tra lo

0,1- 15%. Preferibilmente, essa è da circa lo 0,5% a circa il 10%, più preferibilmente da circa lo 0,5 a circa il 5%, per esempio, da circa lo 0,5 al 4%, da circa lo 0,5 al 3%, da circa lo 0,5 al 2%, da circa lo 0,5 all'1%, o circa lo 0,5%.

In certe forme di realizzazione, la quantità del tensioattivo rispetto al peso totale della dispersione solida è almeno circa lo 0,1%, preferibilmente almeno circa lo 0,5%. In queste forme di realizzazione, il tensioattivo è presente in una quantità di non più di circa il 15%, e preferibilmente non più di circa il 12%, circa 11%, circa 10%, circa 9%, circa 8%, circa 7%, circa 6%, circa 5%, circa 4%, circa 3%, circa 2% o circa 1%. È preferita una forma di realizzazione in cui il tensioattivo è in una quantità di circa lo 0,5% in peso.

Tensioattivi candidati (o altri componenti) possono essere testati in termini di idoneità per l'uso nell'invenzione in un modo simile a quello descritto per testare i polimeri.

Un aspetto della presente invenzione fornisce a metodo per generare una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente (i) fornire una miscela di una pluralità di agenti terapeutici e un solvente, in cui la miscela è sostanzialmente priva di polimero; e (ii) forzare la miscela attraverso un ugello in condizioni di essiccazione mediante nebulizzazione per generare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione.

Secondo alcune forme di attuazione, la pluralità di agenti terapeutici è costituita da un primo agente e da un secondo agente.

Secondo alcune forme di attuazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di attuazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide.

Secondo alcune forme di attuazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il secondo

agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3 -carbossamide.

Secondo alcune forme di attuazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Alcune forme di attuazione comprendono inoltre filtrare la miscela prima che essa venga forzata attraverso l'ugello. Tale filtrazione può essere eseguita usando qualsiasi mezzo a filtro idoneo avente una dimensione di pori idonea (per esempio, 20 µm o inferiore).

Alcune forme di attuazione comprendono inoltre applicare calore alla miscela quando entra nell'ugello. Questo riscaldamento può essere eseguito usando qualsiasi elemento di riscaldamento idoneo.

Secondo alcune forme di attuazione, l'ugello comprende un'entrata e un'uscita, e l'entrata è riscaldata fino a una temperatura che è inferiore al punto di ebollizione del solvente. Ad esempio, l'entrata è riscaldata a una temperatura da circa 90 °C a circa 150 °C.

Secondo alcune forme di attuazione, la miscela è forzata attraverso l'ugello mediante un gas pressurizzato. Esempi di gas pressurizzati idonei includono quei gas pressurizzati che sono inerti al primo agente, al secondo agente, e al solvente. In un esempio, il gas pressurizzato comprende azoto elementare.

Secondo alcune forme di attuazione, il gas pressurizzato ha una pressione positiva da circa 90 psi a circa 150 psi.

Alcune forme di attuazione comprendono inoltre essiccare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Ad esempio, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a pressione ridotta. In altri esempi, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a una temperatura da circa 50 °C a circa 100 °C.

Secondo alcune forme di attuazione, il solvente comprende un solvente organico polare. Esempi di solventi organici polari includono metiletil chetone, THF, DCM, metanolo, o IPA, o qualsiasi combinazione degli stessi, come, ad esempio DCM/metanolo. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. Ad esempio, il solvente può essere metiletil chetone/acqua, THF/acqua, o metiletil chetone/acqua/IPA. Ad esempio, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è da circa 70:30 a circa 95:5 in volume. In altri casi, il rapporto tra il solvente

organico polare e l'acqua è circa 90:10 in volume.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce a metodo per generare una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente: (i) fornire una miscela costituita da un solvente e una pluralità di agenti terapeutici; e (ii) forzare la miscela fuori da un ugello in condizioni di essiccazione mediante nebulizzazione per generare una dispersione essiccata mediante nebulizzazione.

Secondo alcune forme di attuazione, la pluralità di agenti terapeutici è costituita da un primo agente e da un secondo agente.

Secondo alcune forme di attuazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di attuazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide.

Secondo alcune forme di attuazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Secondo alcune forme di attuazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Alcune forme di attuazione comprendono inoltre filtrare la miscela prima che essa venga forzata attraverso l'ugello. Tale filtrazione può essere eseguita usando qualsiasi mezzo a filtro idoneo avente una dimensione di pori idonea (per esempio, 20 µm o inferiore).

Alcune forme di attuazione comprendono inoltre applicare calore alla miscela quando entra nell'ugello. Questo

riscaldamento può essere eseguito usando qualsiasi elemento di riscaldamento idoneo.

Secondo alcune forme di attuazione, l'ugello comprende un'entrata e un'uscita, e l'entrata è riscaldata a una temperatura che è inferiore al punto di ebollizione del solvente. Ad esempio, l'entrata è riscaldata a una temperatura da circa 90 °C a circa 150 °C.

Secondo alcune forme di attuazione, la miscela è forzata attraverso l'ugello mediante un gas pressurizzato. Esempi di gas pressurizzati idonei includono quei gas pressurizzati che sono inerti al primo agente, al secondo agente, e al solvente. In un esempio, il gas pressurizzato comprende azoto elementare.

Secondo alcune forme di attuazione, il gas pressurizzato ha una pressione positiva da circa 90 psi a circa 150 psi. Alcune forme di attuazione comprendono inoltre essiccare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Ad esempio, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a pressione ridotta. In altri esempi, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a una temperatura da circa 50 °C a circa 100 °C.

Secondo alcune forme di attuazione, il solvente comprende un solvente organico polare. Esempi di solventi organici polari includono metiletil chetone, THF, DCM, metanolo, o IPA, o qualsiasi combinazione degli stessi. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. Ad esempio, il solvente può essere metiletil chetone/acqua, THF/acqua, o metiletil chetone/acqua/IPA. Ad esempio, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è da circa 70:30 a circa 95:5 in volume. In altri casi, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è circa 90:10 in volume.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce a metodo per generare una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente (i) nebulizzare una miscela attraverso un ugello, in cui la miscela comprende una pluralità di agenti terapeutici e un solvente; e (ii) forzare la miscela attraverso un ugello in condizioni di essiccazione mediante nebulizzazione per generare una particella che comprende la pluralità di agenti terapeutici.

Secondo alcune forme di attuazione, la pluralità di agenti terapeutici comprende un primo agente e un secondo agente. In altre forme di attuazione, la pluralità di agenti terapeutici è costituita da un primo agente e da un secondo agente.

Secondo alcune forme di attuazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di attuazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzod[1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide.

Secondo alcune forme di attuazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Secondo alcune forme di attuazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzod[1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Alcune forme di attuazione comprendono inoltre filtrare la miscela prima che essa venga forzata attraverso l'ugello. Tale filtrazione può essere eseguita usando qualsiasi mezzo a filtro idoneo avente una dimensione di pori idonea (per esempio, 20 µm o inferiore).

Alcune forme di attuazione comprendono inoltre applicare calore alla miscela quando entra nell'ugello. Questo riscaldamento può essere eseguito usando qualsiasi elemento di riscaldamento idoneo.

Secondo alcune forme di attuazione, l'ugello comprende un'entrata e un'uscita, e l'entrata è riscaldata a una temperatura che è inferiore al punto di ebollizione del solvente. Ad esempio, l'entrata è riscaldata a una temperatura da circa 90 °C a circa 150 °C.

Secondo alcune forme di attuazione, la miscela è forzata attraverso l'ugello mediante un gas pressurizzato. Esempi di gas pressurizzati idonei includono quei gas pressurizzati che sono inerti al primo agente, al secondo agente, e al solvente. In un esempio, il gas pressurizzato comprende azoto elementare.

Secondo alcune forme di attuazione, il gas pressurizzato ha una pressione positiva da circa 90 psi a circa 150 psi. Alcune forme di attuazione comprendono inoltre essiccare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Ad esempio, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a pressione ridotta. In altri esempi, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a una temperatura da circa 50 °C a circa 100 °C.

Secondo alcune forme di attuazione, il solvente comprende un solvente organico polare. Esempi di solventi organici polari includono metiletil chetone, THF, DCM, metanolo, o IPA, o qualsiasi combinazione degli stessi, come ad esempio DCM/metanolo. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. Ad esempio, il solvente può essere metiletil chetone/acqua, THF/acqua, o metiletil chetone/acqua/IPA. Ad esempio, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è da circa 70:30 a circa 95:5 in volume. In altri casi, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è circa 90:10 in volume.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce a dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente una pluralità di agenti terapeutici, in cui la dispersione è sostanzialmente priva di un polimero, e in cui la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è generata (i) fornendo una miscela che è sostanzialmente costituita dalla pluralità di agenti terapeutici e un solvente; e (ii) forzando la miscela attraverso un ugello in condizioni di essiccazione mediante nebulizzazione per generare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione.

Secondo alcune forme di realizzazione, la pluralità di agenti terapeutici comprende un primo agente e un secondo agente. Secondo alcune forme di realizzazione, la pluralità di agenti terapeutici è costituita da un primo agente e da un secondo agente.

Secondo alcune forme di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è

(R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbrossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3 -carbrossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbrossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3 -carbrossamide.

Alcune forme di realizzazione comprendono inoltre filtrare la miscela prima che essa venga forzata attraverso l'ugello. Tale filtrazione può essere eseguita usando qualsiasi mezzo a filtro idoneo avente una dimensione di pori idonea (per esempio, 20 µm o inferiore).

Alcune forme di realizzazione comprendono inoltre applicare calore alla miscela quando entra nell'ugello. Questo riscaldamento può essere eseguito usando qualsiasi elemento di riscaldamento idoneo.

Secondo alcune forme di realizzazione, l'ugello comprende un'entrata e un'uscita, e l'entrata è riscaldata a una temperatura che è inferiore al punto di ebollizione del solvente. Ad esempio, l'entrata è riscaldata a una temperatura da circa 90 °C a circa 150 °C.

Secondo alcune forme di realizzazione, la miscela è forzata attraverso l'ugello mediante un gas pressurizzato. Esempi di gas pressurizzati idonei includono quei gas pressurizzati che sono inerti al primo agente, al secondo agente, e al solvente. In un esempio, il gas pressurizzato comprende azoto elementare.

Secondo alcune forme di realizzazione, il gas pressurizzato ha una pressione positiva da circa 90 psi a circa 150 psi.

Alcune forme di realizzazione comprendono inoltre essiccare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Ad esempio, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a pressione ridotta. In altri esempi, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a una temperatura da circa 50 °C a circa 100 °C.

Secondo alcune forme di attuazione, il solvente comprende un solvente organico polare. Esempi di solventi

organici polari includono metiletil chetone, THF, DCM, metanolo, o IPA, o qualsiasi combinazione degli stessi, come ad esempio, DCM/metanolo. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. Ad esempio, il solvente può essere metiletil chetone/acqua, THF/acqua, o metiletil chetone/acqua/IPA. Ad esempio, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è da circa 70:30 a circa 95:5 in volume. In altri casi, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è circa 90:10 in volume.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce una dispersione essiccata mediante nebulizzazione costituita da una pluralità di agenti terapeutici, in cui la dispersione è generata (i) fornendo una miscela che è costituita da una pluralità di agenti terapeutici e un solvente; e (ii) forzando la miscela attraverso un ugello in condizioni di essiccazione mediante nebulizzazione per generare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione.

Secondo alcune forme di realizzazione, la pluralità di agenti terapeutici è costituita da un primo agente e da un secondo agente.

Secondo alcune forme di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Alcune forme di realizzazione comprendono inoltre filtrare la miscela prima che essa venga forzata attraverso l'ugello. Tale filtrazione può essere eseguita usando qualsiasi mezzo a filtro idoneo avente una dimensione di pori idonea (per esempio, 20  $\mu\text{m}$  o inferiore).

Alcune forme di realizzazione comprendono inoltre applicare calore alla miscela quando entra nell'ugello. Questo riscaldamento può essere eseguito usando qualsiasi elemento di riscaldamento idoneo.

Secondo alcune forme di realizzazione, l'ugello comprende un'entrata e un'uscita, e l'entrata è riscaldata a una temperatura che è inferiore al punto di ebollizione del solvente. Ad esempio, l'entrata è riscaldata a una temperatura da circa 90 °C a circa 150 °C.

Secondo alcune forme di realizzazione, la miscela è forzata attraverso l'ugello mediante un gas pressurizzato. Esempi di gas pressurizzati idonei includono quei gas pressurizzati che sono inerti al primo agente, al secondo agente, e al solvente. In un esempio, il gas pressurizzato comprende azoto elementare.

Secondo alcune forme di realizzazione, il gas pressurizzato ha una pressione positiva da circa 90 psi a circa 150 psi.

Alcune forme di realizzazione comprendono inoltre essiccare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Ad esempio, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a pressione ridotta. In altri esempi, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a una temperatura da circa 50 °C a circa 100 °C.

Secondo alcune forme di attuazione, il solvente comprende un solvente organico polare. Esempi di solventi organici polari includono metiletil chetone, THF, DCM, metanolo, o IPA, o qualsiasi combinazione degli stessi. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. Ad esempio, il solvente può essere metiletil chetone/acqua, THF/acqua, o metiletil chetone/acqua/IPA. Ad esempio, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è da circa 70:30 a circa 95:5 in volume. In altri casi, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è circa 90:10 in volume.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente una particella, in cui la particella comprende una pluralità di agenti terapeutici, e la particella è sostanzialmente priva di un polimero, e in cui la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è generata (i)

nebulizzando una miscela attraverso un ugello, in cui la miscela comprende una pluralità di agenti terapeutici e un solvente; e (ii) forzando la miscela attraverso un ugello in condizioni di essiccazione mediante nebulizzazione per generare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione.

Secondo alcune forme di realizzazione, la pluralità di agenti terapeutici comprende un primo agente e un secondo agente. Secondo alcune forme di realizzazione, la pluralità di agenti terapeutici è costituita da un primo agente e da un secondo agente.

Secondo alcune forme di realizzazione, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente nella miscela è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra il primo agente e il secondo agente è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbrossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è un correttore di CFTR e il secondo agente è un potenziatore di CFTR. Ad esempio, il primo agente è (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbrossamide, e il secondo agente è N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

Alcune forme di realizzazione comprendono inoltre filtrare la miscela prima che essa venga forzata attraverso l'ugello. Tale filtrazione può essere eseguita usando qualsiasi mezzo a filtro idoneo avente una dimensione di pori idonea (per esempio, 20 µm o inferiore).

Alcune forme di realizzazione comprendono inoltre applicare calore alla miscela quando entra nell'ugello. Questo riscaldamento può essere eseguito usando qualsiasi elemento di riscaldamento idoneo.

Secondo alcune forme di realizzazione, l'ugello comprende un'entrata e un'uscita, e l'entrata è riscaldata a una temperatura che è inferiore al punto di ebollizione del solvente. Ad esempio, l'entrata è riscaldata a una temperatura da circa 90 °C a circa 150 °C.

Secondo alcune forme di realizzazione, la miscela è forzata attraverso l'ugello mediante un gas pressurizzato. Esempi di gas pressurizzati idonei includono quei gas pressurizzati che sono inerti al primo agente, al secondo agente, e al solvente. In un esempio, il gas pressurizzato comprende azoto elementare.

Secondo alcune forme di realizzazione, il gas pressurizzato ha una pressione positiva da circa 90 psi a circa 150 psi.

Alcune forme di realizzazione comprendono inoltre essiccare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Ad esempio, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a pressione ridotta. In altri esempi, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a una temperatura da circa 50 °C a circa 100 °C.

Secondo alcune forme di attuazione, il solvente comprende un solvente organico polare. Esempi di solventi organici polari includono metiletil chetone, THF, DCM, metanolo, o IPA, o qualsiasi combinazione degli stessi. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. Ad esempio, il solvente può essere metiletil chetone/acqua, THF/acqua, o metiletil chetone/acqua/IPA. Ad esempio, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è da circa 70:30 a circa 95:5 in volume. In altri casi, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è circa 90:10 in volume.

Secondo alcune forme di attuazione, una composizione comprendente il Composto 1 e il Composto 2 amorfi, sostanzialmente privi di polimero può essere preparata mediante tecniche di essiccazione non a nebulizzazione, come, ad esempio, le tecniche di criomacinazione/criosminuzzamento. La Figura 4 (in alto) divulga una sovrapposizione quasi identica di spettri <sup>13</sup>C tra il Composto 1 e il Composto 2 amorfo sostanzialmente privi di polimero preparato mediante le tecniche di essiccazione mediante nebulizzazione descritte nella presente e tecniche di criomacinazione/criosminuzzamento. Nel presente esempio, un rapporto 1:1 in peso di campione di Composto 1 e Composto 2 è stato criomacinato/criosminuzzato a temperature di azoto liquido per 100 minuti a 15 cicli/minuto. Una composizione comprendente il Composto 1 e il Composto 2 amorfi può anche essere

preparata mediante tecniche di estrusione a fusione calda.

**C. Proprietà benefiche delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione sostanzialmente prive di polimero**

La presente invenzione si riferisce a composizioni in cui proprietà come la stabilità fisica e le velocità di dissoluzione sono migliorate quando un agente terapeutico è in presenza di un altro. Ad esempio, il Composto 1 e il Composto 2 in presenza l'uno dell'altro dimostrano inaspettatamente proprietà migliorate rispetto alle formulazioni individuali. La Figura 9 rappresenta la stabilità di fluido del Composto 1 nel fluido intestinale simulato a stomaco pieno (FedSIF). L'insieme di barre denominate coSDD pura 1:1 è la coSDD pura di Composto 1 e Composto 2 sostanzialmente privi di polimero indicati nella presente invenzione. Lungo l'asse y è la concentrazione di Composto 1 in mg/ml e ciascuna barra lungo l'asse x rappresenta il tempo: 0,5 ore, 1 ora, 3 ore, 5 ore, 29 ore, e 72 ore.

La stabilità di Composto 1 nella coSDD pura di Composto 1 e Composto 2 della presente invenzione per 72 ore è stata confrontata con l'insieme di grafici a barre denominati SDD di Composto 1 (50% di HPMCAS), che è il Composto 1 da solo in una SDD al 50% in peso con il polimero HPMCAS. L'ottenimento di tale stabilità in assenza di un polimero è sorprendente perché un polimero è considerato necessario nella tecnica per ottenere dispersioni essiccate mediante nebulizzazione stabili. Il fatto di ottenere una stabilità maggiore e più costante è veramente inaspettato. Tali dispersioni essiccate mediante nebulizzazione sono vantaggiose per le formulazioni ad alto carico di farmaco perché più farmaco può essere formulato senza il volume aggiuntivo di un polimero.

Gli stessi fenomeni inaspettati esistono per il Composto 2 come si può notare nell'insieme analogo di esperimenti in Figura 10. La Figura 10 rappresenta la stabilità di fluido di Composto 2 nelle composizioni della presente invenzione in FedSIF. L'insieme di barre denominate co SDD 1:1 pura è la coSDD pura di Composto 1 e Composto 2 sostanzialmente privi di polimero a cui si fa riferimento nella presente invenzione.

Come con il Composto 1 in Figura 9, si può notare la stabilità maggiore del Composto 2 nella coSDD pura del Composto 1 e Composto 2 della presente invenzione in 72 ore rispetto all'insieme di grafici a barre denominati SDD di Composto 2 (20% di HPMCAS), che è il Composto 2 da solo in una SDD al 20% in peso con il

polimero HPMCAS.

Oltre a una stabilità fisica maggiore nella soluzione, il Composto 2 nelle composizioni della presente invenzione ha velocità di dissoluzione inaspettatamente aumentate. La Figura 11 rappresenta i risultati degli esperimenti di velocità di dissoluzione per una compressa comprendente la co-dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione del Composto 1 e Composto 2 (cerchi) e una compressa comprendente una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 2 da sola e polimero (triangoli). La co-dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione di Composto 1 e Composto 2 dimostra un aumento significativo delle velocità di dissoluzione per il Composto 2 rispetto a quelle del Composto 2 in assenza di Composto 1. La velocità di dissoluzione maggiore si traduce in aumenti statisticamente significativi in esposizione *in vivo* per il Composto 2. La Tabella 1 mostra i risultati pK di cane per il Composto 2 in una compressa della coSDD pura di Composto 1 e Composto 2 della presente invenzione rispetto a una compressa di Composto 2 da sola.

Tabella 1.

	<b>Confronto relativo (Rapporto)</b>	<b>Proprietà</b>	<b>Rapporto medio geometrico</b>	<b>Inferiore al 90%</b>	<b>Superiore al 90%</b>
Composto 2	coSDD pura/ Compresse individuali	peso C <sub>max</sub> normale	172,93	121,95	245,20
		peso AUC normale	146,73	101,19	212,75

Quando il Composto 2 è in presenza del Composto 1, la concentrazione massima e l'area sotto la curva aumentano rispettivamente del 73% e 47%, rispetto al Composto 2 da solo.

Senza voler essere legati alla teoria, gli inventori sostengono che il Composto 1 in presenza del Composto 2 interagisca inaspettatamente in modo tale che anche quando nei mezzi essi non si comportano come specie completamente individuali. La Figura 1 rappresenta un modello XRPD di una co-dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione 1:1 di Composto 1 e Composto 2 come entità amorfa. La Figura 2 rappresenta una

traccia di calorimetria differenziale a scansione (DSC) di una coSDD pura 1:1 di Composto 1 e Composto 2 che mostra una transizione a una Tg di 124 °C. In modo interessante, la Figura 3 rappresenta spettri NMR di stato solido di una co-dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione 1:1 tra Composto 1 e Composto 2 che mostra le interazioni di diffusione a centrifuga tra protoni sui diversi composti, rispettivamente. La Figura 6 rappresenta un modello XRPD di una coSDD pura 1:3 di Composto 1 e Composto 2 come entità amorfa. La Figura 7 rappresenta una traccia di calorimetria differenziale a scansione (DSC) di una coSDD pura 1:3 di Composto 1 e Composto 2 che mostra una transizione a una Tg di 155 °C.

### **III. DISPERSIONI ESSICcate MEDIANTE NEBULIZZAZIONE COMPREDENTI AGENTI TERAPEUTICI AMORFI**

#### **A. Dispersioni essiccate mediante nebulizzazione**

A differenza delle forme di realizzazione precedentemente descritte che erano sostanzialmente prive di polimero, le dispersioni essiccate mediante nebulizzazione della presente forma di realizzazione possono comprendere un polimero. Partendo dal Composto 1 o Composto 2, la forma amorfa di Composto 1 o Composto 2 può essere preparata mediante i metodi di essiccazione mediante nebulizzazione precedentemente descritti ad eccezione del fatto che può essere presente un polimero.

Anche le dispersioni solide che includono il Composto 1 e il Composto 2 amorfi, e un polimero (o vettore di stato solido) sono incluse nella presente. Ad esempio, il Composto 1 e il Composto 2 sono presenti come composti amorfi come un componente di una dispersione amorfa solida. La dispersione amorfa solida include generalmente il Composto 1 e il Composto 2 e un polimero. Polimeri esemplificativi includono polimeri cellulósici come HPMC, HPMCAS, o pirrolidone contenenti polimeri come PVP/VA. Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione amorfa solida include uno o più eccipienti aggiuntivi, come un tensioattivo.

Secondo una forma di realizzazione, un polimero si può dissolvere in mezzi acquosi. La solubilità dei polimeri può essere indipendente dal pH o dipendente dal pH. Quest'ultimo include uno o più polimeri enterici. Il termine "polimero enterico" si riferisce a un polimero che è preferibilmente solubile nell'ambiente meno acido dell'intestino rispetto all'ambiente più acido dello stomaco, ad esempio, un polimero che è insolubile in mezzi

acquosi acidi ma solubile quando il pH è superiore a 5-6. Un polimero appropriato deve essere chimicamente e biologicamente inerte. Al fine di migliorare la stabilità fisica delle dispersioni solide, la temperatura di transizione vetrosa ( $T_g$ ) del polimero deve essere la più alta possibile. Ad esempio, i polimeri hanno una temperatura di transizione vetrosa almeno uguale o superiore rispetto alla temperatura di transizione vetrosa del farmaco (ossia, il Composto 1). Altri polimeri hanno una temperatura di transizione vetrosa che è da circa 10 a circa 15 °C del farmaco (ossia, il Composto 1). Esempi di temperature di transizione vetrosa idonee dei polimeri includono almeno circa 90 °C, almeno circa 95 °C, almeno circa 100 °C, almeno circa 105 °C, almeno circa 110 °C, almeno circa 115 °C, almeno circa 120 °C, almeno circa 125 °C, almeno circa 130 °C, almeno circa 135 °C, almeno circa 140 °C, almeno circa 145 °C, almeno circa 150 °C, almeno circa 155 °C, almeno circa 160 °C, almeno circa 165 °C, almeno circa 170 °C, o almeno circa 175 °C (come misurate in condizioni secche). Senza voler essere legati alla teoria, si ritiene che il meccanismo sottostante sia il fatto che un polimero con una  $T_g$  più alta ha generalmente una mobilità molecolare inferiore a temperatura ambiente, che può essere un fattore cruciale nella stabilizzazione della stabilità fisica della dispersione solida amorfa.

In aggiunta, l'igroscopicità dei polimeri deve essere bassa, per esempio, inferiore a circa il 10%. A scopo di confronto in questa applicazione, l'igroscopicità di un polimero o composizione è caratterizzata a circa il 60% di umidità relativa. Secondo alcune forme di realizzazione preferite, il polimero ha meno di circa il 10% di assorbimento di acqua, ad esempio meno di circa il 9%, meno di circa l'8%, meno di circa il 7%, meno di circa il 6%, meno di circa il 5%, meno di circa il 4%, meno di circa il 3%, o meno di circa il 2% di assorbimento di acqua. L'igroscopicità può anche influenzare la stabilità fisica delle dispersioni solide. Generalmente, l'umidità assorbita nei polimeri può ridurre notevolmente la  $T_g$  dei polimeri nonché le dispersioni solide risultanti, che ridurranno ulteriormente la stabilità fisica delle dispersioni solide come descritto sopra.

Secondo una forma di realizzazione, il polimero è uno o più polimeri solubili in acqua o polimeri parzialmente solubili in acqua. I polimeri solubili in acqua o parzialmente solubili in acqua includono ma non si limitano a, derivati di cellulosa (per esempio, idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), idrossipropilcellulosa (HPC)) o etilcellulosa; polivinilpirrolidoni (PVP); polietilenglicoli (PEG); alcol polivinilici (PVA); acrilati, come il

polimetacrilato (per esempio, Eudragit® E); ciclodestrine (per esempio, la  $\beta$ -ciclodestrina) e copolimeri e derivati degli stessi, incluso ad esempio il PVP-VA (polivinilpirrolidone-vinil acetato).

Secondo alcune forme di realizzazione, il polimero è l'idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), come HPMC E50, HPMC E15, o HPMC E3.

Come discusso nella presente, il polimero può essere un polimero enterico dipendente da pH. Tali polimeri enterici dipendenti da pH includono, ma non si limitano a, derivati di cellulosa (per esempio, ftalato di acetato di cellulosa (CAP)), ftalati di idrossipropilmetilcellulosa (HPMCP), acetato succinato di idrossipropilmetilcellulosa (HPMCAS), carbossimetilcellulosa (CMC) o un sale degli stessi (per esempio, un sale di sodio come (CMC-Na)); trimellitato di acetato di cellulosa (CAT), ftalato di acetato di idrossipropilcellulosa (HPCAP), ftalato di acetato di idrossipropilmetil-cellulosa (HPMCAP), e ftalato di acetato di metilcellulosa (MCAP), o polimetacrilati (per esempio, Eudragit® S). Secondo alcune forme di realizzazione, il polimero è l'idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMCAS). Secondo alcune forme di realizzazione, il polimero è l'idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato grado HG (HPMCAS-HG).

In ancora un'altra forma di realizzazione, il polimero è un co-polimero di polivinilpirrolidone, ad esempio, il copolimero di avinilpirrolidone/vinil acetato (PVP/VA).

Nelle forme di realizzazione in cui il Composto 1 forma una dispersione solida con un polimero, ad esempio con un polimero HPMC, HPMCAS, o PVP/VA, la quantità di polimero rispetto al peso totale della dispersione solida è compresa nell'intervallo da circa lo 0,1% al 99% in peso. Se non diversamente specificato, le percentuali di farmaco, polimero e altri eccipienti come descritti all'interno di una dispersione sono fornite in percentuali in peso. La quantità di polimero è tipicamente almeno circa il 20%, e preferibilmente almeno circa il 30%, ad esempio, almeno circa il 35%, almeno circa il 40%, almeno circa il 45%, o circa il 50% (per esempio, il 49,5%). La quantità è tipicamente circa il 99% o inferiore, e preferibilmente circa l'80% o inferiore, ad esempio circa il 75% o inferiore, circa il 70% o inferiore, circa il 65% o inferiore, circa il 60% o inferiore, o circa il 55% o inferiore. Secondo una forma di realizzazione, il polimero è in una quantità fino a circa il 50% del peso totale della dispersione (e ancora più specificamente, tra circa il 40% e il 50%, ad esempio circa il 49%, circa il 49,5%,

o circa il 50%). HPMCAS è disponibile in un numero di varietà, inclusi AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG, AS-HG. Ciascuno di questi gradi varia con la sostituzione percentuale di acetato e succinato.

Secondo alcune forme di realizzazione, il Composto 1 o il Composto 2, e il polimero sono presenti in quantità all'incirca uguali, ad esempio ciascuno del polimero e del farmaco costituiscono circa la metà del peso percentuale della dispersione. Ad esempio, il polimero è presente in circa il 49,5% e il Composto 1 o il Composto 2 è presente in circa il 50%. In un'altra forma di realizzazione, il Composto 1 o il Composto 2 sono presenti in una quantità superiore alla metà del peso percentuale delle dispersioni. Ad esempio, il polimero è presente in circa il 20% e il Composto 1 o il Composto 2 è presente in circa l'80%.

Secondo alcune forme di realizzazione, il Composto 1 o il Composto 2 e il polimero combinati rappresentano dall'1% al 20% in peso di contenuto solido totale della dispersione non solida prima dell'essiccazione mediante nebulizzazione. Secondo alcune forme di realizzazione, il Composto 1 o il Composto 2 e il polimero combinati rappresentano dal 5% al 15% in peso di contenuto solido totale della dispersione non solida prima dell'essiccazione mediante nebulizzazione. Secondo alcune forme di realizzazione, il Composto 1 o il Composto 2 e il polimero combinati rappresentano circa l'11% in peso di contenuto solido totale della dispersione non solida prima dell'essiccazione mediante nebulizzazione.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione include inoltre altri ingredienti minori, come un tensioattivo (per esempio, SLS). Secondo alcune forme di realizzazione, il tensioattivo è presente in meno di circa il 10% della dispersione, ad esempio meno di circa il 9%, meno di circa l'8%, meno di circa il 7%, meno di circa il 6%, meno di circa il 5%, meno di circa il 4%, meno di circa il 3%, meno di circa il 2%, circa l'1%, o circa lo 0,5%.

Nelle forme di realizzazione che includono un polimero, il polimero deve essere presente in una quantità efficace per stabilizzare la dispersione solida. La stabilizzazione include inibire o prevenire la cristallizzazione del Composto 1 o del Composto 2. Tale stabilizzazione inibisce la conversione del Composto 1 o Composto 2 dalla forma amorfa a cristallina. Ad esempio, il polimero impedisce che almeno una porzione (per esempio, circa il 5%, circa il 10%, circa il 15%, circa il 20%, circa il 25%, circa il 30%, circa il 35%, circa il 40%, circa il 45%,

circa il 50%, circa il 55%, circa il 60%, circa il 65%, circa il 70%, circa il 75%, o superiore) di Composto 1 o Composto 2 si converta da una forma amorfa a una cristallina. La stabilizzazione può essere misurata, ad esempio, misurando la temperatura di transizione vetrosa della dispersione solida, misurando la velocità di rilassamento del materiale amorfo, o misurando la solubilità o biodisponibilità di Composto 1 o Composto 2.

Polimeri idonei per l'uso in combinazione con il Composto 1 o Composto 2, ad esempio per formare una dispersione solida come una dispersione solida amorfa, devono avere una o più delle seguenti proprietà.

La temperatura di transizione vetrosa del polimero deve avere una temperatura non inferiore a circa 10-15 °C inferiore rispetto alla temperatura di transizione vetrosa del Composto 1 o Composto 2. In alcuni casi, la temperatura di transizione vetrosa del polimero è superiore rispetto alla temperatura di transizione vetrosa del Composto 1 o Composto 2, e in generale almeno 50 °C più alta rispetto alla temperatura di conservazione desiderata del prodotto farmaco. Ad esempio, almeno circa 100 °C, almeno circa 105 °C, almeno circa 105 °C, almeno circa 110 °C, almeno circa 120 °C, almeno circa 130 °C, almeno circa 140 °C, almeno circa 150 °C, almeno circa 160 °C, almeno circa 160 °C, o superiore.

Il polimero deve avere una solubilità simile o migliore nei solventi idonei per i processi di essiccazione mediante nebulizzazione rispetto a quella del Composto 1 o Composto 2. Secondo alcune forme di realizzazione, il polimero si dissolverà in uno o più degli stessi solventi o sistemi di solventi del Composto 1 o Composto 2.

Il polimero, quando combinato con il Composto 1 o Composto 2, ad esempio in una dispersione solida o in una sospensione liquida, deve aumentare la solubilità del Composto 1 in mezzi acquosi e fisiologicamente relativi rispetto alla solubilità del Composto 1 o Composto 2 in assenza di polimero o rispetto alla solubilità di Composto 1 o Composto 2 quando combinato con un polimero di riferimento. Ad esempio, il polimero può aumentare la solubilità del Composto 1 o Composto 2 amorfi riducendo la quantità di Composto 1 o Composto 2 amorfi che si converte in Composto 1 o Composto 2 cristallini, da una dispersione amorfa solida o da una sospensione liquida.

Il polimero deve diminuire la velocità di rilassamento della sostanza amorfa.

Il polimero deve aumentare la stabilità fisica e/o chimica del Composto 1 o Composto 2.

Il polimero deve migliorare la capacità di produzione del Composto 1 o Composto 2.

Il polimero deve migliorare una o più delle proprietà di manipolazione, somministrazione o conservazione del Composto 1 o Composto 2.

Il polimero non deve interagire in modo sfavorevole con altri componenti farmaceutici, ad esempio eccipienti.

L'idoneità di un polimero candidato (o di un altro componente) può essere testata usando i metodi di essiccazione mediante nebulizzazione (o altri metodi) descritti nella presente per formare una composizione amorfa. La composizione candidata può essere confrontata in termini di stabilità, resistenza alla formazione di cristalli, o altre proprietà, e confrontata con una preparazione di riferimento, per esempio, una preparazione di Composto 1 o Composto 2 puri amorfi. Ad esempio, una composizione candidata può essere testata per determinare se essa inibisce il tempo di inizio della cristallizzazione mediata da solvente, o la conversione percentuale a un dato tempo in condizioni controllate, di almeno il 50 %, il 75 %, o il 100% nonché la preparazione di riferimento, o una composizione candidata può essere testata per determinare se essa ha una biodisponibilità o solubilità migliorata rispetto al Composto 1 o Composto 2 cristallini.

La dispersione essiccata mediante nebulizzazione della presente forma di realizzazione può includere un tensioattivo come precedentemente descritto.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente un primo agente terapeutico e un secondo agente terapeutico, in cui il primo agente terapeutico è una forma amorfa di un correttore di CFTR e il secondo agente terapeutico è una forma amorfa di un potenziatore di CFTR.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente è una forma amorfa di (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide.

Secondo alcune forme di realizzazione, il secondo agente è una forma amorfa di N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide.

#### **B. Mescole di dispersioni essiccate mediante nebulizzazione**

Secondo un aspetto, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una miscela di una prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione e una seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione, in cui la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide amorfo, e la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide amorfo.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un rapporto tra (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide amorfo e N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide amorfo compreso nell'intervallo da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide amorfo e N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide amorfo è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide amorfo e N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide amorfo è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide amorfo e N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide amorfo è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide amorfo e N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide amorfo è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un rapporto tra la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione e la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione che è da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra la prima dispersione essiccata mediante

nebulizzazione e la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione e la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione e la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione e la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di realizzazione, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende inoltre un polimero di cellulosa. Ad esempio, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende inoltre idrossipropilmetilcellulosa (HPMC). Ad esempio, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende un rapporto tra HPMC e (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbrossamide amorfo compreso nell'intervallo da circa 1:10 a circa 1:1. In alcuni casi, il rapporto tra HPMC e (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbrossamide amorfo è da circa 1:3 a circa 1:5.

Secondo altre forme di realizzazione, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende inoltre un polimero di cellulosa. Ad esempio, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende inoltre idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMCAS).

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 100 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una particella avente una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 30 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una particella avente una dimensione media di particelle da circa 15 micron.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 100 micron. Secondo alcune

forme di realizzazione, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una particella avente una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 30 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una particella avente una dimensione media di particelle da circa 15 micron.

Secondo alcune forme di realizzazione, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende da circa il 70% in peso a circa il 95% in peso (per esempio, da circa il 75% in peso a circa l'85% in peso) di Composto 1.

Secondo alcune forme di realizzazione, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende da circa il 70% in peso a circa il 95% in peso (per esempio, da circa il 75% in peso a circa l'85% in peso) di Composto 2.

Un aspetto della presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una miscela di una prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione e una seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione che è generata combinando una prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione e una seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione, in cui la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende (R)-1-(2,2-difluorobenzod[1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide amorfo (Composto 1), e la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide amorfo (Composto 2).

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un rapporto tra Composto 1 amorfo e Composto 2 amorfo compreso nell'intervallo da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra Composto 1 amorfo e Composto 2 amorfo è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto tra Composto 1 amorfo e Composto 2 amorfo è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra Composto 1 amorfo e Composto 2 amorfo è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra Composto 1 amorfo e Composto 2 amorfo è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di realizzazione, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende

inoltre un polimero di cellulosa. Ad esempio, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende inoltre idrossipropilmetilcellulosa (HPMC).

Secondo altre forme di realizzazione, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende inoltre un polimero di cellulosa. Ad esempio, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende inoltre ipromellosa acetato succinato (HPMCAS).

Un aspetto della presente invenzione fornisce un metodo per generare una composizione farmaceutica comprendente (i) fornire una prima miscela comprendente Composto 1, un polimero di cellulosa, e un solvente; (ii) forzare la prima miscela attraverso un ugello in condizioni di essiccazione mediante nebulizzazione per generare la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente Composto 1 amorfo; (iii) fornire una seconda miscela comprendente Composto 2, un polimero di cellulosa, e un solvente; (iv) forzare la seconda miscela attraverso un ugello in condizioni di essiccazione mediante nebulizzazione per generare la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente Composto 2 amorfo; e (v) combinare la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione e la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione.

Secondo alcune forme di attuazione, il polimero di cellulosa della prima miscela è HPMC.

Secondo alcune forme di attuazione, la prima miscela comprende un rapporto tra HPMC e Composto 1 compreso nell'intervallo da circa 1:10 a circa 1:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra HPMC e Composto 1 è da circa 1:3 a circa 1:5 (per esempio, circa 1:4) in peso.

Secondo alcune forme di attuazione, la prima miscela comprende inoltre un solvente, e il solvente comprende un solvente organico polare. Esempi di solventi organici polari includono metiletil chetone, THF, metanolo, DCM, o IPA, o qualsiasi combinazione degli stessi, come ad esempio, una miscela di DCM/metanolo. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. Ad esempio, il solvente può essere metiletil chetone/acqua, THF/acqua, metanolo/acqua, o metiletil chetone/acqua/IPA. Ad esempio, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è da circa 70:30 a circa 95:5 in volume. In altri casi, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è circa 90:10 in volume.

In altre forme di attuazione, il polimero di cellulosa della seconda miscela è HPMCAS.

Secondo alcune forme di attuazione, la seconda miscela comprende un rapporto tra HPMCAS e Composto 2 compreso nell'intervallo da circa 1:14 a circa 1:2 in peso. Ad esempio, il rapporto tra HPMCAS e Composto 2 è da circa 1:4 a circa 1:6 (per esempio, circa 1:5) in peso.

Secondo alcune forme di attuazione, la seconda miscela comprende inoltre un solvente, e il solvente comprende un solvente organico polare. Esempi di solventi organici polari includono metiletil chetone, THF, metanolo, DCM, o IPA, o qualsiasi combinazione degli stessi, come ad esempio, una miscela di DCM/metanolo. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. Ad esempio, il solvente può essere metiletil chetone/acqua, THF/acqua, metanolo/acqua, o metiletil chetone/acqua/IPA. Ad esempio, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è da circa 70:30 a circa 95:5 in volume. In altri casi, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è circa 90:10 in volume.

Alcune forme di attuazione comprendono inoltre filtrare la prima miscela prima che essa venga forzata attraverso l'ugello. Tale filtrazione può essere eseguita usando qualsiasi mezzo a filtro idoneo avente una dimensione di pori idonea (per esempio, 20  $\mu\text{m}$  o inferiore). Analogamente, la seconda miscela può anche essere filtrata prima che essa venga forzata attraverso l'ugello.

Alcune forme di attuazione comprendono inoltre essiccare la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione o entrambe. Ad esempio, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione, ossia, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione, o entrambe, è essiccata a pressione ridotta. In altri esempi, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a una temperatura da circa 30 °C a circa 60 °C.

Le Figure 12 e 13 mostrano che la stessa stabilità sorprendente del Composto 1 in presenza del Composto 2 è presente anche in una miscela di due dispersioni separate essiccate mediante nebulizzazione. Le Figure 12 e 13 rappresentano la cinetica di cristallizzazione di Composto 1 al 75% di umidità relativa e rispettivamente a 80 °C e 70 °C. I triangoli rappresenta una formulazione di compressa di una miscela delle due dispersioni separate essiccate mediante nebulizzazione del Composto 1 e del Composto 2. I cerchi rappresentano la stessa

formulazione di compressa solo priva del Composto 2. I quadrati rappresentano la dispersione separata essiccata mediante nebulizzazione del Composto 1. Confrontando la formulazione di miscela di compressa con la formulazione di compressa priva di Composto 2, si può notare che il Composto 1 è significativamente più stabile verso la cristallizzazione in presenza del Composto 2. Il Composto 1 è anche più stabile nella formulazione di compressa con il Composto 2 rispetto alla dispersione separata essiccata mediante nebulizzazione del Composto 1.

Una spiegazione per questo fenomeno è mostrata in Figura 14. Come si è notato nella co-dispersione essiccata mediante nebulizzazione del Composto 1 e del Composto 2 sostanzialmente priva di polimero (Figura 3A), una miscela di due dispersioni essiccate mediante nebulizzazione comprendente il Composto 1 e il Composto 2 porta ai due composti che interagiscono su un livello molecolare. La Figura 14 rappresenta gli spettri  $^1\text{H}$  NMR di stato solido di una compressa comprendente una miscela di una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 1 e una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 2 a 70 °C e al 75% di umidità relativa. Lo spettro superiore è lo spettro  $^1\text{H}$  NMR di riferimento che identifica i componenti di compressa e lo spettro inferiore è generato dalla polarizzazione incrociata tra l'atomo di fluoro e i protoni sul Composto 1 e dalla diffusione a centrifuga tra i protoni sul Composto 1 e Composto 2 che porta alla crescita del picco di Composto 2. Sorprendentemente, l'interazione molecolare tra il Composto 1 e il Composto 2 esiste nella miscela a temperature superiori alla  $T_g$  nonché la co-dispersione essiccata mediante nebulizzazione sostanzialmente priva di polimero.

### **C. Co-Dispersioni essiccate mediante nebulizzazione comprendenti API multipli**

Un aspetto della presente invenzione fornisce una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente il Composto 1 amorfo e il Composto 2 amorfo preparati co-essiccando mediante nebulizzazione una miscela di Composto 1, Composto 2, un solvente, e un polimero.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende un rapporto tra Composto 1 amorfo e Composto 2 amorfo compreso nell'intervallo da circa 1:10 a circa 10:1 in peso. Ad esempio, il rapporto tra Composto 1 amorfo e Composto 2 amorfo è circa 1:1 in peso. In altri esempi, il rapporto

tra Composto 1 amorfo e Composto 2 amorfo è circa 1:3 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra Composto 1 amorfo e Composto 2 amorfo è circa 1:6 in peso. In alcuni esempi, il rapporto tra Composto 1 amorfo e Composto 2 amorfo è circa 2:3 in peso.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende inoltre un polimero di cellulosa. Ad esempio, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende HPMC, HPMCAS, o qualsiasi combinazione degli stessi.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende da circa il 35% in peso a circa il 60% in peso di Composto 1 amorfo.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende da circa il 20% in peso a circa il 45% in peso di Composto 2 amorfo.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una dispersione essiccata mediante nebulizzazione e uno o più eccipienti selezionati tra un riempitivo; un disgregante; un tensioattivo; un legante; un agente umettante, un lubrificante, o qualsiasi combinazione degli stessi, in cui la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende il Composto 1 amorfo e il Composto 2 amorfo.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione ha una temperatura di transizione vetrosa (T<sub>g</sub>) da circa 80 °C a circa 180 °C.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 100 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 5 a circa 30 micron. Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una pluralità di particelle aventi una dimensione media di particelle da circa 15 micron.

Secondo alcune forme di realizzazione, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è sostanzialmente amorfa.

Un aspetto della presente invenzione fornisce una dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente il Composto 1 amorfo e il Composto 2 amorfo, in cui la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è generata (i) fornendo una miscela comprendente il Composto 1, il Composto 2, e un solvente; e (ii) forzando la miscela attraverso un ugello in condizioni di essiccazione mediante nebulizzazione per generare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione.

Secondo alcune forme di attuazione, la seconda miscela comprende inoltre un solvente, e il solvente comprende un solvente organico polare. Esempi di solventi organici polari includono metiletil chetone, THF, DCM, metanolo, o IPA, o qualsiasi combinazione degli stessi. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. In altri esempi, il solvente comprende inoltre acqua. Ad esempio, il solvente può essere metiletil chetone/acqua, THF/acqua, o metiletil chetone/acqua/IPA. Ad esempio, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è da circa 70:30 a circa 95:5 in volume. In altri casi, il rapporto tra il solvente organico polare e l'acqua è circa 90:10 in volume.

Alcune forme di realizzazione comprendono inoltre filtrare la miscela prima che essa venga forzata attraverso l'ugello. Tale filtrazione può essere eseguita usando qualsiasi mezzo a filtro idoneo avente una dimensione di pori idonea (per esempio, 20  $\mu\text{m}$  o inferiore).

Alcune forme di attuazione comprendono inoltre essiccare la dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Ad esempio, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a pressione ridotta. In altri esempi, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è essiccata a una temperatura da circa 30 °C a circa 60 °C.

#### **D. Proprietà benefiche delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione di API amorfi**

I fenomeni di un agente terapeutico avente proprietà migliorate in presenza di un altro agente terapeutico non sono limitati alle co-dispersioni pure essiccate mediante nebulizzazione sostanzialmente prive di polimero precedentemente descritte. Questi fenomeni sono dimostrati nella presente forma di realizzazione da una miscela di due dispersioni individuali essiccate mediante nebulizzazione. Ad esempio, il Composto 1 ha una stabilità fisica maggiore in una miscela di una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 1 e una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 2, come dimostrato nelle Tabelle 2 e 3. La

Tabella 2 elenca la % di cristallizzazione di un 80% in peso di SDD di Composto 1 nel tempo a 80 °C al 75% di umidità relativa in assenza di Composto 2. La Tabella 3 elenca la % di cristallizzazione di Composto 1 in presenza di Composto 2 in una compressa della presente invenzione comprendente una miscela di SDD di Composto 1 e SDD di Composto 2 a 80 °C al 75% di umidità relativa.

Tabella 2.

Tempo (Ore)	Cristallizzazione (%)
0	0
5,2	0
6	0
9	0,7
14,7	5
25	46,4
168	88

Tabella 3.

Tempo (Ore)	Cristallizzazione (%)
0	0
7	3
14	6
21	8
26	10

A circa 25 ore, il 46% di Composto 1 si è cristallizzato in assenza di Composto 2, quando soltanto il 10% di Composto 1 si è cristallizzato quando il Composto 2 era presente.

Questi fenomeni di maggiore stabilità quando un agente terapeutico è in presenza di un altro agente terapeutico sono dimostrati anche nella presente forma di realizzazione dove due agenti terapeutici sono co-essiccati mediante nebulizzazione dallo stesso solvente. Facendo riferimento alla Figura 9, i tre insiemi di grafici a barre all'estrema destra dimostrano che la stabilità inaspettata del Composto 1 in presenza del Composto 2 non è limitata alla forma di realizzazione di co-dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione del Composto 1 e Composto 2, né a una miscela delle due dispersioni individuali essiccate mediante nebulizzazione. Il primo di

questi insiemi di barre denominato SDD di Composto 1 (50% di HPMCAS) è una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 1 e HPMCAS, senza Composto 2. I due insiemi restanti di barre rappresentano la concentrazione di Composto 1 all'interno di una co-dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 1, Composto 2, e un polimero. Confrontando le concentrazioni di Composto 1 nelle barre denominate coSDD 1:1 (20% di HPMCAS), che è un rapporto 1:1 tra dispersione essiccata mediante nebulizzazione con HPMCAS di Composto 1 e Composto 2, con quelle denominate SDD di Composto 1 (50% di HPMCAS), che è una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 1 da solo con HPMCAS, si può notare che la stabilità di concentrazione è superiore per il Composto 1 in 72 ore quando il Composto 2 è presente. Una maggiore stabilità si può anche notare nell'insieme di barre coSDD 2:1 (20% di HPMCAS), che è una dispersione essiccata mediante nebulizzazione con rapporto tra Composto 1 e Composto 2 di 2:1 con HPMCAS tra Composto 1 e Composto 2, dove la concentrazione di Composto 1 è più consistente rispetto a quella nella formulazione di dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 1 (50% di HPMCAS).

Come con la co-dispersione pura essiccata mediante nebulizzazione di Composto 1 e Composto 2, la stabilità inaspettata nelle soluzioni di FedSIF non è limitata al Composto 1. In Figura 10, il primo insieme di barre all'estrema destra denominato SDD di Composto 2 (20% di HPMCAS) è una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 2 e HPMCAS, senza il Composto 1. I due insiemi restanti di barre rappresentano la concentrazione di Composto 2 all'interno di una co-dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 1, Composto 2, e polimero. Confrontando le concentrazioni di Composto 2 nelle barre denominate co SDD 1:1 (20% di HPMCAS), che è una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di rapporto 1:1 tra Composto 1 e Composto 2 con HPMCAS, con quelle denominate SDD di Composto 2 (20% di HPMCAS), che è una dispersione essiccata mediante nebulizzazione di Composto 2 da solo con HPMCAS, si può notare che la stabilità di concentrazione è superiore per il Composto 2 in 72 ore quando il Composto 1 è presente. Una maggiore stabilità si può notare nell'insieme di barre di coSDD 2:1 (20% di HPMCAS), che è una dispersione essiccata mediante nebulizzazione con rapporto tra Composto 1 e Composto 2 di 2:1 con HPMCAS tra Composto 1 e Composto 2, dove la concentrazione di Composto 2 è più consistente rispetto a quella nella

formulazione di SDD di Composto 2 (20% di HPMCAS).

Senza voler essere legati alla teoria, quando si tratta di sistemi di solventi, come i sistemi di solventi *in vitro* come, ad esempio, FedSIF, o i sistemi di solventi *in vivo* come, ad esempio, all'interno di un paziente dopo aver ingerito il Composto 1 prima di, dopo o contemporaneamente al Composto 2, gli inventori sostengono che il Composto 1 e Composto 2 agiscono per impedire la reciproca nucleazione. Tali fenomeni, denominati talvolta nucleazione di avvelenamento, non possono essere previsti dalla struttura.

#### **IV. COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE**

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o combinazioni di dispersioni essiccate mediante nebulizzazione descritte in precedenza e un veicolo, un coadiuvante o un vettore farmaceuticamente accettabile.

##### **A. Veicoli, coadiuvanti e vettori farmaceuticamente accettabili**

Come descritto sopra, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione comprendono in aggiunta un vettore, un coadiuvante o un veicolo farmaceuticamente accettabili, che, nel presente utilizzo, include uno qualsiasi e tutti i solventi, diluenti, o altro veicolo liquido, materiali di dispersione o sospensione, agenti tensioattivi, agenti isotonici, agenti addensanti o emulsionanti, conservanti, leganti solidi, lubrificanti e simili, adatti per la particolare forma di dosaggio desiderata. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21° edizione, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia e *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, ed. J. Swarbrick e J. C. Boilan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, i contenuti di ognuno dei quali sono incorporati nella presente come riferimento, divulgano vari vettori utilizzati nella formulazione di composizioni farmaceuticamente accettabili e tecniche note per la preparazione delle stesse. Ad eccezione del caso in cui un qualsiasi mezzo del vettore convenzionale sia incompatibile con i composti dell'invenzione, per esempio in quanto produce un effetto biologico indesiderabile oppure interagisce in maniera deleteria con qualsiasi altro(i) componente(i) della composizione farmaceuticamente accettabile, è previsto che il suo uso rientri nell'ambito della presente invenzione.

Secondo una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione comprendono un

riempitivo, un disgregante, e un lubrificante.

I riempitivi adatti per l'invenzione sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, ossia, essi non riducono sostanzialmente la solubilità, la durezza, la stabilità chimica, la stabilità fisica, o l'attività biologica della composizione farmaceutica. Riempitivi esemplificativi includono: cellulose, cellulose modificate (per esempio carbossimetilcellulosa di sodio, etil cellulosa idrossimetilcellulosa di sodio, idrossipropilcellulosa), acetato di cellulosa, cellulosa microcristallina, fosfati di calcio, fosfato di calcio dibasico, amidi (per esempio amido di mais, amido di patate), zuccheri (per esempio sorbitolo) lattosio, saccarosio, o simili), o qualsiasi combinazione degli stessi. Seconda una forma di realizzazione, il riempitivo è cellulosa microcristallina.

Pertanto, secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende almeno un riempitivo in una quantità di almeno il 5% (per esempio, almeno circa il 20% in peso, almeno circa il 30% in peso, o almeno circa il 40% in peso) in peso della composizione. Ad esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa il 10% in peso a circa il 60% in peso (per esempio da circa il 20% in peso a circa il 55% in peso, da circa il 25% in peso a circa 50% circa in peso, oppure da circa il 27% in peso a circa il 45% in peso) di riempitivo, in peso della composizione. In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende almeno circa il 20% in peso (per esempio da circa il 30% in peso a circa il 40% in peso) di cellulosa microcristallina, ad esempio MCC Avicel PH102, in peso della composizione. In un altro esempio ancora, la composizione farmaceutica comprende da circa il 10% in peso a circa il 60% in peso (per esempio da circa il 20% in peso a circa il 55% in peso, da circa il 25% in peso a circa il 45% in peso, oppure da circa il 25% in peso a circa il 45% in peso) di microcellulosa, in peso della composizione.

I disgreganti adatti per l'invenzione potenziano la dispersione della composizione farmaceutica e sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, ossia, essi non riducono sostanzialmente la stabilità chimica, la stabilità fisica, la durezza, o l'attività biologica della composizione farmaceutica. Esempi di disgreganti includono croscarmellosio sodico, amido di sodio glicolato, o una combinazione degli stessi. Secondo una forma di realizzazione, il disgregante è croscarmellosio sodico.

Perciò, secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende disgregante in una

quantità di circa il 10% in peso o meno (per esempio, circa il 7% in peso o meno, circa il 6% o meno, o circa il 5% o meno) in peso della composizione. Ad esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa l'1% in peso a circa il 10% in peso (per esempio da circa l'1,5% in peso a circa il 7,5% in peso, da circa il 2,5% in peso a circa il 6% in peso) di disgregante, in peso della composizione. In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende circa il 10% in peso o meno (per esempio, circa il 7% in peso o meno, circa il 6% o meno, o circa il 5% o meno) di croscarmellosio sodico, in peso della composizione. In un altro esempio ancora, la composizione farmaceutica comprende da circa l'1% in peso a circa il 10% in peso (per esempio da circa l'1,5% in peso a circa il 7,5% in peso, oppure da circa il 2,5% in peso a circa il 6% in peso) di croscarmellosio sodico, in peso della composizione. In alcuni esempi, la composizione farmaceutica comprende da circa lo 0,1% in peso a circa il 10% in peso (per esempio, da circa lo 0,5% in peso a circa il 7,5% in peso, oppure da circa l'1,5% in peso a circa il 6% in peso) di disgregante, in peso della composizione. In altri esempi ancora, la composizione farmaceutica comprende da circa lo 0,5% in peso a circa il 10% in peso (per esempio da circa l'1,5% in peso a circa il 7,5% in peso, oppure da circa il 2,5% in peso a circa il 6% in peso) di disgregante, in peso della composizione.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica può includere una forma di dosaggio farmaceutica solida orale la quale può comprendere un lubrificante che può evitare l'adesione di un impasto di granulato-pellet a una superficie (per esempio, una superficie di un recipiente di miscelazione, uno stampo a compressione e/o un punzone). Un lubrificante può anche ridurre l'attrito tra le particelle all'interno del granulato e migliorare la compressione e l'espulsione di composizioni farmaceutiche compresse provenienti da una pressa per stampi. Il lubrificante è compatibile anche con gli ingredienti della composizione farmaceutica, ossia, essi non riducono sostanzialmente la solubilità, la durezza, o l'attività biologica della composizione farmaceutica. Esempi di lubrificanti includono stearato di magnesio, stearato di calcio, stearato di zinco, stearato di sodio, acido stearico, stearato di alluminio, leucina, gliceril behenato, olio vegetale idrogenato o qualsiasi combinazione degli stessi.

Secondo una forma di realizzazione, il lubrificante è stearato di magnesio.

Pertanto, secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un lubrificante in una quantità del 5% in peso o meno (per esempio, del 4,75% in peso, del 4,0% in peso o meno, o del 3,00% in peso o meno, o del 2,0% in peso o meno) in peso della composizione. Ad esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa il 5% in peso a circa lo 0,10% in peso (per esempio da circa il 4,5% in peso a circa lo 0,5% in peso, o da circa il 3% in peso a circa l'1% circa in peso) di lubrificante, in peso della composizione. In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende circa il 5% in peso o meno (per esempio, il 4,0% in peso o meno, il 3,0% o meno, o il 2,0% in peso o meno, o l'1,0% in peso o meno) di stearato di magnesio, in peso della composizione. In un altro esempio ancora, la composizione farmaceutica comprende da circa il 5% in peso a circa lo 0,10% in peso (per esempio da circa il 4,5% in peso a circa lo 0,15% in peso, oppure da circa il 3,0% in peso a circa lo 0,50% in peso) di stearato di magnesio, in peso della composizione.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono facoltativamente comprendere uno o più coloranti, aromi e/o fragranze per potenziare l'aspetto visivo, il gusto e/o l'odore della composizione. Coloranti, aromi o fragranze adatti sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, ossia, essi non riducono sostanzialmente la solubilità, la stabilità chimica, la stabilità fisica, la durezza, o l'attività biologica della composizione farmaceutica. Secondo una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un colorante, un aroma, e/o una fragranza.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica include o può essere realizzata in compresse e le compresse possono essere rivestite con un colorante e facoltativamente contrassegnate da un logo, altra immagine e/o testo utilizzando un inchiostro adatto. Secondo altre forme di realizzazione ancora, la composizione farmaceutica include o può essere realizzata in compresse e le compresse possono essere rivestite con un colorante, cerate, e facoltativamente contrassegnate da un logo, altra immagine e/o testo utilizzando un inchiostro adatto. Coloranti e inchiostri adatti sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, ossia, essi non riducono sostanzialmente la solubilità, la stabilità chimica, la stabilità fisica, la durezza, o l'attività biologica della composizione farmaceutica. I coloranti e inchiostri adatti possono essere di qualsiasi colore e sono a base d'acqua o a base di solvente. Secondo una forma di realizzazione, compresse

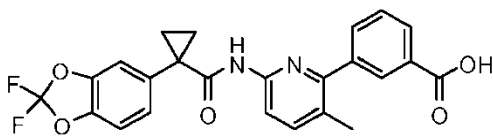
realizzate a partire dalla composizione farmaceutica sono rivestite con un colorante e poi contrassegnate da un logo, altra immagine e/o testo utilizzando un inchiostro adatto. Ad esempio, compresse comprendenti una composizione farmaceutica come descritto nella presente possono essere rivestite con circa il 3% in peso (per esempio, meno di circa il 6% in peso o meno di circa il 4% in peso) di rivestimento con film comprendente un colorante. Le compresse colorate possono essere contrassegnate da un logo, altra immagine e/o testo che indicano la resistenza del principio attivo nella compressa utilizzando un inchiostro adatto. In un altro esempio, compresse comprendenti una composizione farmaceutica come descritto nella presente possono essere rivestite con circa il 3% in peso (per esempio, meno di circa il 6% in peso o meno di circa il 4% in peso) di un rivestimento con film comprendente un colorante.

Secondo un'altra forma di realizzazione, compresse realizzate a partire dalla composizione farmaceutica sono rivestite con un colorante, cerate, e poi contrassegnate da un logo, altra immagine e/o testo utilizzando un inchiostro adatto. Ad esempio, compresse comprendenti una composizione farmaceutica come descritto nella presente possono essere rivestite con circa il 3% in peso (per esempio, meno di circa il 6% in peso o meno di circa il 4% in peso) di rivestimento con film comprendente un colorante. Le compresse colorate possono essere cerate con polvere di cera di Carnauba pesate nella quantità di circa lo 0,01% p/p del peso del nucleo della compressa di partenza. Le compresse cerate possono essere contrassegnate da un logo, o testo che indicano la resistenza del principio attivo nella compressa utilizzando un inchiostro adatto. In un altro esempio, compresse comprendenti una composizione farmaceutica come descritto nella presente possono essere rivestite con circa il 3% in peso (per esempio, meno di circa il 6% in peso o meno di circa il 4% in peso) di un rivestimento con film comprendente un colorante. Le compresse colorate possono essere cerate con polvere di cera di Carnauba pesate nella quantità di circa lo 0,01% p/p del peso del nucleo della compressa di partenza. Le compresse cerate possono essere contrassegnate da un logo e un testo che indicano la resistenza del principio attivo nella compressa utilizzando un inchiostro di tipo farmaceutico come inchiostro nero (per esempio, Opacode® S-1-17823, un inchiostro a base di solvente, disponibile in commercio presso Colorcon, Inc. di West Point, PA.).

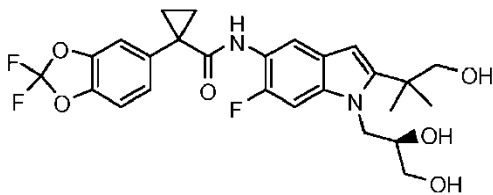
**B. Agente(i) terapeutico(i) aggiuntivo(i)**

Secondo un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione comprendono inoltre un agente terapeutico aggiuntivo. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un modulatore del CFTR. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un correttore del CFTR. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un potenziatore del CFTR. Secondo un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende una dispersione essiccata mediante nebulizzazione della presente invenzione e uno o più dei seguenti agenti terapeutici aggiuntivi.

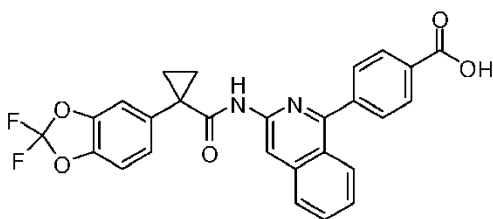
Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato tra:



acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl) ciclopropanecarbossamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, oppure un sale farmaceuticamente accettabile dello stesso;



(*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanecarbossamide, oppure un sale farmaceuticamente accettabile dello stesso; o



acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanecarbossamido)isochinolin-1-il)benzoico, oppure un sale farmaceuticamente accettabile dello stesso.

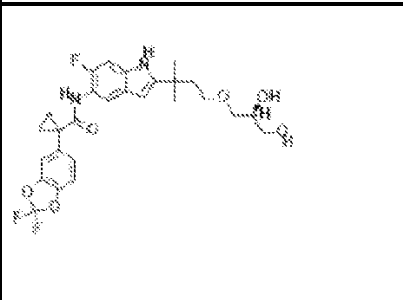
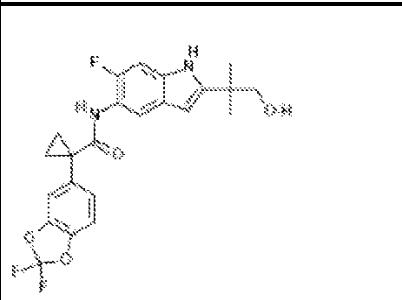
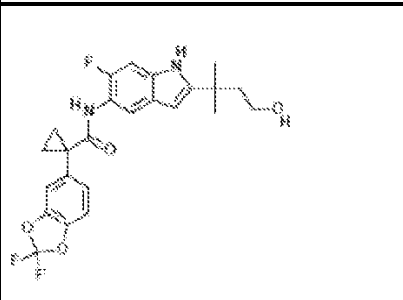
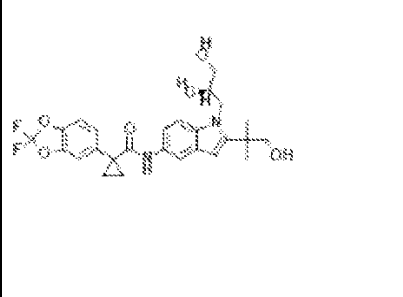
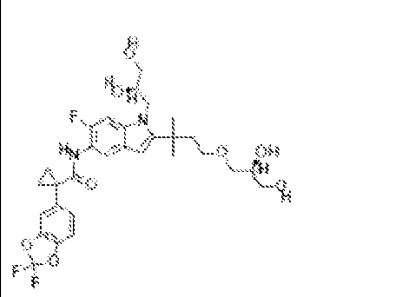
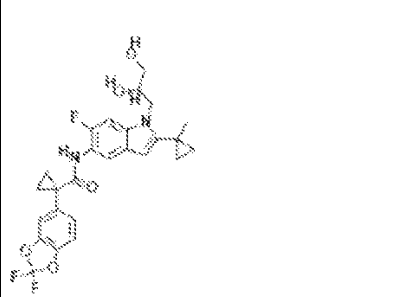
Secondo un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende una dispersione essiccata mediante nebulizzazione della presente invenzione e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il) ciclopropancarbrossamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, oppure un sale farmaceuticamente accettabile dello stesso.

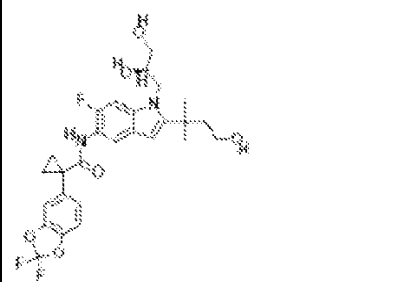
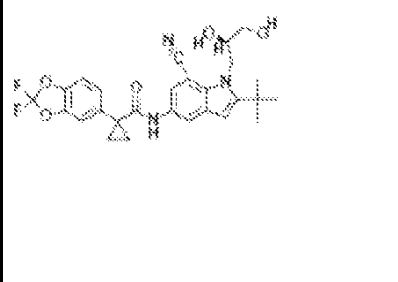
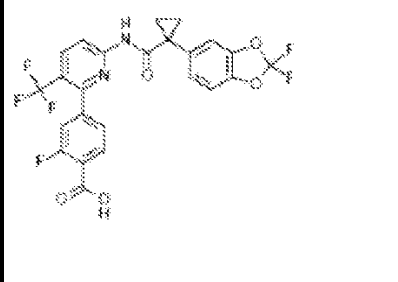
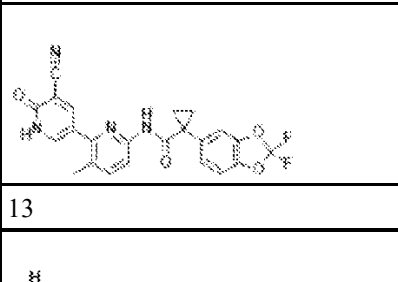
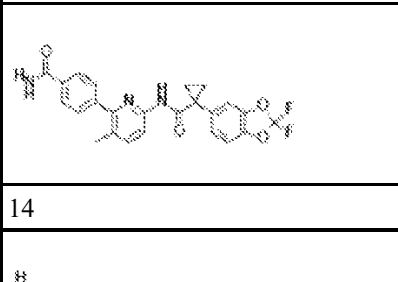
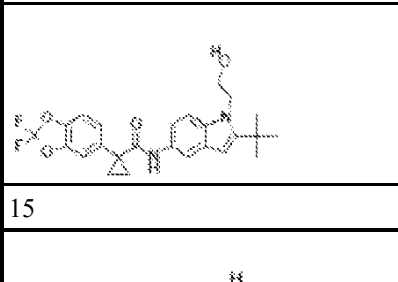
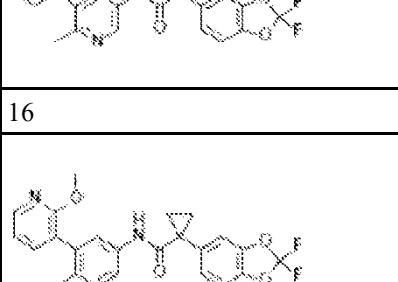
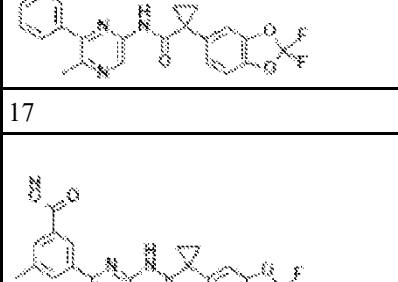
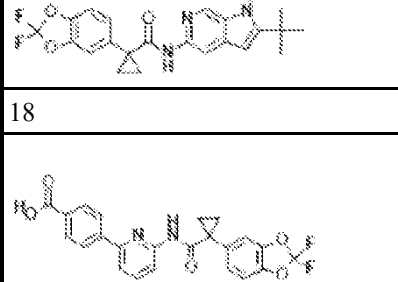
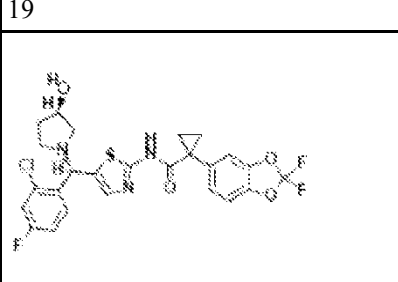
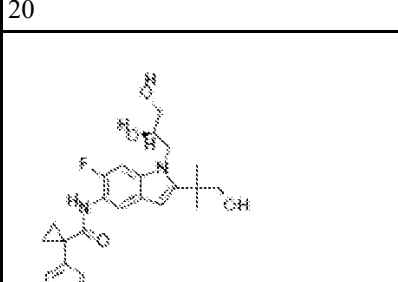



Secondo un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende una dispersione essiccata mediante nebulizzazione della presente invenzione e (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbrossammide, oppure un sale farmaceuticamente accettabile dello stesso.

Secondo un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende una dispersione essiccata mediante nebulizzazione della presente invenzione e acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il) ciclopropancarbrossamido)isochinolin-1-il)benzoico, oppure un sale farmaceuticamente accettabile dello stesso.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato tra quelli della Tabella 4.

Tabella 4: Agenti aggiuntivi per terapie di combinazione.

1	2	3
		
4	5	6
		

7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	
		

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato dalla Tabella 5, tutti i brevetti statunitensi, domande di brevetti statunitensi pubblicate, e domande di brevetti internazionali pubblicate sono incorporate nella presente come riferimento nella loro interezza.

Tabella 5: Agenti aggiuntivi per terapie di combinazione.

Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 7.407.976 (Col 13, ln 35- col 66, ln 67; Composti 1-100 nella Tabella 1 nella col 67, ln 1-col 127, ln 42) incorporati nella presente come riferimento,
Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 7.645.789 (Col 16, ln 52- col 50, ln 22; Composti 1-322 nella Tabella 1 nella col 50, ln 24-col 167, ln 42) incorporati nella presente come riferimento,
Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 7.659.268 (Col 16, ln 20- col 70, ln 52; Composti 1-528 nella Tabella 1 nella col 70, ln 53-col 331, ln 34) incorporati nella presente come riferimento,
Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 7.671.221 (Col 16, ln 12- col 54, ln 48; Composti 1-1216 nella Tabella 1 nella col 54, ln 49-col 699, ln 27) incorporati nella presente come riferimento,
Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 7.691.902 (Col 16, ln 11- col 54, ln 29; Composti 1-959 nella Tabella 1 nella col 54, ln 29-col 683, ln 44) incorporati nella presente come riferimento,
Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 7.741.321 (Col 16, ln 25- col 72, ln 17; Composti 1-422 nella Tabella 1 nella col 72, ln 20-col 279, ln 15) incorporati nella presente come riferimento,
Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 7.754.739 (Col 16, ln 1- col 22, ln 47; Composti 1-2 nella Tabella 1 nella col 18, ln 20-col 26, ln -65) incorporati nella presente come riferimento,
Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 7.776.905 (Col 16, ln 23- col 38, ln 40; Composti 1-306 nella Tabella 1 nella col 38, ln 45-col 96, ln 40) incorporati nella presente come riferimento,
Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 7.973.169 (Col 9, ln 16- col 40, ln 40; Composti 1-289 nella Tabella 1 nella col 40, ln 41-col 289, ln 39) incorporati nella presente come riferimento,
Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 7.977.322 (Col 6, ln 26- col 37, ln 47; Composti 1-498 nella

Tabella 1 nella col 37, ln 50-col 141, ln 40) incorporati nella presente come riferimento,

Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 7.999.113 (Col 6, ln 13- col 10, ln 67; Composti 1-13 nella Tabella 1 nella col 11, ln 5-col 13, ln 65) incorporati nella presente come riferimento,

Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 8.227.615 (Col 6, ln 10- col 29, ln 66; Composti 1-78 nella Tabella 1 nella col 30, ln 1-col 46, ln 48) incorporati nella presente come riferimento,

Composti divulgati nel brevetto statunitense n. 8.299.099 (Col 6, ln 10- col 34, ln 18; Composti 1-4 nella Tabella 1 nella col 34, ln 20-col 42, ln 35) incorporati nella presente come riferimento,

Composti divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2006-0052358 (Paragrafi [0034]-[0056]; [0077]-[0240]; Composti 1-320 nella Tabella 1 al paragrafo [0241]) incorporati nella presente come riferimento,

Composti divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2009-0143381 (Paragrafi [0102]-[0263]; Composti 1-28 nella Tabella 1 al paragrafo [0264]) incorporati nella presente come riferimento,

Composti divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2009-0170905 (Paragrafi [0012]-[0013]; [0030]-[0051]) incorporati nella presente come riferimento,

Composti divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2009-0253736 (Paragrafi [0031]-[0162]; Composti 1-15 nella Tabella 1 al paragrafo [0163]) incorporati nella presente come riferimento,

Composti divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2011-0263654 (Paragrafi [0012]-[0013]; [0066]-[0141]) incorporati nella presente come riferimento,

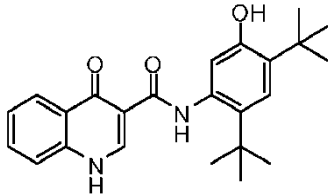
Composti divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2011-0251253 (Paragrafi [0012]-[0013]; [0054]-[0079]) incorporati nella presente come riferimento,

Composti divulgati nella domanda PCT WO2008141119 (Paragrafi [0100]-[0339]; Composti 1-117 nella Tabella 1 al paragrafo [0340]) incorporati nella presente come riferimento,

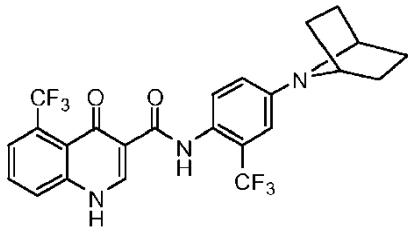
Composti divulgati nella domanda statunitense n. 11/047.361 incorporati nella presente come riferimento,

Composti divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2013-0116238 (Paragrafi [0028]-[0044]; [0117]-[0128]) incorporati nella presente come riferimento, o combinazioni degli stessi.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato tra:



N-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-oxo-1H-chinolina-3-carbossammide, o un sale farmaceuticamente accettabile dello stesso; o



N-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]eptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-diidrochinolina-3-carbossammide, o un sale farmaceuticamente accettabile dello stesso.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente

a) una dispersione essiccata mediante nebulizzazione della presente invenzione; b) un composto selezionato tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il) ciclopropanocarbossamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropanocarbossamido) isochinolin-1-il)benzoico; e c) un composto selezionato tra N-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-oxo-1H-chinolina-3-carbossammide o N-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]eptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-diidrochinolina-3-carbossammide.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente

a) una dispersione essiccata mediante nebulizzazione della presente invenzione; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il) ciclopropanocarbossamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) N-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-oxo-1H-chinolina-3-carbossammide.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente

a) una dispersione essiccata mediante nebulizzazione della presente invenzione; b) (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarbossammide; e c) N-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-oxo-1H-chinolina-3-carbossammide.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente

a) una dispersione essiccata mediante nebulizzazione della presente invenzione; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il) ciclopropanocarbossamido)isochinolin-1-il)-2-il)benzoico; e c) N-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-oxo-1H-chinolina-3-carbossammide.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato dalla Tabella 6. Tutti i brevetti statunitensi, le domande di brevetti statunitensi, e le domande di brevetti internazionali pubblicate sono incorporati nella presente nella loro interezza come riferimento.

Tabella 6: Agenti aggiuntivi per terapie di combinazione.

Composti divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2005-0113423 (Paragrafo [00146]; Composti IA-1-IA-136 e Composti I-1-I-21 1-28 nelle Tabelle 1 e 2 ai paragrafi [0391]-[0392]) incorporati nella presente come riferimento,
---

Composti divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2005-0059687 (Paragrafi [00100]-[00101]; Composti 1-405 nella Tabella 1 al paragrafo [0169]) incorporati nella presente come riferimento,
---

Composti 1-108 divulgati nel brevetto statunitense n. 7.598.412 (Col 22, ln 14-col 79, ln 20; Tabella 1) incorporati nella presente come riferimento,
---

Composti 1-485 divulgati nel brevetto statunitense n. 7.495.103 (Col 51, ln 1-col 63, ln 43; Tabella 1) incorporati nella presente come riferimento,
--

Composti 1-718 divulgati nel brevetto statunitense n. 8.354.427 (Col 51, ln 3-col 71, ln 46; Tabella 1)  
incorporati nella presente come riferimento,

Composti 1-233 divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2007-0105833 (Paragrafo [00145]; Tabella 1)  
incorporati nella presente come riferimento,

Composti 1-26 divulgati nel brevetto statunitense n. 8.242.149 (Col 46, ln 47-col 57, ln 37; Tabella 1)  
incorporati nella presente come riferimento,

Composti 1-18 divulgati nel brevetto statunitense n. 8.314.256 (Col 21, ln 1-col 26, ln 19) incorporati nella  
presente come riferimento,

Composti 1-14 divulgati nel brevetto statunitense n. 8.399.479 (Col 36, ln 20-col 38, ln 40; Tabella 1)  
incorporati nella presente come riferimento,

Composti 1-18 divulgati nel brevetto statunitense n. 8.188.283 (Col 38, ln 43-col 43, ln 36; Tabella 1)  
incorporati nella presente come riferimento,

Composti 1-16 divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2010-0249180 (Paragrafo [0173]; Tabella 1)  
incorporati nella presente come riferimento,

Composti 1-19 divulgati nella domanda pubblicata statunitense n. 2011-0008259 (Paragrafo [0172]; Tabella 1)  
incorporati nella presente come riferimento,

Composti 1-129 divulgati nel brevetto statunitense n. 8.367.660 (Col 57, ln 31-col 81, ln 24; Tabella 1)  
incorporati nella presente come riferimento, o combinazioni degli stessi.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato tra un agente mucolitico, un broncodilatatore, un antibiotico, un agente antinfettivo, un modulatore del CFTR, o un agente antinfiammatorio.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un antibiotico. Esempi di antibiotici utili nel presente documento includono tobramicina, compresa la tobramicina in polvere per inalazione (TIP), azitromicina, cayston, aztreonam, compresa la forma di aztreonam per aerosol, amikacina, comprese le

formulazioni liposomiali della stessa, ciprofloxacina, comprese le formulazioni della stessa idonee per la somministrazione mediante inalazione, levofloxacina, comprese le formulazioni della stessa per aerosol, e combinazioni di due antibiotici, per es., fosfomicina e tobramicina.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un mucolitico. Esempi di mucolitici utili nella presente includono il Pulmozyme®.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un broncodilatatore. Esempi di broncodilatatori includono albuterolo, metaprotenerolo solfato, acetato di pirbuterolo, salmeterolo oppure tetrabulina solfato.

Secondo un altro esempio, l'agente terapeutico aggiuntivo è efficace nel ripristinare il liquido superficiale delle vie aeree dei polmoni. Tali agenti migliorano il movimento di sale all'interno e all'esterno delle cellule, permettendo al muco presente nelle vie aeree dei polmoni di essere più idratato, e quindi eliminato più facilmente. Esempi di tali agenti includono salina ipertonica, denufosol tetrasodio ([[(3S,5R)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1-il)-3-idrossioxolan-2-il]metossi-idrossifosforil] [[[(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-3,4-diidrossioxolan-2-il]metossi-idrossifosforil] ossi-idrossifosforil] idrogeno fosfato), o bronchitolo (formulazione inalata di mannitolo).

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un agente antinfiammatorio, ossia, un agente che è in grado di ridurre l'infiammazione nei polmoni. Esempi di tali agenti utili nella presente includono ibuprofene, acido docosaesanoico (DHA), sildenafil, glutatione per inalazioni, pioglitazone, idrossiclorochina o simvastatina.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un composto che induce attività del CFTR diverso da un composto della formula I. Esempi di tali agenti includono ataluren ("PTC124®"; acido 3-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-ossadiazol-3-il]benzoico), sinapultide, lancovutide, depelestat (un inibitore dell'elastasi neutrofila umana ricombinante), e cobiprostone (acido 7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilfenil]-2-idrossi-6-oxo-ottaidrociclopenta[b]piran-5-il]eptanoico).

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un agente nutrizionale. Esempi di

agenti nutrizionali includono pancrelipasi (enzima sostitutivo del pancreas), tra cui Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase®, o Creon®, Liprotomase® (precedentemente Trizyte®), Aquadeks®, o glutazione per inalazioni. Secondo una forma di realizzazione, l'agente nutrizionale aggiuntivo è la pancrelipasi.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un composto scelto tra gentamicina, curcumina, ciclofosfamide, 4-fenilbutirrato, miglustat, felodipina, nimodipina, filossina B, geniesteina, apigenina, modulatori cAMP/cGMP quali rolipram, sildenafil, milrinone, tadalafil, amrinone, isoproterenolo, albuterolo e almeterolo, deossispergualina, inibitori di HSP 90, inibitori di HSP 70, inibitori dei proteasomi quali epoxomicina, lactacistina, e simili.

Secondo altre forme di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un composto divulgato in WO 2004028480, WO 2004110352, WO 2005094374, WO 2005120497, o WO 2006101740, incorporati nella presente nella loro interezza come riferimento. Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente aggiuntivo è un derivato del benzo(c)chinolizino che mostra un'attività di modulazione del CFTR, o un derivato del benzopirano che mostra un'attività di modulazione del CFTR. Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente aggiuntivo è un composto divulgato nel brevetto statunitense n. 7.202.262, brevetto statunitense n. 6.992.096, US20060148864, US20060148863, US20060035943, US20050164973, WO2006110483, WO2006044456, WO2006044682, WO2006044505, WO2006044503, WO2006044502, o WO2004091502, incorporati nella presente nella loro interezza come riferimento. Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente aggiuntivo è un composto divulgato in WO2004080972, WO2004111014, WO2005035514, WO2005049018, WO2006099256, WO2006127588, o WO2007044560, incorporati nella presente nella loro interezza come riferimento.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato tra le categorie di inibitori di ENaC, betamimetici, anticolinergici, corticosteroidi, inibitori della PDE4, antagonisti degli LTD4, inibitori dell'EGFR, agonisti della dopamina, antistamina degli HI, antagonisti del PAF, inibitori delle MAP-chinasi, inibitori di MPR4, inibitori dell'iNOS, o inibitori della SYK, o combinazioni doppie o triple degli stessi.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore ENaC selezionato tra acido  $3-(3-\{2-[(E)-3,5\text{-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino}\}-1,3,8\text{-triazaspiro}[4.5]\text{decano-8-carbonil}\}-$

benzenesolfonilamino)-propionico dipropilcarbamoilmetil estere; acido [4-(3-{2-[(Z)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenossi]-acetico [(2-idrossi-etil)-metil-carbamoil]-metil estere; acido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenossi]-acetico cicloesilossicarbonilmetil estere; acido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-benzene solfonilamino)-propionico cicloesilossicarbonilmetil estere; acido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenossi]-acetico dimetilcarbamoilmetil estere; acido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenossi]-acetico dipropilcarbamoilmetil estere; acido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenossi]-acetico terz-butossicarbonilmetil estere; acido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenossi]-acetico benzilossicarbonilmetil estere; acido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenossi]-acetico dietilcarbamoilmetil estere; acido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenossi]-acetico 2-oxo-2-piperidin-1-il-etil estere; acido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenossi]-acetico dipropilcarbamoilmetil estere; acido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-benzenesolfonilamino)-propionico 2-oxo-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil estere; acido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxopropil)-fenossi]-acetico 2-(2-oxo-piperidin-1-il)-etil estere; acido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenossi]-acetico 2-morfolin-4-il-2-oxo-etil estere; acido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-benzenesolfonilamino)-metil]-ciclobutano carbossilico dipropilcarbamoilmetil estere; acido 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-fenil)-ureido]-propionico dipropilcarbamoilmetil estere; e acido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-

benzenesolfonilamino)-metil]-ciclobutanocarbossilico 2-oxo-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil estere; o un sale o solvato farmaceuticamente accettabili degli stessi. Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è acido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carbonil}-benzenesolfonilamino)-propionico dipropilcarbamoilmetil estere. Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente aggiuntivo è un composto divulgato nel brevetto statunitense n. 8.247.436 e nella pubblicazione PCT internazionale WO 2011113894, incorporati nella presente nella loro interezza come riferimento. Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente aggiuntivo è un composto divulgato nella pubblicazione statunitense n. 20130316981, incorporata nella presente nella sua interezza come riferimento.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un betamimetico selezionato tra Albuterolo, Arformoterolo, Bambuterolo, Bitolterolo, Broxaterolo, Carbuterolo, Clenbuterolo, Fenoterolo, Formoterolo, Esoprenalina, Ibuterolo, Isoetarina, Isoprenalina, Levosalbutamolo, Mabuterolo, Meluadrina, Metaproterenolo, Milveterol, Orciprenalina, Pirbuterolo, Procaterolo, Reproterolo, Rimiterolo, Ritodrina, Salmefamolo, Salmeterolo, Soterenolo, Solfonterolo, Terbutalina, Tiaramide, Tolubuterolo, Zinterolo, Nolomirolo, e 1-(2-cloro-4-idrossifenil)-t-butilaminoetanolo; (-)-2-[7(S)-[2(R)-idrossi-2-(4-idrossifenil)-etilamino]-5,6,7,8-tetraidro-2-naftilossi]-N,N-dimetilacetammide cloridrato monoidrato; 3-(4-{6-[2-idrossi-2-(4-idrossi-3-idrossimetil-fenil)-etilamino]-esil-ossi}-butil)-benzil-solfonammide; 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-idrossil-etil]-8-idrossi-1H-chinolina-2-one; 4-idrossi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletossi)propil]solfonil}etil]-amino}eti-1]-2(3H)-benzotiazolone; 1-(2-fluoro-4-idrossifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanolo; 1-[3-(4-metossibenzil-amino)-4-idrossifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-m-etil-2-butilamino]etanolo; 1-[2H-5-idrossi-3-oxo-4H-1,4-benzossazina-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanolo; 1-[2H-5-idrossi-3-oxo-4H-1,4-benzossazina-8-il]-2-[3-(4-metossifenil)-2-metil-2-propilamino]etanolo; 1-[2H-5-idrossi-3-oxo-4H-1,4-benzossazina-8-il]-2-[3-(4-n-butilossifenil)-2-metil-2-propilamino]etanolo; 1-[2H-5-idrossi-3-oxo-4H-1,4-benzossazina-8-il]-2-{4-[3-(4-metossifenil)-1,2,4-triazolo-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanolo 5-idrossi-8-(1-idrossi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzossazina-3-(4H)-one; 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terz-butilamino)etanolo; 6-idrossi-8-{1-idrossi-2-[2-(4-metossifenil)-1,1-dimetil-etilamino]-

etil}-4H-benzo[1,4]ossazina; acido 6-idrossi-8-{1-idrossi-2-[2-(4-fenossi-acetico etilestere)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]ossazina-3-one; acido 6-idrossi-8-{1-idrossi-2-[2-(4-fenossi-acetico)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]ossazina-3-one; 8-{2-[1,1-Dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-idrossi-etil}-6-idrossi-4H-benzo[1,4]ossazina-3-one; 6-idrossi-8-{1-idrossi-2-[2-(4-idrossi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]ossazina-3-one; 6-idrossi-8-{1-idrossi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]ossazina-3-one; 8-{2-[2-(4-Etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-idrossi-etil}-6-idrossi-4H-benzo[1,4]ossazina-3-one; 8-{2-[2-(4-Etossifenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-idrossi-etil}-6-idrossi-4H-benzo[1,4]ossazina-3-one; acido 4-(4-{2-[2-Idrossi-2-(6-idrossi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]ossazina-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenossi)-butirrico; 8-{2-[2-(3,4-difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-idrossi-etil}-6-idrossi-4H-benzo[1,4]ossazina-3-one; 1-(4-etossi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terzbutilamino)etanolo N-[2-idrossi-5-(1-idrossi-2-{2-[4-(2-idrossi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formammide; 8-idrossi-5-(1-idrossi-2-{2-[4-(6-metossi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1H-chinolina-2-one; 8-Idrossi-5-[1-idrossi-2-(6-fenetilaminoesilamino)-etil]-1H-chinolina-2-one; 5-[2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-metil-propossi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-idrossi-etil]-8-idrossi-1H-chinolina-2-one; [3-(4-{6-[2-idrossi-2-(4-idrossi-3-idrossimetil-fenil)-etilamino]esil-ossi}-butil)-5-metil-fenil]-urea; 4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro-benzilossi)-etossi]-esilamino}-1-idrossietil)-2-idrossimetil-fenolo; 3-(4-{6-[2-idrossi-2-(4-idrossi-3-idrossimetilfenil)-etilamino]-esil-ossi}-butil)-benzenesolfonammide; 3-(3-{7-[2-idrossi-2-(4-idrossi-3-idrossi-metil-fenil)-etilamino]-eptilossi}-propil)-benzenesolfonammide; 4-(2-{6-[4-(3-ciclopentanosolfonil-fenil)-butossi]-esilamino}-1-idrossi-etil)-2-idrossimetil-fenolo; N-adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-idrossi-2-(4-idrossi-3-idrossimetil-fenil)-etilamino]-propil}-fenil)-acetammide; (R,S)-4-(2-{{6-(2,2-difluoro-4-fenilbutossi)esil]amino}-1-idrossi-etil)-2-(idrossimetil)fenolo; (R,S)-4-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletossi)esil]amino}-1-idrossi-etil)-2-(idrossimetil)fenolo; (R,S)-4-(2-{{4,4-difluoro-6-(4-fenilbutossi)esil]amino}-1-idrossi-etil)-2-(idrossi-metil)fenolo; (R,S)-4-(2-{{6-(4,4-difluoro-4-fenilbutossi)esil]amino}-1-idrossi-etil)-2-(idrossimetil)fenolo; (R,S)-5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletossi)esil]amino}-1-idrossi-etil)-8-idrossichinolina-2(1H)-one; (R,S)-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-

metilfenil)etossi]esil} amino)-1-idrossietil]-2-(idrossimetil)fenolo; 4-(1R)-2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletossi)esil]amino}-1-idrossietil]-2-(idrossimetil)fenolo; (R,S)-2-(idrossimetil)-4-(1-idrossi-2-{{4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropossi)-esil]amino}etil)fenolo; (R,S)-[5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletossi)esil]amino}-1-idrossi-etil)-2-idrossi-penil]formammide; (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-bromofenil)-2,2-difluoroetossi]esil} amino)-1-idrossietil]-2-(idrossimetil)fenolo; (R,S)-N-[3-(1,1-difluoro-2-{{6-({2-idrossi-2-[4-idrossi-3-(idrossimetil)-fenil]-etil} amino)esil]ossi}etil)fenil]urea; 3-[3-(1,1 -difluoro-2-{{6-({2-idrossi-2-[4-idrossi-3-(idrossimetil)fenil]etil}-amino)esil]ossi}etil)fenil]imidazolidina-2,4-dione; (R,S)-4-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metossifenil)etossi]esil} amino)-1-idrossietil]-2-(idrossimetil)fenolo; 5-((1R)-2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletossi)esil]amino}-1-idrossietil)-8-idrossichinolina-2(1H)-one; 4-((1R)-2-{{4,4-difluoro-6-(4-fenilbutossi)esil]amino}-1-idrossi-etil)-2-(idrossimetil)fenolo; (R,S)-4-(2-{{6-(3,3-difluoro-3-fenilpropossi)esil]amino}-1-idrossi-etil)-2-(idrossimetil)fenolo; (R,S)-(2- {{6-(2,2-difluoro-2-feniletossi)-4,4-difluoroesil]amino}-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenolo; (R,S)-4-(2- {{6-(2,2-difluoro-3-fenilpropossi)esil]amino}-1-idrossietil)-2-(idrossi-metil)fenolo; 3-[2-(3-cloro-fenil)-etossi]-N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-idrossi-2-oxo-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}propionammide; N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-idrossi-2-oxo-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-(2-naftalen-1-il-etossi)-propionammide; 7-[2-(2-{{3-[2-(2-cloro-fenil)-etilamino]-propilsolfanil}-etilamino)-1-idrossi-etil]-4-idrossi-3H-benzotiazol-2-one; o 7-[(1R)-2-(2-{{3-[2-(2-Cloro-fenil)-etilamino]-propilsolfanil} etilamino)-1-idrossietil]-4-idrossi-3H-benzotiazol-2-one; facoltativamente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri, o come sali, solvati o idrati farmaceuticamente accettabili. Sali preferiti sono selezionati tra il gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato, e idro-p-toluenesolfonato.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un anticolinergico selezionato tra sali di Tiotropio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di Ossitropio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di Flutropio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di Ipraropio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di

Acildinio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di Glicopirronio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di Trosipio, preferibilmente il sale di cloruro, Tolterodin. Dei sali summenzionati, la parte farmaceuticamente attiva è il catione, anioni possibili sono cloruro, bromuro, ioduro, solfato, fosfato, metansolfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, ossalato, succinato, benzoato, o p-toluenesofonato. Ulteriori esempi di anticolinergici sono selezionati tra acido 2,2-difenilpropionico tropenolo ester-metobromuro; acido 2,2-difenilpropionico scopina ester-metobromuro; acido 2-fluoro-2,2-difenilacetico scopina ester-metobromuro; acido 2-fluoro-2,2-difenilacetico tropenolo estere-metobromuro; acido 3,3',4,4'-tetrafluorbenzilico tropenolo ester-metobromuro; acido 3,3',4,4'-tetrafluorbenzilico scopina ester-metobromuro; acido 4,4'-difluorbenzilico tropenolo ester-metobromuro; acido 4,4'-difluorbenzilico scopina ester-metobromuro; acido 3,3'-difluorbenzilico tropenolo ester-metobromuro; acido 3,3'-difluorbenzilico scopina ester-metobromuro; acido 9-idrossi-fluorene-9-di carbonio tropenolo ester-metobromuro; acido 9-fluoro-fluorene-9-di carbonio tropenolo ester-metobromuro; acido 9-idrossi-fluorene-9-di carbonio scopina ester-metobromuro; acido 9-fluoro-fluorene-9-di carbonio scopina ester metobromuro; acido 9-metil-fluorene-9-di carbonio tropenolo ester metobromuro; acido 9-metil-fluorene-9-di carbonio scopina ester metobromuro; acido benzilico ciclopropil tropina ester-metobromuro; acido 2,2-difenilpropionico ciclopropil tropina ester-metobromuro; acido 9-idrossi-xantene-9-di carbonio ciclopropil tropina ester-metobromuro; acido 9-metil-fluorene-9-di carbonio ciclopropil tropina ester-metobromuro; acido 9-metil-xantene-9-di carbonio ciclopropil tropina ester-metobromuro; acido 9-idrossi-fluorene-9-di carbonio ciclopropil tropina ester-metobromuro; acido 4,4'-difluorbenzilico metilester ciclopropil tropina ester-metobromuro; acido 9-idrossi-xantene-9-di carbonio tropenolo ester-metobromuro; acido 9-idrossi-xantene-9-di carbonio scopina ester metobromuro; acido 9-metil-xantene-9-di carbonio tropenolo ester-metobromuro; acido 9-metil-xantene-9-di carbonio scopina ester metobromuro; acido 9-etil-xantene-9-di carbonio tropenolo ester metobromuro; acido 9-difluormetil-xantene-9-di carbonio tropenolo ester-metobromuro; o acido 9-idrossimetil-xantene-9-di carbonio scopina ester metobromuro.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un corticosteroide selezionato tra Beclometasone, Betametasona, Budesonide, Butixocorte, Ciclesonide, Deflazacorte, Dexametasone, Etiprednolo,

Flunisolide, Fluticasone, Loteprednolo, Mometasone, Prednisolone, Prednisone, Rofleponide, Triamcinolone, Tipredano, {20R-16alfa,17alfa-[butilidenebis(ossi)]-6alfa,9alfa-difluoro-11beta-idrossi-17beta-(metiltio)androsta-4-en-3-one}; 9-fluoro-11beta,17,21-triidrossi-16alfa-metilpregna-1,4-diene-3,20-dione 21-cicloesanocarbossilato 17-ciclopropanocarbossilato; 16,17-butilidenediossi-6,9-difluoro-11-idrossi-17-(metiltio)androsta-4-en-3-one; flunisolide-21-[4'-(nitrossimetil)benzoato]; acido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)ossi]-11-idrossi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotionico (S)-fluorometilestere; acido 6,9-difluoro-11-idrossi-16-metil-3-oxo-17-propionilossi-androsta-1,4-dien-17-carbotionico (S)-(2-oxo-tetraidrofuran-3S-il)estere; o acido 6alfa,9alfa-difluoro-11beta-idrossi-16alfa-metil-3-oxo-17alfa-(2,2,3,3-terzametilciclopropilcarbonil)ossi-androsta-1,4-diene-17beta-carbossilico cianometil estere; facoltativamente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri, o come sali, solvati o idrati farmaceuticamente accettabili. Esempi di sali e derivati preferiti sono sali alcalini, ossia, sali di sodio o potassio, solfobenzoati, fosfati, isonicotinati, acetati, dicloroacetati, propionati, diidrogenofosfati, palmitati, pivalati, o furoati. Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore del PDE4 selezionato tra Enprofyllina, Teofyllina, Roflumilaste, Ariflo (Cilomilaste), Tofimilaste, Pumafentrina, Lirimilaste, Apremilaste, Arofillina, Atizorame, Oglemilastum, Tetomilaste; 5-[(N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carbossammide]-8-metossi-chinolina; 5-[N-(3,5-dicloro-1-ossido-4-piridinil)-carbossammide]-8-metossi-2-(trifluorometil)-chinolina; acido N-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobenzil)-5-idrossi-indolo-3-il]gliossilammide); 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-ammina; 4-[(2R)-2-[3-(ciclopentilossi)-4-metossifenil]-2-fenilettil]-piridina; N-[(3R)-3,4,6,7-tetraidro-9-metil-4-oxo-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk-][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-piridinacarbossammide; 4-[6,7-dietossi-2,3-bis(idrossimetil)-1-naftalenil]-1-(2-metossietil)-2(1H)-piridinone; 2-[4-[6,7-dietossi-2,3-bis(idrossimetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-ftalazinone; (3-(3-ciclopentilossi-4-metossibenzil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina; beta-[3-(ciclopentilossi)-4-metossifenil]-1,3-diidro-1,3-dioxa-2H-isoindolo-2-propanammide; 9-etil-2-metossi-7-metil-5-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(-5H)-one; 5-[3-(ciclopentilossi)-4-metossifenil]-3-[(3-metilfenil)metil](3S,5S)-2-piperidinone; 4-[1-[3,4-bis(difluorometossi)fenil]-2-(3-metil-1-ossido-4-piridinil)etil]-alfa,alfa-bis(trifluorometil)-

benzenemetanolo; N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridina-4-il)-4-difluorometossi-3-ciclopropilmetossi-benzammide; (-)p-[(4aR\*,10bS\*)-9-etossi-1,2,3,4,4a,10b-esaidro-8-metossi-2-metil-benzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzammide; (R)-(+)-1-(4-bromobenzil)-4-[(3-ciclopentilossi)-4-metossifenil]-2-pirrolidone; 3-(ciclopentilossi-4-metossifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]-benzil)-2-pirrolidone; acido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentilossi-4-metossifenil)cicloesan-1-di carbonio]; 2-Carbometossi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetossi-4-difluorometossifenil)-cicloesan-1-one; cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetossi-4-difluorometossifenil)cicloesan-1-olo]; (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentilossi-4-metossifenil)pirrolidina-2-iliden]acetato; (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentilossi-4-metossifenil)pirrolidina-2-iliden]acetato; 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina; o 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(terz-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina; facoltativamente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri, o come sali, solvati o idrati farmaceuticamente accettabili. Sali preferiti sono selezionati tra il gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato, e idro-p-toluenesolfonato.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un antagonista degli LTD4 selezionati tra Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, Masikulast, L-733321 (vedi il composto 2ab di D. Guay et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 (1998) 453-458); (E)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butossi]fenil]etenil]-2-(1H-tetrazolo-5-il)-4H-1-benzopiran-4-one; acido 4-[6-acetil-3 - [3 -(4-acetil-3 -idrossi-2-propilfeniltio)propossi] -2-propil-fenossi]-butirrico; acido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-chinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-idrossi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropano-acetico; acido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-idrossi-1-metiletil)fenil)propil)tio) metil)ciclopropano acetico; o acido [2-[[2-(4-terz-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]ossimetil]fenil]acetico; facoltativamente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri, o come sali, solvati o idrati farmaceuticamente accettabili. Sali preferiti sono selezionati tra il gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato, e idro-

p-toluenesolfonato. Ulteriori esempi di sali e derivati facoltativamente preferiti sono sali alcalini, ossia, sali di sodio o potassio, solfobenzoiati, fosfati, isonicotinati, acetati, propionati, diidrogenfosfati, palmitati, pivalati, o furoati.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore dell'EGFR selezionato tra Cetuximab; Trastuzumab; Panitumumab; Gefitinib; Canertinib; Erlotinib; Mab ICR-62; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolina-4-il)-1-oxo-2-butene-1-il]amino]-7-ciclopropilmetossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-butene-1-il]amino]-7-ciclopropilmetossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-butene-1-il]amino]-7-ciclopropilmetossi-chinazolina; 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolina-4-il)-1-oxo-2-butene-1-il]amino]-7-ciclopentilossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolina-4-il)-1-oxo-2-butene-1-il]amino]-7-ciclopropilmetossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolina-4-il)-1-oxo-2-butene-1-il]amino]-7-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)ossi]-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metossimetil-6-oxo-morfolina-4-il)-1-oxo-2-butene-1-il]amino]-7-ciclopropilmetossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolina-4-il)-etossi]-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metossi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-butene-1-il]amino)-7-ciclopropilmetossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-butene-1-il]amino]-7-ciclopentilossi-chinazolina; 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metossietil)-amino)-1-oxo-2-butene-1-il]amino]-7-ciclopropilmetossi-chinazolina; 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metossi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-butene-1-il]amino)-7-ciclopropilmetossi-chinazolina; 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metossi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-butene-1-il]amino)-7-ciclopropilmetossi-chinazolina; 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(tetraidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-butene-1-il]amino)-7-ciclopropilmetossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-butene-1-il]amino]-7-((R)-tetraidrofuran-3-ilossi)-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-butene-1-il]amino]-7-((S)-tetraidrofuran-3-ilossi)-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metossi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-butene-1-

il]amino)-7-ciclopentilossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-butene-1-il]amino}-7-ciclopentilossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-butene-1-il]amino}-7-[(R)-(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-butene-1-il]amino}-7-[(S)-(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina; 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metossi-etossi)-chinazolina; 4-[(3-Clor-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolina-4-il)-propilossi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-chinazolina; 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-idrossifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; 3-ciano-4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-butene-1-il]amino}-7-etossi-chinolina; 4-{{3-clor-4-(3-fluor-benzilossi)-fenil]amino}-6-(5-{{(2-metansolfonil-etil)amino]metil}-furan-2-il)chinazolina; 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{{4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolina-4-il)-1-oxo-2-butene-1-il]amino}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(morfolina-4-il)-1-oxo-2-butene-1-il]amino}-7-[(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-[N,N-bis-(2-metossi-etil)-amino]-1-oxo-2-butene-1-il]amino}-7-[(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina; 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{{4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolina-4-il)-1-oxo-2-butene-1-il]amino}-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolina-4-il)-etossi]-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolina-4-il)-etossi]-7-[(R)-(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolina-4-il)-etossi]-6-[(S)-(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{{2-[4-(2-oxo-morfolina-4-il)-piperidin-1-il]-etossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[1-(terz-butilossicarbonil)-piperidina-4-ilossi]-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-amino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-metansolfonilamino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(tetraidropiran-3-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metil-piperidina-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{{1-[(morfolina-4-il)carbonil]-piperidina-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{{1-[(metossimetil)carbonil]-piperidina-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(piperidina-3-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[1-(2-

acetilamino-etil)-piperidina-4-ilossi]-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilossi)-7-etossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-((S)-tetraidrofuran-3-ilossi)-7-idrossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilossi)-7-(2-metossi-etossi)-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)solfonilamino]-cicloesano-1-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolina-4-il)carbonilamino]-cicloesano-1-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolina-4-il)solfonilamino]-cicloesano-1-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilossi)-7-(2-acetil-amino-etossi)-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilossi)-7-(2-metano-solfonilamino-etossi)-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(piperidina-1-il)carbonil]-piperidina-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidina-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetraidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolina-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolina-4-il)solfonil]-N-metil-amino}-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-etansolfonilamino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metansolfonil-piperidina-4-ilossi)-7-etossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metansolfonil-piperidina-4-ilossi)-7-(2-metossi-etossi)-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[1-(2-metossi-acetil)-piperidina-4-il-ossi]-7-(2-metossi-etossi)-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(terz-butilossicarbonil)-piperidina-4-ilossi]-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidina-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazina-1-il)-carbonil]-N-metil-amino}-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolina-4-il)carbonilamino]-cicloesano-1-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[2-(2-ossopirrolidina-1-il)etil]-piperidina-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{1-

[(morfolina-4-il)carbonil]-piperidina-4-ilossi}-7-(2-metossi-etossi)-chinazolina; 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidina-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metilpiperidina-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansolfonil-piperidina-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metil-piperidina-4-ilossi)-7-(2-metossi-etossi)-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(1-isopropilossicarbonil-piperidina-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metossi-acetil)-N-metil-amino]-cicloesano-1-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidina-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metossi-acetil)-piperidina-4-ilossi]-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolina-4-il)carbonil]-piperidina-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[cis-2,6-dimetil-morfolina-4-il)-carbonil]-piperidina-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolina-4-il)carbonil]-piperidina-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]-ept-5-il)carbonil]-piperidina-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metossietil-amino)-carbonil]-piperidina-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(1-etil-piperidina-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(2-metossietil)carbonil]-piperidina-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(3-metossipropil-amino)-carbonil]-piperidina-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansolfonil-N-metil-amino)-cicloesano-1-ilossi]-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-cicloesano-1-ilossi]-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansolfonil-N-metil-amino)-cicloesano-1-ilossi]-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolina-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolina-4-il)-etossi]-7-[(S)-(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina; 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metansolfonil-piperidina-4-

ilossi)-7-metossi-chinazolina; o 4-[(3-clor-4-fluorofenil)amino]-6-(1-ciano-piperidina-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina; facoltativamente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri, o come sali, solvati o idrati farmaceuticamente accettabili. Sali preferiti sono selezionati tra il gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato, e idro-p-toluenesolfonato.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un antagonista della dopamina selezionato tra Bromocriptina, Cabergolina, Alfa-diidroergocriptina, Lisuride, Pergolide, Pramipexolo, Roxindolo, Ropinirolo, Talipexolo, Terguride, e Viozono, facoltativamente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri, o come sali, solvati o idrati farmaceuticamente accettabili. I sali preferiti sono quelli selezionati tra il gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato, e idro-p-toluenesolfonato.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un agente antiallergico selezionato tra Epinastina, Cetirizina, Azelastina, Fexofenadina, Levocabastina, Loratadina, Mizolastina, Ketotifene, Emedastina, Dimetindene, Clemastina, Bamipina, Cexclorfeniramina, Feniramina, Dossilamina, Clorfenoxamina, Dimenidrinato, Difenidramina, Prometazina, Ebastina, Olopatadina, Desloratidina, e Meclozina, facoltativamente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri, o come sali, solvati o idrati farmaceuticamente accettabili. I sali preferiti sono quelli selezionati tra il gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato, e idro-p-toluenesolfonato.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore della MAP chinasi selezionato tra Bentamapimod, Doramapimod, 5-Carbamoilindolo, 6-[(aminocarbonil)(2,6-difluorofenil)amino]-2-(2,4-difluorofenil)-3-piridina carbossammide, alfa-[2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinil]-2-benzotiazolo acetonitrile, acido 9,12-epossi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazolo-cine-10-carbossilico, o 4-[3-(4-clorofenil)-5-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazolo-4-il]-pirimidina, facoltativamente in

forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri, o come sali, solvati o idrati farmaceuticamente accettabili. I sali preferiti sono quelli selezionati tra il gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato, e idro-p-toluenesolfonato.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore di MRP4 selezionato tra N-acetil-dinitrofenil-cisteina, cGMP, colato, diclofenac, deidroepiandrosterone-3-glucuronide, deidroepiandrosterone-3-solfato, dilazep, dinitrofenil-S-glutatione, estradiol-17-beta-glucuronide, estradiol-3,17-disolfato, estradiol-3-glucuronide, estradiol-3-solfato, estrone-3-solfato, flurbiprofen, folato, N5-formil-tetraidrofolato, glicocolato, acido glicolitocolico solfato, ibuprofene, indometacin, indoprofene, ketoprofene, acido litocolico solfato, metotrexato, acido (E)-3-[[[3-[2-(7-cloro-2-chinolinil)etenil]fenil]-[3-dimetilamino]-3-ossopropil]tio]metil]tio]-propanoico, alfa-naftil-beta-D-glucuronide, nitrobenzil mercaptopurina riboside, probenecid, valsopodar, sildenafil, sulfinpirazone, taurochenodeossicolato, taurocolato, taurodeossicolato, taurolitocolato, acido taurolitocolico solfato, topotecan, trequinsin, zaprinast o dipiridamolo, facoltativamente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri, o come sali, solvati o idrati farmaceuticamente accettabili. Sali preferiti sono selezionati tra il gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato, e idro-p-toluenesolfonato.

Secondo una forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore dell'iNOS selezionato tra S-(2-aminoetil)isotio-urea, aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, 5,6-diidro-6-metil-4H-1,3-tiazina-2-ammina (AMT), L-canavanin, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiourea, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea, S-metiltiocitrullina, S-etiltiocitrullina, L-NA (N<sup>o</sup>-nitro-L-arginin), L-NAME (N<sup>o</sup>-nitro-L-argininmetilestere), L-NMMA (N<sup>o</sup>-monometil-L-arginin), L-NIO (N<sup>o</sup>-iminoetil-L-ornitin), L-NIL (N<sup>o</sup>-iminoetil-lisin), acido (S)-6-acetimidoilamino-2-amino-esanoico (1H-tetrazolo-5-il)-ammide; N-[[3-(aminometil)fenil]metil]-etanimidammide; acido (S)-4-(2-acetimidoilamino-etilsolfanil)-2-amino-butirrico; 2-[2-(4-metossi-piridina-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 2-((R)-3-amino-1-fenil-propossi)-4-clor-5-fluorbenzonitrile; 2-((1R,3S)-3-

amino-4-idrossi-1-tiazolo-5-il-butilsolfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrile; 2-((1R,3 S)-3-amino-4-idrossi-1-tiazolo-5-il-butilsolfanil)-4-clor-benzonitrile; 2-((1R,3S)-3-amino-4-idrossi-1-tiazolo-5-il-butilsolfanil)-5-clor-benzonitrile; (2S,4R)-2-amino-4-(2-clor-5-trifluorometil-fenilsolfanil)-4-tiazolo-5-il-butano-1-olo; 2-((1R,3S)-3-amino-4-idrossi-1-tiazolo-5-il-butilsolfanil)-5-clor-nicotinonitrile; 4-((S)-3-amino-4-idrossi-1-fenil-butilsolfanil)-6-metossi-nicotinonitrile; o 3-fenil-3,4-diidro-1-isochinolinammina sostituito come ad esempio 1S,5S,6R)-7-clor-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]ept-2-ene-3-ilamin(4R,5R)-5-etil-4-metil-tiazolidina-2-ilideneammina, (1S,5S,6R)-7-clor-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]ept-2-ene-3-ilamin, (4R,5R)-5-etil-4-metil-tiazolidina-2-ilideneammina, (4R,5R)-5-etil-4-metil-selenazolidina-2-ilideneammina, 4-aminotetraidrobiopterina, (E)-3-(4-clor-fenil)-N-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometil-pirimidina-4-ilossi)-piperidina-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridina-2-il-etil)-acrilammide, 3-(2,4-difluor-fenil)-6-[2-(4-imidazolo-1-ilmetil-fenossi)-etossi]-2-fenil-piridina, acido 3-{{(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-carbamoil}-metil}-4-(2-imidazolo-1-il-pirimidina-4-il)-piperazina-1-di carbonio metilestere, o acido (R)-1-(2-imidazolo-1-il-6-metil-pirimidina-4-il)-pirrolidina-2-di carbonio (2-benzo[1,3]diossol-5-il-etil)-ammide, facoltativamente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri, o come sali, solvati o idrati farmaceuticamente accettabili. Sali preferiti sono selezionati tra il gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato, e idro-p-toluenesolfonato. Ulteriori esempi di inibitori dell'iNOS che possono essere menzionati includono oligonucleotidi antisenso, specialmente quegli oligonucleotidi antisenso che si legano agli acidi nucleici che codificano l'iNOS, esempi dei quali sono divulgati in WO 01/52902, incorporato nella presente come riferimento nella sua interezza.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore della SYK selezionato tra 2-[(2-aminoetil)amino]-4-[(3-bromofenil)amino]-5-pirimidinacarbossammide; 2-[[7-(3,4-dimetossifenil)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-il]amino]-3-piridinacarbossammide; 6-[[5-fluoro-2-[3,4,5-trimetossifenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b]-1,4-ossazin-3(4H)-one; N-[3-bromo-7-(4-metossifenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; 7-(4-metossifenil)-N-metil-1,6-naftiridina-5-

ammia; N-[7-(4-metossifenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(2-tienil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,2-etanediammina; N-[7-(4-metossifenil)-2-(trifluorometil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(4-metossifenil)-3-fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-(7-fenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(3-fluorofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(3-clorofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[3-(trifluorometossi)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(4-clorofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(diethylamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(4-metilfenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(metiltio)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(1-metilettil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metil-1,6-naftiridina-5-ammina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetil-1,6-naftiridina-5-ammina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-butanodiammina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,5-pentanodiammina; 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]ossi]-1-propanolo; 4-[5-(4-aminobutossi)-1,6-naftiridina-7-il]-N,N-dimetil-benzenammina; 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]amino]-1-butanolo; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-N-metil-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-N'-metil-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-N,N'-dimetil-1,3-propanodiammina; 1-amino-3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanolo; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propanodiammina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-piridinilmetil)-1,6-naftiridina-5-ammina; N-[(2-aminofenil)metil]-7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-ammina; N-[7-[6-(dimetilamino)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[3-cloro-4-(diethylamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-

propanodiammina; N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metossifenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-3-metil-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-3-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,2-etanediammina; N-[7-(4-metossifenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,6-naftiridina-1,3-propanodiammina; N,N'-bis(3-aminopropil)-7-(4-metossifenil)-2,5-diammina; N-[7-(4-metossifenil)-2-(fenilmetossi)-1,6-naftiridina-5-il]-1,6-naftiridina-1,3-propanodiammina; N5-(3-aminopropil)-7-(4-metossifenil)-N2-(fenilmetil)-2,5-diammina; N-[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(3,4,5-trimetossifenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(3,4-dimetilfenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; 1-amino-3-[[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanolo; 1-amino-3-[[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanolo; 1-amino-3-[[7-(4'-metossi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanolo; 1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimetossifenil)-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanolo; 1-amino-3-[[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanolo; N-[7-(4'-metossi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propanodiammina; 1-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanolo; 2-[[2-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]amino]-etil]tio]-etanolo; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-metil-5-isossazolil)-1,6-naftiridina-5-ammina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-4-pirimidinil-1,6-naftiridina-5-ammina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-cicloesano diammina; N,N-dimetil-4-[5-(1-piperazinil)-1,6-naftiridina-7-il]-benzenammina; 4-[5-(2-metossietossi)-1,6-naftiridina-7-il]-N,N-dimetil-benzeneammina; 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-4-piperidinolo; 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-3-pirrolidinolo; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-furanilmetil)-1,6-naftiridina-5-ammina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[3-(1H-imidazolo-1-il)propil]-1,6-naftiridina-5-ammina; 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-4-piperidina carbossammide; 1-[3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]amino]propil]-2-pirrolidinone; N-[3'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridina-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetammide; N-[7-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[4'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridina-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetammide; N-[7-[4-(1,3-benzodiossol-5-il)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(2-tienil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-fluoro-3-

(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(3-piridinil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(1,3-benzodiossol-5-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(6-metossi-2-naftalenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(4-piridinilmetil)-1,6-naftiridina-5-ammina; 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]metilamino]-propanonitrile; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1,6-naftiridina-5-ammina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,2-cicloesanodiammina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,2-cicloesanodiammina, (1R,2S)-rel-; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,2-benzene dimetanammina; N-[7-[4-(diethylamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-butanodiammina; N-[7-[3',5'-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-1,6-naftiridina-5-il]-,3-propanodiammina; N-[7-(3'-metossi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propano-diammina; N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]ossi]-1-butanolo; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-cicloesanodiammina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)-1,6-naftiridina-5-ammina; N-[7-[3-bromo-4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propano-diammina; N-[7-(1-metil-1H-indolo-5-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-(3-bromo-4-metossifenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiammina; N-[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-cicloesanodiammina; N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-cicloesanodiammina; N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metossifenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-cicloesanodiammina; N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-cicloesanodiammina; N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-cicloesano-diammina; 4-[[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]ossi]-cicloesanolo; N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propano-diammina; N,N-dimetil-4-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1,6-naftiridina-7-il]-benzenammina; 4-[[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]ossi]-cicloesanolo; N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-butanodiammina; o acido 3-[[5-[(3-aminopropil)amino]-7-(4-metossifenil)-1,6-naftiridina-2-il]-amino]propil]-carbamico-1,1-dimetiletil

estere, facoltativamente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri, o come sali, solvati o idrati farmaceuticamente accettabili. Sali preferiti sono selezionati tra il gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato, e idro-p-toluenesolfonato.

Queste composizioni farmaceutiche sono somministrate come formulazioni orali contenenti circa 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, o 400 mg di un composto di Composto 1, di Composto 2, o entrambi. Secondo questo aspetto, le composizioni farmaceutiche comprendono inoltre un riempitivo; un disgregante, o un lubrificante, o combinazioni degli stessi.

Si apprezzerà inoltre che le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere impiegate in terapie di combinazione; ossia, le composizioni possono essere somministrate contemporaneamente, prima, o successivamente a uno o più altri agenti terapeutici desiderati o procedure mediche.

Un aspetto della presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una compressa, in cui la compressa comprende una dispersione essiccata mediante nebulizzazione del Composto 1 e del Composto 2 e uno o più eccipienti selezionati tra un riempitivo; un disgregante; un tensioattivo, un legante; un agente umettante, e un lubrificante.

Secondo alcune forme di realizzazione, la compressa comprende da circa 25 mg a circa 75 mg del Composto 1.

Secondo alcune forme di realizzazione, la compressa comprende da circa 100 mg a circa 200 mg del Composto 2.

E, secondo alcune forme di realizzazione, la compressa comprende uno o più eccipienti selezionati tra un agente di carica, un disgregante, un lubrificante, un legante o una combinazione degli stessi. Ad esempio, la compressa comprende da circa 100 mg a circa 300 mg di un agente di carica. In alcuni casi, l'agente di carica comprende cellulosa microcristallina. In altri esempi, la compressa comprende da circa 12 mg a circa 36 mg di disgregante. In alcuni casi, il disgregante comprende sodio croscarmellosio. In alcuni esempi, la compressa comprende da circa 1 mg a circa 5 mg di lubrificante. In alcuni casi, il lubrificante comprende stearato di magnesio. Inoltre, in alcuni esempi, la compressa comprende da circa 25 mg a circa 75 mg di legante. In alcuni casi, il legante

comprende idrossipropilmetilcellulosa.

Un aspetto della presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente un primo agente e un secondo agente, in cui il primo agente comprende una forma amorfa del Composto 1, e il secondo agente comprende una forma amorfa del Composto 2.

Secondo alcune forme di realizzazione, il primo agente comprende inoltre una prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente il Composto 1 e un legante. Ad esempio, la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende da circa il 70% in peso a circa il 90% in peso del Composto 1 e da circa il 10% in peso a circa il 30% in peso del legante. In alcuni esempi, il legante comprende idrossipropilmetilcellulosa.

Secondo alcune forme di realizzazione, il secondo agente comprende inoltre una seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprendente il Composto 2 e un legante. Ad esempio, la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende da circa il 70% in peso a circa il 90% in peso del Composto 2 e da circa il 10% in peso a circa il 30% del legante.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre da circa il 5% in peso a circa il 20% in peso del primo agente.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre da circa il 15% in peso a circa il 60% in peso del secondo agente.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre uno o più eccipienti selezionati tra un agente di carica, un disgregante, un lubrificante, un legante o qualsiasi combinazione degli stessi. Ad esempio, la composizione farmaceutica comprende inoltre da circa il 30% in peso a circa il 50% in peso di un agente di carica. In alcuni casi, l'agente di carica comprende cellulosa microcristallina.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre da circa l'1% in peso a circa il 10% in peso di un disgregante. In alcuni esempi, il disgregante comprende croscarmellosio sodico.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre meno di circa l'1% in peso di un lubrificante. In alcuni casi, il lubrificante comprende stearato di magnesio.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende una compressa.

Secondo alcune forme di realizzazione, la compressa comprende da circa 30 mg a circa 85 mg del primo agente.

Secondo alcune forme di realizzazione, la compressa comprende da circa 150 mg a circa 250 mg del secondo agente.

Secondo alcune forme di realizzazione, la compressa comprende uno o più eccipienti selezionati tra un agente di carica, un disgregante, un lubrificante, un legante o qualsiasi combinazione degli stessi. Ad esempio, la compressa comprende da circa 100 mg a circa 300 mg di un agente di carica. In alcuni casi, l'agente di carica comprende cellulosa microcristallina. In altri esempi, la compressa comprende da circa 12 mg a circa 36 mg di disgregante. In alcuni casi, il disgregante comprende croscarmellosio sodico. In alcuni esempi, la compressa comprende da circa 1 mg a circa 5 mg di lubrificante. Ad esempio, il lubrificante comprende stearato di magnesio.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre un agente terapeutico aggiuntivo (per esempio, uno qualsiasi degli API descritti nella presente). In alcuni esempi, l'agente terapeutico aggiuntivo è un altro correttore del CFTR (ad esempio, uno qualsiasi dei correttori del CFTR descritti nella presente) diverso dal Composto 1. In alcuni esempi, l'agente terapeutico aggiuntivo è un altro potenziatore del CFTR (ad esempio, uno qualsiasi dei potenziatori del CFTR descritti nella presente) diverso dal Composto 2.

Le compresse della presente invenzione possono essere prodotte compattando o comprimendo un impasto o composizione, ad esempio, polvere o granuli, sotto pressione per formare una forma tridimensionale stabile (per esempio una compressa). Nel presente utilizzo, "compressa" include forme unitarie di dosaggio farmaceutico di compresse di tutte le forme e dimensioni, sia rivestite che non rivestite.

### **Granulazione e compressione**

Secondo alcune forme di realizzazione, forme solide, tra cui polveri comprendenti gli agenti attivi Composto 1 amorfo e Composto 2 amorfo e gli eccipienti farmaceuticamente accettabili inclusi (per esempio riempitivo, diluente, disgregante, tensioattivo, agente scorrevole, legante, lubrificante o qualsiasi combinazione degli stessi) possono essere sottoposti a un processo di granulazione a secco. Il processo di granulazione a secco fa

agglomerare la polvere in particelle più grandi aventi una dimensione adatta per un'ulteriore lavorazione. La granulazione a secco può migliorare la scorrevolezza di una miscela per produrre compresse che soddisfano la richiesta di variazione della massa o uniformità del contenuto.

Le formulazioni descritte nella presente possono essere prodotte utilizzando una o più fasi di miscelazione e granulazioni a secco. L'ordine e il numero delle fasi di miscelazione e granulazione non sembrano essere critiche. Tuttavia, almeno uno degli eccipienti e il Composto 1 amorfo e il Composto 2 amorfo possono essere sottoposti a granulazione a secco o granulazione ad alta velocità a umido prima della compressione in compresse. La granulazione a secco del Composto 1 amorfo e del Composto 2 amorfo e degli eccipienti realizzata insieme prima della compressione in compresse sembra essere, inaspettatamente, un modo semplice, economico ed efficiente per fornire uno stretto contatto fisico tra gli ingredienti delle presenti composizioni e formulazioni, determinando perciò una formulazione in compresse con buone proprietà di stabilità. La granulazione a secco può essere svolta mediante un processo meccanico, che trasferisce energia alla miscela senza utilizzare sostanze liquide (non sotto forma di soluzioni acquose, soluzioni basate su soluti organici, o miscele delle stesse) a differenza dei processi di granulazione a umido, anch'essi contemplati nella presente. In generale, il processo meccanico richiede una compattazione come quella fornita da una compattazione a rulli. Un esempio di un metodo alternativo per la granulazione a secco è la compressione delle polveri in tavolette o "slugging".

Secondo alcune forme di realizzazione, la compattazione a rulli è un processo di granulazione che comprende una compattazione meccanica altamente intensiva di una o più sostanze. Secondo alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica comprendente un impasto di polveri è compressa, ossia compattata mediante rulli, tra due rulli ruotanti in direzione opposta per realizzare un foglio solido che viene successivamente frantumato in un setaccio fino a formare un materiale particolato. In questo materiale particolato si può ottenere uno stretto contatto meccanico tra gli ingredienti. Un esempio di attrezzatura di compattazione a rulli è Minipactor® a Gerteis 3W-Polygran di Gerteis Maschinen+Processengineering AG.

Secondo alcune forme di realizzazione, la compressione in compresse secondo l'invenzione può avvenire senza

l'utilizzo di sostanze liquide (né sotto forma di soluzioni acquose, soluzioni basate su soluti organici, o miscele delle stesse), ossia mediante un processo di granulazione a secco. Secondo una tipica forma di realizzazione, il nucleo o la compressa risultante ha una resistenza alla compressione nell'intervallo da circa 1kp a 15 kP; ad esempio da 1,5 a 12,5 kP, preferibilmente nell'intervallo da 2 a 10 kP.

#### **Procedura di fabbricazione breve**

Secondo alcune forme di realizzazione, gli ingredienti sono pesati in base alla formula indicata nella presente. In seguito, tutti gli ingredienti intragranulari sono setacciati e miscelati con cura. Gli ingredienti possono essere lubrificati con un lubrificante adatto, ad esempio, stearato di magnesio. La fase successiva può comprendere la compattazione/compressione in tavolette dell'impasto di polvere e degli ingredienti delle dimensioni desiderate. In seguito, le mescole compattate o compresse in tavolette sono macinate in granuli e setacciate per ottenere la dimensione desiderata. In seguito, i granuli possono essere ulteriormente lubrificati con, ad esempio, stearato di magnesio. In seguito, la composizione granulare dell'invenzione può essere compressa su punzoni adatti in varie formulazioni farmaceutiche in conformità all'invenzione. Facoltativamente, le compresse possono essere rivestite con un film, un colorante o altro rivestimento.

Un altro aspetto dell'invenzione fornisce un metodo per produrre una composizione farmaceutica comprendente un impasto di una composizione comprendente il Composto 1 amorfo e il Composto 2 amorfo e uno o più eccipienti selezionati tra: un riempitivo, un diluente, un legante, un agente scorrevole, un tensioattivo, un lubrificante, un disgregante, e comprimendo la composizione in una compressa avente una dissoluzione di almeno il 50% circa in 30 minuti circa.

Secondo un'altra forma di realizzazione, un processo di granulazione a umido è effettuato per ottenere la formulazione farmaceutica dell'invenzione da un impasto di ingredienti in polvere e liquidi. Ad esempio, una composizione farmaceutica comprendente un impasto di una composizione comprendente il Composto 1 amorfo e il Composto 2 amorfo e uno o più eccipienti selezionati tra: un riempitivo, un diluente, un legante, un agente scorrevole, un tensioattivo, un lubrificante, un disgregante, che sono pesati in base alla formula indicata nella presente. In seguito, tutti gli ingredienti intragranulari sono setacciati e miscelati in un granulatore ad alta o bassa

velocità utilizzando acqua o acqua con un tensioattivo o acqua con un legante o acqua con un tensioattivo e un legante per granulare la miscela di polveri. Si può anche utilizzare un fluido diverso dall'acqua con o senza tensioattivo e/o legante per granulare la miscela di polveri. In seguito, i granuli umidi possono essere facoltativamente macinati utilizzando un mulino adatto. In seguito, l'acqua può essere facoltativamente rimossa dall'impasto essiccando gli ingredienti in qualsiasi maniera adatta. In seguito, i granuli essiccati possono essere facoltativamente macinati fino a ottenere la dimensione richiesta. In seguito, si possono aggiungere eccipienti extra granulari (ad esempio un riempitivo, un diluente, e un disgregante) creando una miscela. In seguito, i granuli dimensionati possono essere ulteriormente lubrificati con stearato di magnesio e un disgregante, ad esempio, croscarmellosio sodico. In seguito, la composizione granulare dell'invenzione può essere setacciata durante un tempo sufficiente per ottenere la dimensione corretta e poi compressa su punzoni adatti in varie formulazioni farmaceutiche in conformità all'invenzione. Facoltativamente, le compresse possono essere rivestite con un film, un colorante o altro rivestimento.

Ognuno degli ingredienti del presente esempio di impasto è descritto in precedenza e negli Esempi che seguono. Inoltre, l'impasto può comprendere additivi facoltativi, tra cui, uno o più coloranti, uno o più aromi, e/o una o più fragranze come descritto in precedenza e negli Esempi che seguono. Per alcune forme di realizzazione, anche le relative concentrazioni (per esempio la % in peso) di ognuno di questi ingredienti (e degli additivi facoltativi) nell'impasto sono state presentate in precedenza e negli Esempi che seguono. Gli ingredienti che costituiscono l'impasto possono essere forniti in sequenza o in qualsiasi combinazione di addizioni; inoltre, gli ingredienti o le combinazioni di ingredienti possono essere forniti in qualsiasi ordine. Secondo una forma di realizzazione, il lubrificante è l'ultimo componente aggiunto all'impasto.

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'impasto comprende una composizione del Composto 1 amorfo e del Composto 2 amorfo e uno o più eccipienti selezionati tra: un legante, un agente scorrevole, un tensioattivo, un diluente, un lubrificante, un disgregante, e un riempitivo, in cui ognuno di questi ingredienti è fornito sotto forma di polvere (per esempio, è fornito come particelle aventi un diametro intermedio o medio, misurato mediante diffusione luminosa, di 250  $\mu\text{m}$  o meno (per esempio, 150  $\mu\text{m}$  o meno, 100  $\mu\text{m}$  o meno, 50  $\mu\text{m}$  o meno, 45  $\mu\text{m}$  o

meno, 40 µm o meno, o 35 µm o meno)). Ad esempio, l'impasto comprende una composizione del Composto 1 amorfo e del Composto 2 amorfo e un diluente, un agente scorrevole, un tensioattivo, un lubrificante, un disgregante e un riempitivo, in cui ognuno di questi ingredienti è fornito sotto forma di polvere (per esempio, è fornito come particelle aventi un diametro intermedio, misurato mediante diffusione luminosa, di 250 µm o meno (per esempio, 150 µm o meno, 100 µm o meno, 50 µm o meno, 45 µm o meno, 40 µm o meno, o 35 µm o meno)). In un altro esempio, l'impasto comprende una composizione del Composto 1 amorfo, del Composto 2 amorfo e un diluente, un legante, un tensioattivo, un lubrificante, un disgregante e un riempitivo, in cui ognuno di questi ingredienti è fornito sotto forma di polvere (per esempio, è fornito come particelle aventi un diametro intermedio, misurato mediante diffusione luminosa, di 250 µm o meno (per esempio, 150 µm o meno, 100 µm o meno, 50 µm o meno, 45 µm o meno, 40 µm o meno, o 35 µm o meno)).

Secondo un'altra forma di realizzazione, l'impasto comprende una composizione del Composto 1 amorfo, del Composto 2 amorfo e qualsiasi combinazione di: un legante, un agente scorrevole, un tensioattivo, un lubrificante, un disgregante e un riempitivo, in cui ognuno di questi ingredienti è sostanzialmente privo d'acqua. Ognuno degli ingredienti comprende meno del 5% in peso (per esempio, meno del 2% in peso, meno dell'1% in peso, meno dello 0,75% in peso, meno dello 0,5% in peso, o meno dello 0,25% in peso) di acqua in peso dell'ingrediente. Ad esempio, l'impasto comprende una composizione del Composto 1 amorfo, del Composto 2 amorfo, un diluente, un agente scorrevole, un tensioattivo, un lubrificante, un disgregante, e un riempitivo, in cui ognuno di questi ingredienti è sostanzialmente privo d'acqua. Secondo alcune forme di realizzazione, ognuno degli ingredienti comprende meno del 5% in peso (per esempio, meno del 2% in peso, meno dell'1% in peso, meno dello 0,75% in peso, meno dello 0,5% in peso, o meno dello 0,25% in peso) di acqua in peso dell'ingrediente.

Secondo un'altra forma di realizzazione, la compressione dell'impasto in una compressa è realizzata riempiendo una forma (per esempio, uno stampo) con l'impasto e applicando pressione all'impasto. Ciò può essere realizzato utilizzando una pressa per stampi o un altro apparecchio simile. Secondo alcune forme di realizzazione, l'impasto del Composto 1 amorfo, del Composto 2 amorfo, e degli eccipienti può essere prima lavorato in forma granulare.

I granuli possono essere in seguito dimensionati e compressi in compresse o formulati per l'incapsulamento secondo metodi noti nella tecnica farmaceutica. Va anche notato che l'applicazione di pressione all'impasto nella forma può essere ripetuta utilizzando la stessa pressione durante ogni compressione o utilizzando diverse pressioni durante le compressioni. In un altro esempio, l'impasto degli ingredienti in polvere o dei granuli può essere compresso utilizzando una pressa per stampi che applica una pressione sufficiente per formare una compressa avente una dissoluzione di almeno il 50% circa o più in 30 minuti circa (per esempio circa il 55% o più in circa 30 minuti o circa il 60% o più in circa 30 minuti). Ad esempio, la miscela è compressa utilizzando una pressa per stampi per produrre una durezza della compressa di almeno circa 5 kP (almeno circa 5,5 kP, almeno circa 6 kP, almeno circa 7 kP, almeno circa 10 kP, o almeno 15 kP). In alcuni casi, l'impasto è compresso per produrre una durezza della compressa tra circa 5 e 20 kP.

Secondo alcune forme di realizzazione, le compresse comprendenti una composizione farmaceutica come descritto nella presente possono essere rivestite con circa il 3,0% in peso di un rivestimento con film comprendente un colorante, in peso della compressa. In alcuni casi, la sospensione o la soluzione di colorante utilizzate per rivestire le compresse comprendono circa il 20% p/p di solidi in peso della sospensione o soluzione di colorante. In ulteriori casi ancora, le compresse rivestite possono essere contrassegnate da un logo, altra immagine o testo.

Secondo un'altra forma di realizzazione, il metodo per produrre una composizione farmaceutica comprende fornire un impasto di forme solide, per esempio un impasto di ingredienti in polvere e/o liquidi, l'impasto comprendendo il Composto 1 amorfo, il Composto 2 amorfo, e uno o più eccipienti selezionati tra: un legante, un agente scorrevole, un diluente, un tensioattivo, un lubrificante, un disgregante, e un riempitivo; miscelare l'impasto fino a quando l'impasto è sostanzialmente omogeneo, e comprimere o compattare l'impasto in una forma granulare. In seguito la composizione granulare comprendente il Composto 1 amorfo e il Composto 2 amorfo può essere compressa in compresse come descritto in precedenza o negli Esempi che seguono. In alternativa, metodi per produrre una composizione farmaceutica comprendono fornire un impasto del Composto 1 amorfo, del Composto 2 amorfo e uno o più eccipienti, per esempio un legante, un agente scorrevole, un

diluyente, un tensioattivo, un lubrificante, un disgregante e un riempitivo, miscelare l'impasto fino a quanto l'impasto è sostanzialmente omogeneo, e comprimere/compattare l'impasto in una forma granulare utilizzando un compattatore a rulli utilizzando una composizione per granulazione a secco come indicato negli Esempi seguenti o in alternativa, compressi/compattati in granuli utilizzando un processo di compattazione dei granuli ad alta velocità indicato negli Esempi seguenti. Formulazioni farmaceutiche, ad esempio una compressa descritta nella presente, possono essere effettuate utilizzando i granuli preparati incorporando il Composto 1 amorfo e il Composto 2 in aggiunta agli eccipienti selezionati descritti nella presente.

Secondo alcune forme di realizzazione, l'impasto è miscelato mediante agitazione, mescolamento, scuotimento, o simili utilizzando la miscelazione manuale, un mixer, un mescolatore, qualsiasi combinazione degli stessi o simili. Quando gli ingredienti o le combinazioni di ingredienti sono aggiunti in sequenza, la miscelazione può avvenire tra addizioni successive, in maniera continua per tutta la durata degli ingredienti, dopo l'aggiunta di tutti gli ingredienti o le combinazioni di ingredienti, o qualsiasi combinazione degli stessi. L'impasto è miscelato fino a raggiungere una composizione sostanzialmente omogenea.

Secondo un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione comprende la macinazione a urto ("jet milling") del Composto 1 amorfo e del Composto 2 amorfo in un apparecchio per la macinazione convenzionale adatto utilizzando una pressione dell'aria idonea per produrre particelle aventi una frazione significativa della dimensione delle particelle tra 0,1 micron e 50 micron. Secondo un'altra forma di realizzazione, la dimensione delle particelle è tra 0,1 micron e 20 micron. Secondo un'altra forma di realizzazione, la dimensione delle particelle è tra 0,1 micron e 10 micron. Secondo un'altra forma di realizzazione, la dimensione delle particelle è tra 1,0 micron e 5 micron. Secondo un'altra forma di realizzazione ancora, il Composto 1 amorfo e il Composto 2 amorfo hanno una dimensione delle particelle D50 da circa 5 a circa 100 micron. Secondo un'altra forma di realizzazione ancora, il Composto 1 amorfo e il Composto 2 amorfo hanno una dimensione delle particelle D50 da circa 5 a circa 30 micron. Secondo un'altra forma di realizzazione ancora, il Composto 1 amorfo e il Composto 2 amorfo hanno una dimensione delle particelle D50 di 15 micron.

Secondo varie forme di realizzazione, uno o più agenti terapeutici aggiuntivi possono essere formulati insieme al

Composto 1 amorfo e al Composto 2 amorfo per formare una forma di dosaggio unitario o singolo, ad esempio, una compressa.

Le compresse preparate come sopra possono essere soggette a valutazioni della dissoluzione in vitro secondo il Test 711 "Dissolution" nella Unites States Pharmacopoeia 29, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md., 2005 ("USP"), per determinare la velocità alla quale la sostanza attiva è rilasciata dalle forme di dosaggio. Il contenuto della sostanza attiva e i livelli di impurezza sono convenientemente misurati mediante tecniche come la cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC).

Secondo alcune forme di realizzazione, l'invenzione include l'utilizzo di materiali di imballaggio come contenitori e chiusure in polietilene ad alta densità (HDPE), in polietilene a bassa densità (LDPE) e/o prolipropilene e/o vetro, carta glassina, bustine in alluminio, e blister o strip composti da alluminio o cloruro di polivinilide ad alta densità (PVC), che includono facoltativamente un essiccante, polietilene (PE), dicloruro di polivinilidene (PVCD), PVC/PE/PVDC, e simili. Questi materiali di confezionamento possono essere utilizzati per conservare le varie composizioni farmaceutiche e formulazioni in maniera sterile dopo un'appropriata sterilizzazione della confezione e dei suoi contenuti utilizzando tecniche di sterilizzazione chimiche o fisiche comunemente impiegate nelle tecniche farmaceutiche.

## **V. METODI DI TRATTAMENTO DELLA FIBROSI CISTICA**

Le dispersioni essiccate mediante nebulizzazione e le composizioni farmaceutiche descritte in precedenza sono utili per il trattamento della fibrosi cistica. Di conseguenza, un aspetto della presente invenzione fornisce un metodo per il trattamento della fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione al paziente delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza.

Secondo alcune forme di attuazione, al paziente viene somministrata per via orale la dispersione essiccata mediante nebulizzazione o la composizione farmaceutica.

Inoltre, alcune forme di attuazione comprendono ulteriormente la somministrazione al paziente di un agente terapeutico aggiuntivo che non è presente nella dispersione essiccata mediante nebulizzazione o nella composizione farmaceutica descritta in precedenza.

Secondo alcune forme di attuazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è somministrato prima, dopo o contemporaneamente alla dispersione essiccata mediante nebulizzazione o alla composizione farmaceutica descritta in precedenza.

#### **A. Mutazioni**

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, e G1069R. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, e S1251N. Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra E193K, F1052V, e G1069R. Secondo alcune forme di attuazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento

superiore a 10 volte nel trasporto di cloruro rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, e D1152H. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro che è maggiore o pari al 10% in più rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G, e 3849+10kbC->T. Secondo un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra 2789+5G->A e 3272-26A->G.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G,

S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, e G1069R, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, e S1251N, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra E193K, F1052V e G1069R, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo alcune forme di attuazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento superiore a 10 volte nel trasporto di cloruro rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, e D1152H, e una mutazione del CFTR umano

selezionata tra  $\Delta F508$ , R117H, e G551D. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro che è maggiore o pari al 10% in più rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta F508$ , R117H, e G551D. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra 1717-1G->A, 1811+1,6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G, e 3849+10kbC->T, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta F508$ , R117H, e G551D. Secondo un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra 2789+5G->A e 3272-26A->G, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta F508$ , R117H.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A,

3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, e G1069R. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, e S1251N. Secondo un'altra realizzazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra E193K, F1052V, e G1069R. Secondo alcune forme di attuazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento superiore a 10 volte nel trasporto di cloruro rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, e D1152H. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro che è maggiore o pari al 10% in più rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T,

2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra 1717-1G->A, 1811+1,6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G, e 3849+10kbC->T. Secondo un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra 2789+5G->A e 3272-26A->G.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, e G1069R, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e

G551D. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, e S1251N, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra E193K, F1052V, e G1069R, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo alcune forme di attuazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento superiore a 10 volte nel trasporto di cloruro rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, e D1152H, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro che è maggiore o pari al 10% in più rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata

tra 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G, e 3849+10kbC->T, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra 2789+5G->A e 3272-26A->G, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P.

Secondo una forma di attuazione, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q.

Secondo una forma di attuazione, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P.

Secondo un'ulteriore forma di attuazione, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, e L927P. Secondo un aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'ulteriore forma di attuazione, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, e L927P, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un altro aspetto, l'invenzione include un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P.

Secondo un'ulteriore forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, e L927P.

Secondo un altro aspetto, l'invenzione include un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più

mutazioni del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'ulteriore forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, e L927P, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione include un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P.

Secondo una forma di attuazione, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q.

Secondo una forma di attuazione, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P.

Secondo un'ulteriore forma di attuazione, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, e L927P.

Secondo un altro aspetto, l'invenzione include un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'ulteriore forma di attuazione, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, e L927P, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un altro aspetto, l'invenzione include un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più

mutazioni del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P.

Secondo un'altra forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, e L927P.

Secondo un altro aspetto, l'invenzione include un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e

S341P, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'ulteriore forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, e L927P, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione include un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P.

Secondo una forma di attuazione, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q.

Secondo una forma di attuazione, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, and S341P.

Secondo un'ulteriore forma di attuazione, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, e L927P.

Secondo un altro aspetto, l'invenzione include un metodo per trattare una malattia mediata da CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o composizioni farmaceutiche sopra descritte in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P, e una mutazione

del CFTR umano selezionata tra  $\Delta F508$ , R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una mutazione del CFTR selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q, e una mutazione di CFTR selezionata tra  $\Delta F508$ , R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta F508$ , R117H, e G551D.

Secondo un'altra forma di attuazione, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano scelta da R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, e L927P, e una mutazione del CFTR umano scelta da  $\Delta F508$ , R117H, e G551D.

Secondo un altro aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P.

Secondo un'ulteriore forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata

tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, e L927P.

Secondo un altro aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q, e una o più mutazioni di CFTR selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, e S341P, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'ulteriore forma di attuazione, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, e R1070Q, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA..

Secondo un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

In ancora un'altra forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S,

N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S,

N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA..

In un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano scelta R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano scelta R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

In un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente

che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA..

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

In un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, in cui il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano scelte tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, and 2184InsA.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano

selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

In un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo un'altra forma di realizzazione del presente aspetto, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA..

In ancora un'altra forma di attuazione del presente aspetto, la mutazione del CFTR umano è selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e

2184InsA.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano scelta R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano scelta R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

In un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S,

N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA..

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

In un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata dal CFTR in un paziente che comprende la somministrazione al paziente di una qualsiasi delle dispersioni essiccate mediante nebulizzazione o delle composizioni farmaceutiche descritte in precedenza in cui il paziente possiede una mutazione del CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R, R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R74W, R668C, S977F, L997F, K1060T, A1067T, R1070Q, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un'altra forma di attuazione del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, G85E, A46D, I336K, H1054D, M1V, E92K, V520F, H1085R,

R560T, L927P, R560S, N1303K, M1101K, L1077P, R1066M, R1066C, L1065P, Y569D, A561E, A559T, S492F, L467P, R347P, S341P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

In un'altra forma di attuazione ancora del presente aspetto, il paziente possiede una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra R1066H, T338I, R334W, I336K, H1054D, M1V, E92K, L927P, I507del, G1061R, G542X, W1282X, e 2184InsA, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce anche un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico una malattia in un paziente, il metodo comprendendo la somministrazione di una quantità efficace di dispersione essiccata mediante nebulizzazione o di composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui la malattia è selezionata tra fibrosi cistica, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva indotta dal fumo, bronchite cronica, rinosinusite, stipsi, pancreatite, insufficienza pancreatica, infertilità maschile dovuta all'assenza bilaterale congenita dei vasi deferenti (CBAVD), lieve malattia polmonare, pancreatite idiopatica, aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA), malattia epatica, enfisema ereditario, emocromatosi ereditaria, deficienze di fibrinolisi di coagulazione, quale deficienza della proteina C, angioedema ereditario Tipo 1, deficienze di trasformazione dei lipidi, quale ipercolesterolemia familiare, chilomicronemia Tipo1, abetalipoproteinemia, disturbo da accumulo lisosomiale, quale malattia cellula I/pseudo Hurler, mucopolisaccaridosi, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatia/iperinulinemia, Diabete mellito, nanismo laron, deficit di mieloperossidasi, ipoparatiroidismo primario, melanoma, glicocogenosi CDG tipo 1, ipertiroidismo congenito, osteogenesi imperfetta, ipofibrinogenemia ereditaria, deficit ACT, Diabete insipido (DI), DI neofitofisario, DI neprogenico, malattia di Charcot-Marie Tooth, malattia di Pelizaeus-Merzbacher, malattie neurogenerative come il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica, paralisi supranucleare progressiva, morbo di Pick, numerosi disturbi neurologici di glutammine come l'Huntington, atassia cerebellare tipo I, atrofia muscolare spinale e bulbare, atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana, e distrofia miotonica, così come encefalopatie spongiformi, come la malattia di ereditaria di Creutzfeldt-Jakob (causata da un difetto di elaborazione della proteina prionica), malattia di Fabry, sindrome di

Straussler-Scheinker, COPD, sindrome dell'occhio secco, o malattia di Sjogren, osteoporosi, osteopenia, guarigione delle ossa e crescita ossea (compreso riparazione ossea, rigenerazione ossea, riduzione del riassorbimento osseo e aumento della deposizione ossea), Sindrome di Gorham, canalopatie del cloruro come miotonia congenita (forme di Thomson and Becker), sindrome di Bartter's di tipo III, malattia di Dent , hyperekplexia, epilessia, malattia di accumulo lisosomiale, sindrome di Angelman, e discinesia ciliare primitiva (PCD), un termine per disordini ereditari della struttura e/o funzione ciliare, incluso PCD con situs inversus (noto anche come sindrome di Kartagener), PCD senza situs inversus e aplasia ciliare.

Secondo un aspetto, l'invenzione fornisce anche un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico una malattia in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, il cui la malattia è selezionata tra epilessia generalizzata con convulsioni febbrili più (GEFS+), epilessia generale con convulsioni febbrili e non febbrili, miotonia, paramiotonia congenita, miotonia aggravata dal potassio, paralisi periodica iperkaliemica, LQTS, LQTS/sindrome di Brugada, LQTS dominante autosomica con sordità, LQTS recessiva autosomica, LQTS con caratteristiche dismorfiche, LQTS congenita o acquisita, sindrome di Timothy, ipoglicemia iperinsulinemica persistente infantile, cardiomiopatia dilatata, LQTS dominante autosimica, malattia di Dent, Osteoporosi, sindrome di Bartter tipo III, malattia del nucleo centrale, ipertermia maligna, e tachicardia polimorfa catecolaminergica.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR N1303K, ΔI507, o R560T.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente,

preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR G551D. Secondo un'altra forma di attuazione, il paziente è omozigote per G551D. Secondo un'altra forma di attuazione, il paziente è eterozigote per G551D in cui l'altra mutazione genetica del CFTR è una qualsiasi tra  $\Delta F508$ , G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A,  $\Delta I507$ , 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, o 711+1G->T.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR  $\Delta F508$ . Secondo un'altra forma di attuazione, il paziente è omozigote per  $\Delta F508$ . Secondo un'altra forma di attuazione, il paziente è eterozigote per  $\Delta F508$  in cui l'altra mutazione genetica del CFTR è una qualsiasi tra G551D, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A,  $\Delta I507$ , 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, o 711+1G->T.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, e G1069R. Secondo una forma di attuazione del presente aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare una malattia mediata da CFTR che comprende la somministrazione di una dispersione essiccata mediante nebulizzazione, come descritto sopra, a un paziente che presenta una mutazione del CFTR umano selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, e S1251N. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra E193K, F1052V, e G1069R. Secondo alcune forme di attuazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro maggiore di dieci volte rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, e D1152H. Secondo una forma di realizzazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro che è maggiore o pari al 10% sopra il trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente,

preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G, e 3849+10kbC->T. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 2789+5G->A e 3272-26A->G.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A,

1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, and 621+3A->G, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, e G1069R, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, and G551D. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, and S1251N, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra E193K, F1052V, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo alcune forme di realizzazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro maggiore di dieci volte rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L,

D110E, D1270N, e D1152H, una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta F508$ , R117H, e G551D.

Secondo una forma di realizzazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro che è maggiore o pari al 10% sopra il trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta F508$ , R117H, e G551D. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G, e 3849+10kbC->T, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta F508$ , R117H, and G551D. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 2789+5G->A and 3272-26A->G, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta F508$ , R117H.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della

dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, and 621+3A->G, e una mutazione del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, e G1069R.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, e S1251N. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra E193K, F1052V, e G1069R. Secondo alcune forme di realizzazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro maggiore di

dieci volte rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, e D1152H. Secondo una forma di realizzazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro che è maggiore o pari al 10% sopra il trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G, e 3849+10kbC->T. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione

genetica del CFTR selezionata tra 2789+5G->A e 3272-26A->G.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G, e una mutazione di CFTR umano selezionata tra CFTR  $\Delta$ F508, R117H, e G551D, e una o più mutazioni di CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, e G1069R, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, e S1251N, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e

G551D. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra E193K, F1052V, e G1069R, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo alcune forme di realizzazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro maggiore di dieci volte rispetto al trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, e D1152H, e una o più mutazioni del CFTR selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo una forma di realizzazione del presente aspetto, il metodo produce un aumento nel trasporto di cloruro che è maggiore o pari al 10% sopra il trasporto di cloruro di riferimento.

Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, e 621+3A->G, e una o più mutazioni del CFTR umano selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un

metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G, e 3849+10kbC->T, e una o più mutazioni del CFTR selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D. Secondo un aspetto, la presente invenzione è diretta a un metodo per trattare, ridurre la gravità, o trattare a livello sintomatico la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della dispersione essiccata mediante nebulizzazione o composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica del CFTR selezionata tra 2789+5G->A e 3272-26A->G, e una o più mutazioni del CFTR selezionata tra  $\Delta$ F508, R117H, e G551D.

### **1. Mutazioni omozigote.**

Secondo alcune forme di attuazione, il paziente è omozigota per una qualsiasi mutazione recitata sopra.

Secondo alcune forme di attuazione, il paziente è omozigota per la mutazione del CFTR umano  $\Delta$ F508.

Secondo alcune forme di attuazione, il paziente è omozigota per una mutazione umana diversa dalla mutazione del CFTR  $\Delta$ F508.

### **2. Mutazioni Eterozigote**

Secondo alcune forme di attuazione, il paziente è eterozigota per una qualsiasi mutazione recitata sopra.

Secondo alcune forme di attuazione, il paziente è eterozigota per la mutazione del CFTR umano  $\Delta$ F508. Ad esempio, il paziente è eterozigota nella mutazione del CFTR umano  $\Delta$ F508 e mutazione gating selezionata tra G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, e G1349D.

Secondo alcune forme di attuazione, il paziente è eterozigota per la mutazione del CFTR umano  $\Delta$ F508 e una mutazione di funzione residua selezionata tra R117H, A455E, D1152H, L206W, R347H, P67L, R117C, S945L, S1235R, I1027T, R668C, R352Q, G576A, M470V, D110H, D1270N, L997F, R75Q, R74W, D579G, R1070Q, F1052V, R1070W, R31C, D614G, S977F, G1069R, R1162L, E56K, F1074L, D110E, F1074L, E56K, D110E, A1067T, E193K, o K1060T.

Secondo alcune forme di attuazione, il paziente è eterozigota per la mutazione del CFTR umano  $\Delta F508$  e mutazione residuale del R117H.

Secondo alcune forme di attuazione, il paziente è eterozigota per la mutazione del CFTR umano  $\Delta F508$  e per una mutazione di splicing selezionata tra 2789+5G->A, 3120G->A, 5T, 711+3A->G, 711+5G->A, 7T, 1717-8G->A, 1898+3A->G, 1811+1.6kbA->G, 3272-26A->G, e 3849+10kbC->T.

Secondo alcune forme di attuazione, il paziente è eterozigota per una mutazione diversa dalla  $\Delta F508$  e per una mutazione di gating selezionata tra G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, e G1349D

Secondo alcune forme di attuazione, il paziente è eterozigota per una mutazione diversa dalla  $\Delta F508$  e per una mutazione a funzione residuale selezionata tra R117H, A455E, D1152H, L206W, R347H, P67L, R117C, S945L, S1235R, I1027T, R668C, R352Q, G576A, M470V, D110H, D1270N, L997F, R75Q, R74W, D579G, R1070Q, F1052V, R1070W, R31C, D614G, S977F, G1069R, R1162L, E56K, F1074L, D110E, F1074L, E56K, D110E, A1067T, E193K, or K1060T. Ad esempio, il paziente è eterozigota per una mutazione diversa da  $\Delta F508$  e mutazione residuale R117H.

Secondo alcune forme di attuazione, il paziente è eterozigota per una mutazione diversa dal  $\Delta F508$  e per una mutazione di splicing selezionata tra 2789+5G->A, 3120G->A, 5T, 711+3A->G, 711+5G->A, 7T, 1717-8G->A, 1898+3A->G, 1811+1.6kbA->G, 3272-26A->G, or 3849+10kbC->T.

### **B. Regime di Dosaggio**

Secondo una forma di realizzazione, 50 mg del Composto 1 sostanzialmente amorfo e 150 mg del Composto 2 sostanzialmente amorfo possono essere somministrati a un soggetto che ne abbia bisogno. Secondo queste forme di realizzazione, le quantità di dosaggio possono essere raggiunte tramite la somministrazione di una o più compresse dell'invenzione. Ad esempio, la somministrazione di 50 mg del Composto 1 sostanzialmente amorfo e 150 mg del Composto 2 sostanzialmente amorfo può essere raggiunta tramite la somministrazione di una compressa contenente 50 mg del Composto 1 sostanzialmente amorfo e 150 mg del Composto 2 sostanzialmente amorfo. La durata della somministrazione può continuare fino a raggiungimento del miglioramento della

malattia o fino a consiglio del medico di un paziente, per esempio, la durata di somministrazione può essere inferiore a una settimana, 1 settimana, 2 settimane, 3 settimane, quattro settimane (28 giorni), o un mese o oltre. Secondo una forma di realizzazione, possono essere somministrate al paziente due compresse comprendenti 50 mg del Composto 1 sostanzialmente amorfo, e 150 mg del Composto 2 sostanzialmente amorfo al giorno. Secondo un'ulteriore forma di realizzazione, le due compresse possono essere somministrate insieme o in momenti diversi durante il giorno. Secondo un'ulteriore forma di realizzazione, viene somministrata una compressa al giorno (qd). Secondo un'ulteriore forma di realizzazione, viene somministrata una compressa due volte al giorno (bid). Secondo un'ulteriore forma di realizzazione, viene somministrata una compressa ogni 12 ore (q12h). Secondo un'ulteriore forma di realizzazione, vengono somministrate due compresse al giorno (qd). Secondo un'ulteriore forma di realizzazione, vengono somministrate due compresse due volte al giorno (bid). Secondo un'ulteriore forma di realizzazione, vengono somministrate due compresse ogni 12 ore (q12h). Secondo un'altra forma di realizzazione, la somministrazione di una composizione farmaceutica della presente invenzione, come per esempio, una compressa, può essere integrata dall'aggiunta o del Composto 1 oppure del Composto 2 prima, in seguito o contemporaneamente alla composizione farmaceutica. Ad esempio, una compressa della presente invenzione può essere somministrata seguita dalla somministrazione del Composto 1 o Composto 2 da soli. Secondo una forma di realizzazione, una compressa della presente invenzione viene somministrata una volta al giorno (qd) seguita dalla somministrazione di 150 mg del Composto 2 una volta al giorno (qd). Secondo una forma di realizzazione, una compressa della presente invenzione viene somministrata una volta al giorno (qd) seguita dalla somministrazione di una compressa di Kalydeco <sup>TM</sup> una volta al giorno (qd).

Secondo un'altra forma di realizzazione, una quantità efficace delle composizioni della presente invenzione può essere somministrata a un paziente in cui il paziente ha da 1 a 5 anni. Secondo un'altra forma di realizzazione, il paziente ha da 6 a 11 anni. Secondo un'altra forma di realizzazione, il paziente ha da 12 a 18 anni. Secondo un'altra forma di realizzazione, il paziente ha 18 anni o più. Secondo un'altra forma di realizzazione, il paziente secondo le precedenti forme di realizzazione assume una quantità efficace delle composizioni della presente

invenzione per il trattamento della fibrosi cistica.

## VI. KIT

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce un kit che comprende una composizione farmaceutica della presente invenzione e istruzioni d'uso della stessa.

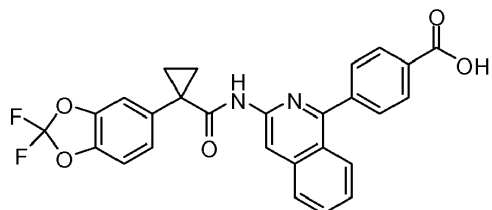
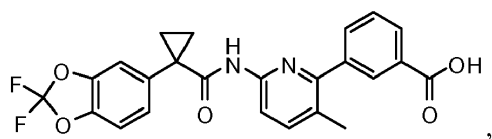
Secondo alcune forma di realizzazione, il kit comprende un agente terapeutico aggiuntivo che è assente nella dispersione essiccata tramite nebulizzazione e nella composizione farmaceutica descritta sopra.

Secondo alcune forme di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato tra qualsiasi agente terapeutico aggiuntivo descritto sopra.

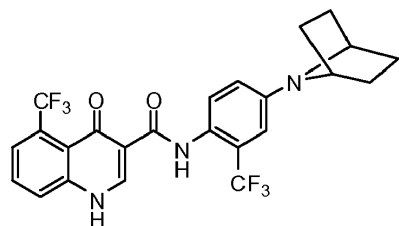
Secondo alcune forme di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un altro correttore del CFTR diverso dal primo agente.

Secondo alcune forme di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un altro potenziatore del CFTR diverso dal secondo agente.

E, secondo alcune forme di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è selezionato tra



o

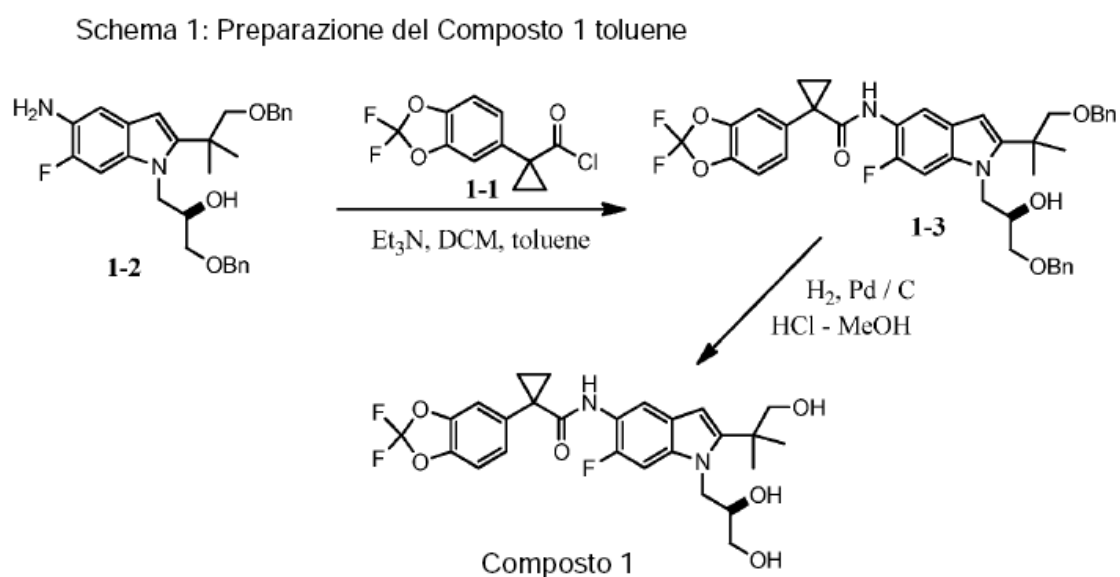


Secondo alcune forme di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo e la composizione farmaceutica della presente invenzione sono conservate nello stesso contenitore. In alcuni esempi, la composizione farmaceutica della presente invenzione e l'agente terapeutico aggiuntivo sono conservati nello stesso contenitore, e il contenitore è una bottiglia, fiala o blister.

In altre forme di realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo e la composizione farmaceutica della presente invenzione sono conservati in contenitori separati. Ad esempio, la composizione farmaceutica della presente invenzione è conservata in una bottiglia, fiala o blister e l'agente terapeutico aggiuntivo è conservato in una bottiglia, fiala a o blister separati.

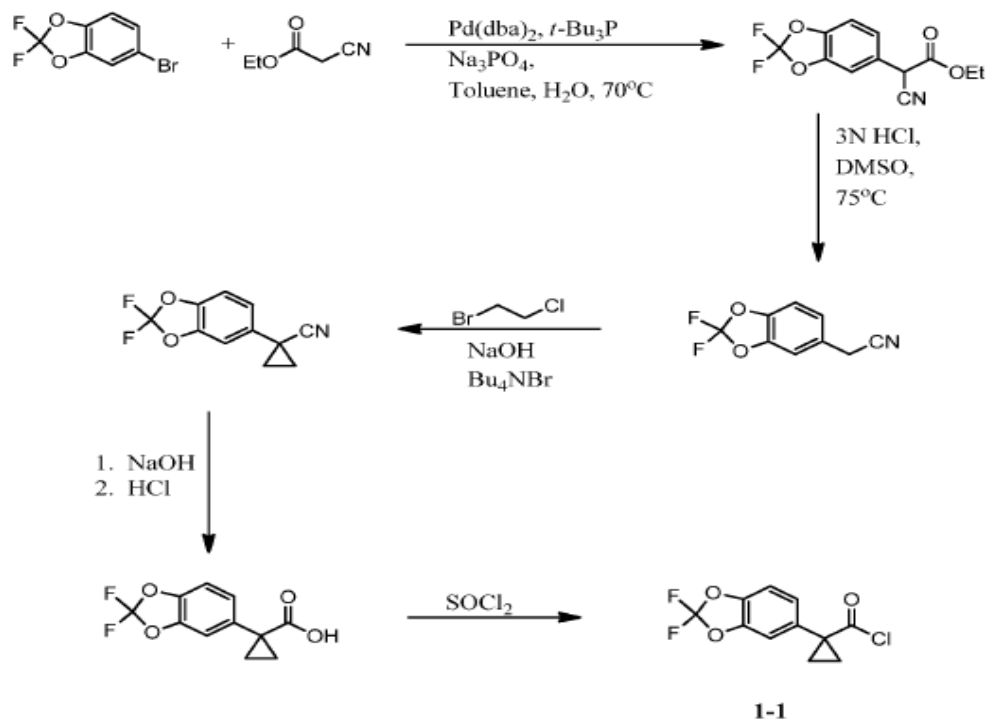
## VII. SCHEMI SINTETICI GENERALI

Il composto 1 può essere preparato accoppiando la parte di alogenuro acido 1-1 con la parte di ammina 1-2 per formare il composto 1-3 seguito dalla deprotezione secondo lo Schema 1.



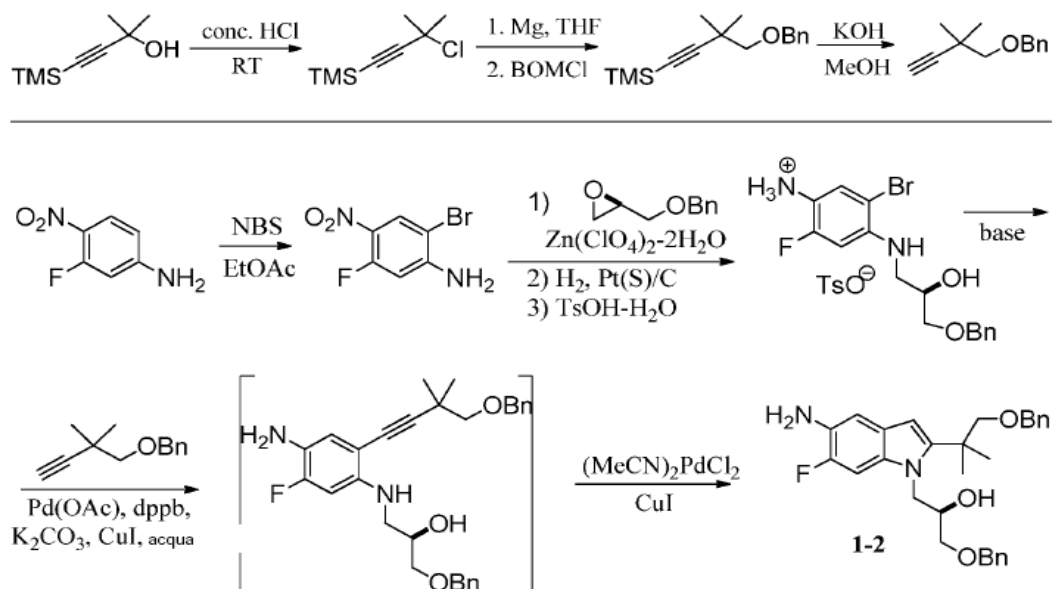
Il composto 1-1 viene preparato secondo lo Schema 2.

Schema2: Preparazione del Composto 1-1 toluene



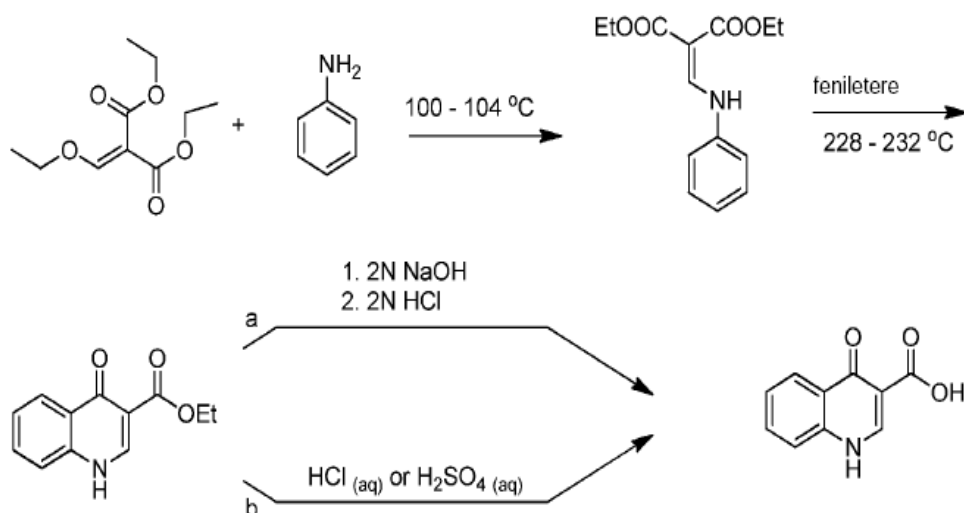
Il composto 1-2 viene preparato secondo lo Schema 3.

Schema 3: Preparazione del Composto 1-2

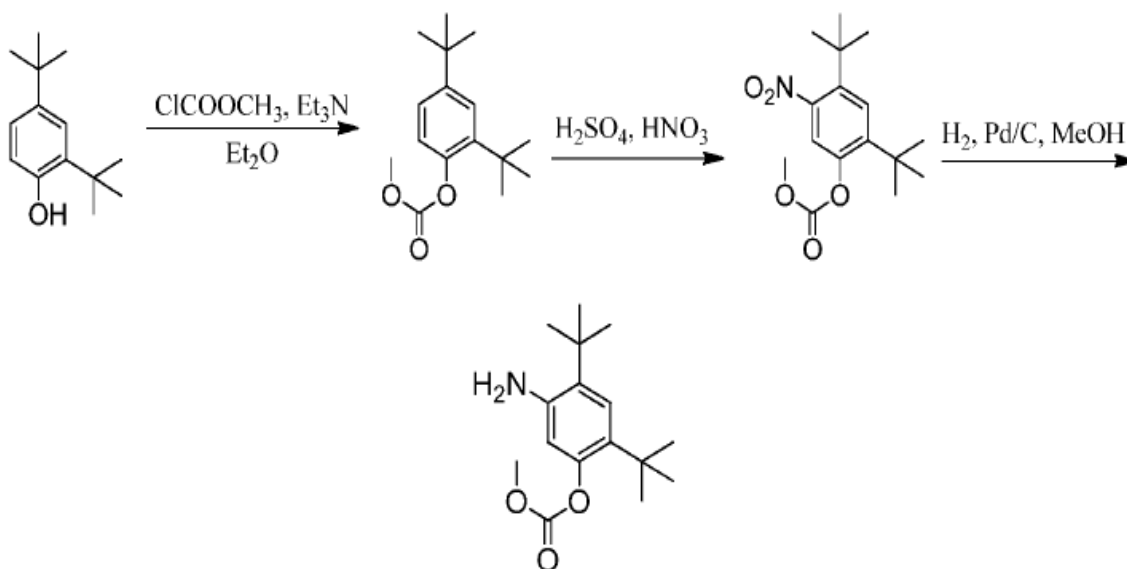


Il Composto 2 può essere preparato accoppiando una parte di acido 4-oxo-diidrochinolina carbossilico con una parte amminica secondo gli schemi 4-6.

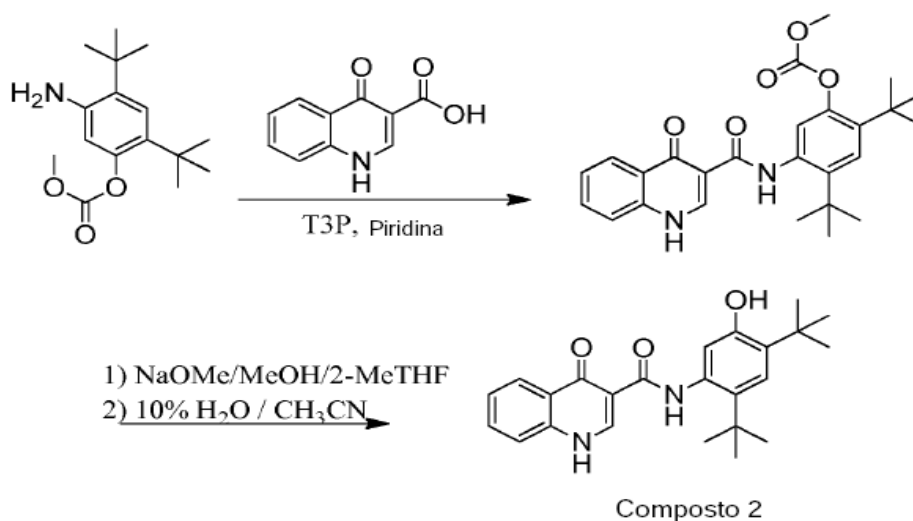
Schema 4: Sintesi della parte di acido 4-oxo-diidrochinolina carbossilico



Schema 5: sintesi della parte amminica



Schema 6: accoppiamento della parte di acido 4-oxo-diidrochinolina carbossilico con la parte amminica



## VIII. ESEMPI

### Metodi analitici

#### 1. Calorimetria Differenziale a Scansione (DSC)

Facendo riferimento alle Figure 2 e 7 i dati della calorimetria differenziale a scansione (DSC) delle dispersioni essiccate tramite nebulizzazione della presente invenzione sono stati raccolti usando un DSC Q2000 (TA Instruments, New Castle, DE). La temperatura è stata calibrata con indio e la capacità termica è stata calibrata con zaffiro. I campioni di 8-15 mg sono stati pesati in vaschette di alluminio Tzero che sono state chiuse usando coperchi con 1 forellino. I campioni sono stati scansionati dai 20°C ai 250°C a una velocità di riscaldamento di 2° C/min con uno spurgo con gas azoto di 50 ml/min. I numeri riportati rappresentano analisi singole.

#### 2. Analisi Termogravimetrica (TGA)

L'analisi termogravimetrica (TGA) è stata eseguita con TGA Q5000 V6.3 (TA Instruments, New Castle, DE). La temperatura è stata equilibrata dal punto di Curie con nickel. Alcuni campioni da 10-20 mg sono stati scansionati dai 25 °C ai 350 °C alla velocità di riscaldamento di 10 °C/min. Sono stati usate una purga di equilibrio con gas azoto di 10 ml/min e una purga campione di 90 ml/min. I dati sono stati raccolti dal software Thermal Advantage Q Series™ versione 2.2.0.248 ed analizzati da Universal Analysis software versione 4.1D

(TA Instruments, New Castle, DE). I numeri riportati rappresentano analisi singole.

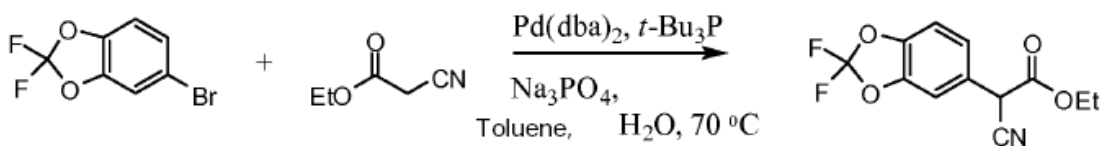
### 3. XRDP (Diffrazione a raggi X di polveri)

Facendo riferimento alle Figure 1 e 6, i dati di diffrazione a raggi X (XRD) di dispersioni essiccate tramite nebulizzazione della presente invenzione sono stati raccolti su un rilevatore Bruker Advance with Vantec-1. E' stato usato un tubo con guarnizione in rame con radiazioni  $K\alpha$  a 40 kV, 40mA. I campioni sono stati posizionati su fette al silicio background zero a 25 °C. Per ciascun campione, gli angoli  $2\theta$  variavano da: 3° a 40° per un totale di tempo di scansione di 12 minuti.

**Esempio 1: Sintesi del Composto 1: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi2-meilpropano-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossamide.**

Parte acida

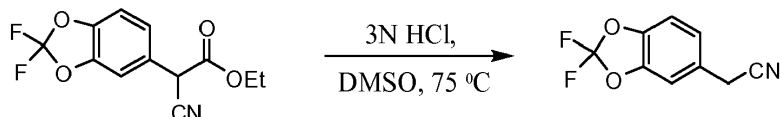
#### *Sintesi di (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-1-etilacetato-acetonitrile*



Un reattore è stato spurgato con azoto e caricato con 900 mL di toluene. Il solvente è stato degassato tramite spruzzatura di azoto per non meno di 16 ore. Il reattore è stato poi caricato con Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (155,7 g, 949,5 mmol), seguito da bis(dibenzalacetone) palladio (0) (7,28 g, 12,66 mmol). Un 10% di soluzione p/p di terz-butilfosfina in esani (51,23 g, 25,32 mmol) è stato caricato per 10 minuti a 23°C da un imbuto di addizione spurgato con azoto. La miscela è stata mescolata per 50 minuti, quando sono stati aggiunti 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodiossolo (75 g, 316,5 mmol) per oltre 1 minuto. Dopo aver agitato per ulteriori 50 minuti, la miscela è stata caricata con etil cianoacetato (71,6 g, 633,0 mmol) per oltre 5 minuti seguito da acqua (4,5 mL) in una porzione. La miscela è stata riscaldata a 70°C per oltre 40 minuti e analizzata da HPLC ogni 1 -2 ore per la conversione percentuale del reagente al prodotto. Dopo aver osservato la completa conversione (tipicamente il 100% della conversione dopo 5 - 8 ore), la miscela è stata raffreddata a 20 -25° C e filtrata attraverso un tampone di celite. Il tampone di celite è stato sciacquato con toluene (2 x 450 ml) e le sostanze organiche combinate sono state

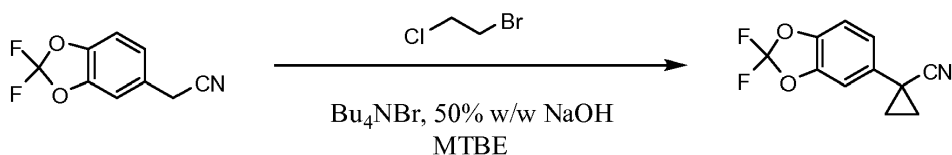
concentrate a 300 mL sotto vuoto a 60 - 65° C. Il concentrato è stato caricato con 225mL di DMSO e concentrato sotto vuoto a 70 -80° C fino al termine della distillazione attiva del solvente. La soluzione è stata raffreddata a 20 -25 °C e diluita a 900 ml con DMSO in preparazione della Fase 2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16-7,10 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Sintesi di (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-acetonitrile**



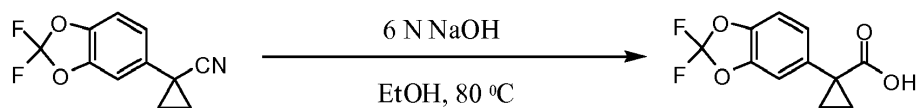
La soluzione di DMSO di (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-1-etilacetato-acetonitrile summenzionata è stata caricata con 3 N HCl (617,3 mL, 1,85 mol) per 20 minuti mantenendo una temperatura interna <40°C. La miscela è stata poi riscaldata a 75° C per 1 ora e analizzata tramite HPLC ogni 1-2 ore per conversione percentuale. Quando è stata osservata una conversione > 99% (tipicamente dopo 5-6 ore), la reazione è stata raffreddata a 20 -25°C ed estratta con MTBE (2 x 525 mL), con il tempo sufficiente a consentire la separazione di fase completa durante le estrazioni. Gli estratti organici combinati sono stati lavati con 5% di NaCl (2 x 375 mL). La soluzione è stata poi trasferita all'attrezzatura appropriata per una distillazione a 1,5 -2,5 Torr che è stata dotata di una beuta di raccolta raffreddata. La soluzione è stata concentrata sotto vuoto a <60°C per rimuovere i solventi. Il (2,2-Difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-acetonitrile è stato poi distillato dall'olio risultante a 125 - 130°C (temperatura del forno) e 1,5 - 2,0 Torr. Il (2,2-Difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-acetonitrile è stato isolato come un olio trasparente con resa al 66% da 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodiossol (2 fasi) e con una purezza HPLC del 91,5% di AUC (corrisponde a un saggio p/p del 95%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,44 (br s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H).

**Sintesi di (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-ciclopropanocarbonitrile.**



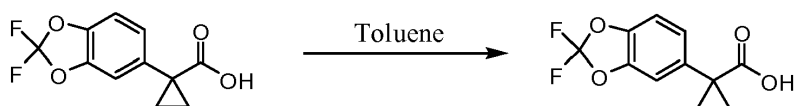
Una soluzione stock del 50% p/p di NaOH è stata degassata tramite spruzzatura di azoto per non meno di 16 ore. Una quantità appropriata di MTBE è stata degassata analogamente per svariate ore. Al reattore spurgato con azoto è stato aggiunto MTBE dagassato (143 mL) seguito da (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-acetonitrile (40,95 g, 20,7 mmol) e bromuro di tetrabuttilammonio (2,25 g, 10,38 mmol). Il volume della miscela è stato annotato e la miscela è stata degassata tramite spruzzatura di azoto per 30 minuti. E' stato caricato abbastanza MTBE degassato per far rientrare la miscela al volume originale prima di essere degassato. Alla miscela in fase di agitazione a 23 °C è stato aggiunto p/p NaOH (143 mc) degassato al 50% per 10 minuti seguito da 1-bromo-2-cloroetano (44,7 g, 311,6 mmol) per 30 minuti. La reazione è stata analizzata tramite HPLC a intervalli di 1 ora per la conversione %. Prima del campionamento, l'agitazione è stata interrotta ed è stato consentito alle fasi di separarsi. La fase organica superiore è stata campionata per analisi. Quando si è osservata una conversione percentuale > 99% (tipicamente dopo 2,5 - 3 ore), la miscela di reazione è stata raffreddata a 10°C ed è stata caricata con acqua (461 mL) a una velocità tale da mantenere una temperatura <25°C. La temperatura è stata regolata a 20-25°C e le fasi sono state separate. Nota: occorre lasciare tempo sufficiente per la separazione di fase completa. La fase acquosa è stata estratta con MTBE (123 mL), e la fase organica combinata è stata lavata con 1 N HCl (163mL) e NaCl al 5% (163 mL). La soluzione di (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-ciclopropanocarbonitrile in MTBE è stata concentrata fino a 164 mL sotto vuoto a 40 - 50°C. La soluzione è stata caricata con etanolo (256 mL) e concentrata nuovamente fino a 164 mL sotto vuoto a 50- 60°C. L'etanolo (256 mL) è stato caricato e la miscela concentrata fino a 164 mL sotto vuoto a 50 -60 °C. La miscela risultante è stata raffreddata a 20 -25°C e diluita con etanolo a 266 mL in preparazione della fase successiva. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).

***Sintesi di acido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-ciclopropanocarbossilico.***



La soluzione di 2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-ciclopropanocarbonitrile in etanolo dalla fase precedente è stata caricata con 6 N di NaOH (277 mL) per 20 minuti e riscaldata a una temperatura interna di 77 - 78°C per 45 minuti. L'avanzamento della reazione è stato monitorato tramite HPLC dopo 16 ore. Nota: è stato monitorato il consumo sia di (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-ciclopropanocarbonitrile sia dell'ammide primaria che consegue dall'idrolisi parziale di (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-ciclopropanocarbonitrile. Quando si è osservata una conversione in percentuale >99% (tipicamente la conversione al 100% dopo 16 ore), la miscela di reazione è stata raffreddata a 25° C e caricata con etanolo (41 mL) e DCM (164 mL). La soluzione è stata raffreddata a 10° C e caricata con 6 N di HCl (290 mL) a una velocità tale da mantenere una temperatura <25°C. Dopo il riscaldamento a 20-25°C, le fasi sono state lasciate separare. E' stata raccolta la fase organica di fondo e la fase acquosa superiore è stata riestratta con DCM (164 mL). Nota: la fase acquosa era in qualche modo torbida prima e dopo l'estrazione a causa dell'elevata concentrazione dei sali inorganici. Le sostanze organiche sono state combinate e concentrate sotto vuoto a 164 mL. Il toluene (328 mL) è stato caricato e la miscela è stata condensata fino a 164 mL a 70 - 75° C. La miscela è stata raffreddata a 45° C, caricata con MTBE (364 mL) e mescolata a 60° C per 20 minuti. La soluzione è stata raffreddata a 25 °C e filtrata per lucidatura per rimuovere sali inorganici residui. L'MTBE (123 mL) è stato usato per sciacquare il reattore e i solidi raccolti. Le sostanze organiche combinate sono state trasferite in un reattore pulito per la preparazione alla fase successiva.

**Isolamento di acido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-ciclopropanocarbossilico.**

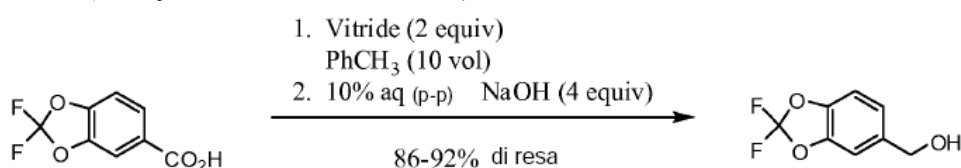


La soluzione di acido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-ciclopropanocarbossilico proveniente dalla fase precedente viene concentrata sotto vuoto a 164 mL, caricata con toluene (328 mL) e concentrata fino a 164 mL a 70 -75° C. La miscela è stata poi riscaldata a 100 -105° C per dare una soluzione omogenea. Dopo il mescolamento a quella temperatura per 30 minuti, la soluzione è stata raffreddata fino a 5°C per 2 ore e mantenuta a 5 °C per 3 ore. La miscela è stata poi filtrata e il reattore e il solido raccolto lavati con 1:1 di toluene/n-eptano (2 × 123 mL) freddo. Il materiale è stato essiccato sotto vuoto a 55 ° C per 17 ore per fornire

acido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il) carbossilico come un solido cristallino bianco sporco. L'acido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-ciclopropanocarbossilico è stato isolato con una resa al 79% da (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-acetonitrile (3 fasi che includono l'isolamento) e con una purezza di HPLC del 99.0% di AUC. (ESI-MS m/z calc. 242,04, trovato 241,58 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,17 (m, 2H).

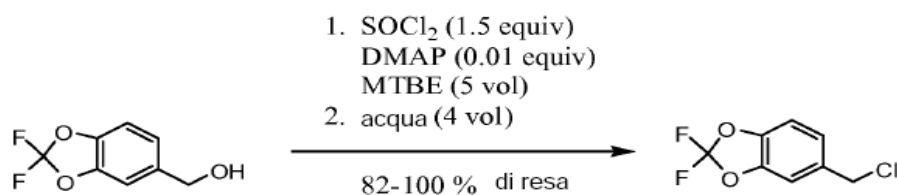
### Sintesi alternativa della parte acida

#### Sintesi di (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-metanolo.



L'acido 2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (1,0 eq) disponibile in commercio viene impastato nel toluene (10 vol). Viene aggiunto Vitride® (2 eq) tramite imbuto di addizione a una velocità tale da mantenere la temperatura a 15-25 °C. Al termine dell'aggiunta la temperatura viene aumentata a 40 °C per 2 ore in seguito viene aggiunto NaOH acquoso (4,0 eq) al 10% (p/p) attentamente tramite imbuto di addizione mantenendo la temperatura a 40-50 °C. Dopo aver agitato per 30 minuti aggiuntivi, gli strati vengono lasciati separare a 40 °C. La fase organica è raffreddata a 20 °C poi lavata con acqua (2 × 1,5 vol), essiccata (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrata, e concentrata per produrre il (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il) metanolo grezzo che viene usato direttamente nella fase successiva.

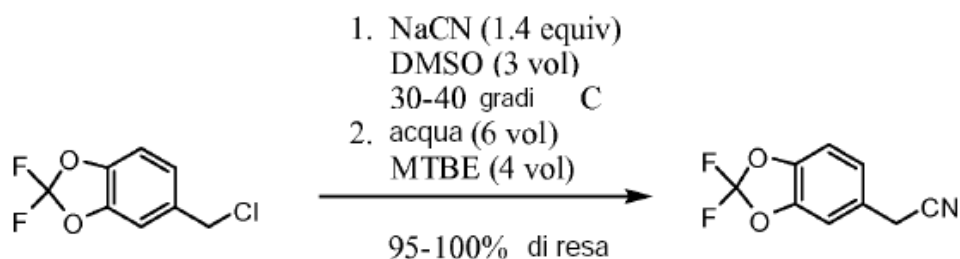
#### Sintesi di 5-clorometil-2,2-difluoro-1,3-benzodiossolo.



Il (2,2-difluoro-1,3-benzodiossolo-5-il)-metanolo (1.0 eq) viene sciolto in MTBE (5 vol). Viene aggiunta una

quantità catalitica di DMAP (1 mol%) e viene aggiunto tramite imbuto di addizione  $\text{SOCl}_2$  (1,2 eq). Il  $\text{SOCl}_2$  viene aggiunto a una velocità tale da mantenere la temperatura nel reattore a 15-25 °C. La temperatura viene aumentata a 30 °C per 1 ora e poi raffreddata a 20°C in seguito viene aggiunta acqua (4 vol) tramite imbuto di addizione mantenendo la temperatura a meno di 30 °C. Dopo aver agitato per 30 minuti aggiuntivi, gli strati vengono lasciati separare. Lo strato organico viene mescolato e viene aggiunto il 10% (p/V) di NaOH acquoso (4,4 vol). Dopo aver mescolato dai 15 i 20 minuti aggiuntivi, gli strati vengono lasciati separare. La fase organica viene poi essiccata ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrata, e concentrata per produrre il 5-clorometil-2,2-difluoro-1,3-benzodiossolo grezzo che viene poi usato direttamente nella fase successiva.

***Sintesi di (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-acetonitrile***

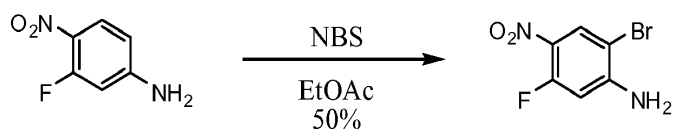


Una soluzione di 5-clorometil-2,2-difluoro-1,3-benzodiossol (1 eq) in DMSO (1,25 vol) viene aggiunta a un impasto semiliquido di NaCN (1,4 eq) in DMSO (3 vol) mantenendo la temperatura tra 30-40 °C. La miscela viene agitata per 1 ora in seguito viene aggiunta acqua (6 vol) seguita da MTBE (4 vol). Dopo aver agitato per 30 minuti, gli strati vengono separati. Lo strato acquoso viene estratto con MTBE (1,8 vol). Gli strati organici combinati sono lavati con acqua (1,8 vol), essiccati ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrati, e concentrati per produrre il (2,2-difluoro-1,3-benzodiossol-5-il)-acetonitrile grezzo che viene usato direttamente nella fase successiva.

Le fasi rimanenti sono le stesse descritte in precedenza per la sintesi della parte acida.

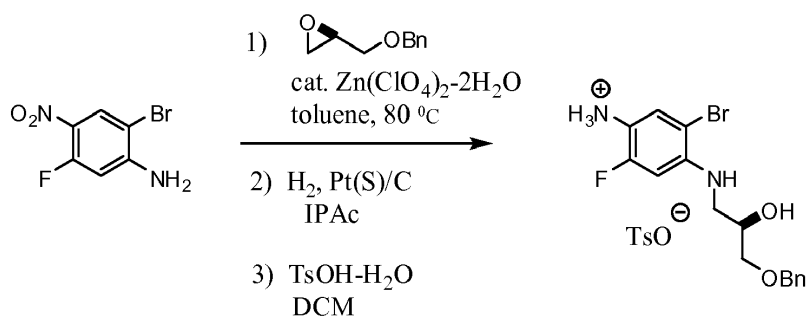
**Parte amminica.**

***Sintesi di 2-bromo-5-fluoro-4-nitroanilina.***



Una beuta è stata caricata con 3-fluoro-4-nitroanilina (1,0 equiv) seguita da acetato di etile (10 vol) e agitata per sciogliere tutti i solidi. E' stata aggiunta N-bromosuccinimide (1,0 equiv) poco a poco per mantenere la temperatura interna di 22 °C. Alla fine della reazione, la miscela di reazione è stata concentrata *in vacuo* su un evaporatore rotante. Il residuo è stato impastato in acqua distillata (5vol) per sciogliere ed eliminare la succinimide. (La succinimide può essere anche rimossa tramite procedura di trattamento con acqua). L'acqua è stata fatta decantare e il solido è stato impastato in 2-propanolo (5 vol) per una durata di tempo pari a una notte. L'impasto semiliquido risultante è stata filtrato e il residuo di filtrazione è stata lavato con 2-propanolo, essiccato nel forno a vuoto a 50 °C per una durata di tempo pari a una notte con sfiato di N<sub>2</sub> fino al raggiungimento del peso costante. Un solido dal colore giallognolo è stato isolato (resa del 50% , 97,5% di AUC). Altre impurità erano un bromo-regioisomero (1,4% di AUC) e un addotto di-bromo (1.1% AUC). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,19 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,06 (br. s, 2 H), 6.64 (d, 1 H, J = 14,3 Hz).

**Sintesi di sale acido *p*-toluenesolfonico di (R)-1-((4-ammino-2-bromo-5-fluorofenil)ammino)-3-(benzilossi)propan-2-ol.**



Una beuta asciugata attentamente in N<sub>2</sub> è stata caricata con quanto segue: setacci molecolari 4A per polveri attivati (50% in peso sulla base di 2-bromo-5-fluoro-4-nitroanilina), 2-bromo-5 fluoro-4-nitroanilina (1,0 equiv), zinco perclorato diidrato (20 % in mole), e toluene (8 vol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per NMT 30 minuti. Infine, (R)-benzil glicidil etere (2,0 equiv) nel toluene (2 vol) è stato aggiunto in un flusso

costante. La reazione è stata riscaldata a 80 °C (temperatura interna) e agitata per circa 7 ore o fino a quando il 2-bromo-5-fluoro-4-nitroanilina era < 5% AUC.

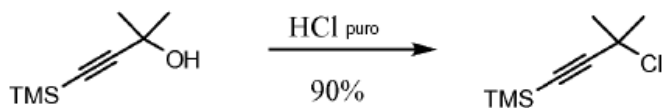
La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata aggiunta Celite (50 % in peso), seguita da acetato di etile (10 vol). La miscela risultante è stata filtrata per rimuovere Celite e setacci ed è stata lavata con acetato di etil (2 vol). Il filtrato è stato lavato con una soluzione di cloruro di ammonio (4 vol, 20% p/v). Lo strato organico è stato lavato con una soluzione di bicarbonato di sodio (4 vol × 2,5% p/v). Lo strato organico è stato concentrato *in vacuo* su un evaporatore rotante. La sospensione risultante è stata sciolta in isopropil acetato (10 vol) e questa soluzione è stata trasferita a un idrogenatore Buchi.

L'idrogenatore è stato caricato con il 5 % in peso Pt(S)/C (1,5 % in mole) e la miscela è stata agitata sotto N<sub>2</sub> a 30° C (temperatura interna). La reazione è stata risciacquata sotto N<sub>2</sub> seguito da idrogeno. La pressione dell'idrogenatore è stata regolata a 1 bar di idrogeno e la miscela è stata mescolata rapidamente (>1200 giri al minuto). Al termine della reazione, il catalizzatore è stato filtrato attraverso un tampone di Celite e lavato con diclorometano (10 vol). Il filtrato è stato concentrato *in vacuo*. Qualsiasi acetato di isopropile rimanente è stato catturato con diclorometano (2 vol) e concentrato su un evaporatore rotante fino a essiccazione.

Il residuo risultante è stato sciolto nel diclorometano (10 vol). L'acido p-toluenesolfonico (equiv 1,2) è stato aggiunto e mescolato per una durata di tempo pari a una notte. Il prodotto è stato filtrato e lavato con diclorometano (2 vol) essiccato mediante aspirazione. Il residuo di filtrazione è stato trasferito su vassoi per l'essiccazione e in un forno a vuoto e essiccato a 45 °C con sfiato di N<sub>2</sub> fino a raggiungimento del peso costante. Il sale di acido p-toluenesolfonico di (R)-1-((4-ammino-2-bromo-5-fluorofenil)ammino)-3-(benzilossi)propan-2-ol è stato isolato come un solido bianco sporco.

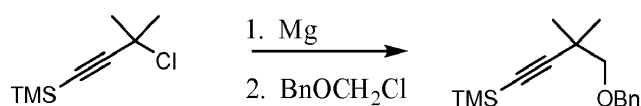
**La purezza chirale è stata stabilita essere >97% ee.**

**Sintesi di 3-Cloro-3-metilbut-1-inil)trimetilsilano.**



L'alcol propargilico (1,0 equiv) è stato caricato in un recipiente. E' stato aggiunto l'acido idrocloridrico acquoso (37%, 3,75 vol) ed è iniziata l'agitazione. Durante lo scioglimento dell'alcol solido, si è osservato un modesto endoterma (5-6 °C). La miscela risultante è stata agitata per la durata di tempo pari a una notte, diventando lentamente rosso scuro. Un recipiente incamiciato viene caricato di acqua (5 vol) che viene poi raffreddata a 10 °C. La miscela di reazione è lentamente trasferita nell'acqua tramite vuoto, mantenendo la temperatura interna della miscela al di sotto di 25 °C. Vengono aggiunti gli esani (3 vol) e la miscela restante viene agitata per 0,5 ore. Le fasi si sono depositate e la fase acquosa (pH<1) è stata scaricata e scartata. La fase organica è stata concentrata *in vacuo* usando un evaporatore rotante, che fornisce il prodotto come olio rosso.

**Sintesi di (4-(Benzilossi)-3,3-dimetilbut-1-inil)trimetilsilano.**



**Metodo 1A.**

Tutti gli equivalenti e i descrittori di volume in questa parte si basano su una reazione di 250g. I trucioli di magnesio (69,5 g, 2,86 moli, 2,0 equiv) sono stati caricati in un reattore da 3 L a 4 colli e vengono mescolati con un agitatore magnetico in azoto per 0,5 ore. Il reattore è stato immerso in un bagno di acqua ghiacciata. Una soluzione del cloruro propargilato (250 g, 1,43 mol, 1,0 equiv) in THF (1,8 L, 7.2 vol) è stata aggiunta lentamente al reattore, agitando, fino a quando si è osservato un iniziale esoterma (~10° C). La formazione del reagente Grignard è stata confermata da IPC usando spettroscopia <sup>1</sup>H-NMR. Una volta superato l'esoterma, il resto della soluzione è stato aggiunto lentamente, mantenendo la temperatura del lotto <15°C. L'aggiunta ha richiesto ~3,5 ore. La miscela verde scuro risultante è stata fatta decantare in una bottiglia da 2 L chiusa con tappo.

Tutti gli equivalenti e i descrittori di volume in questa parte si basano su una reazione di 500 g. Un reattore da 22 L è stato caricato con una soluzione di benzil clorometil etere (95%, 375 g, 2,31 mol, 0,8 equiv) in THF (1,5 L, 3 vol). Il reattore è stato raffreddato in un bagno di acqua ghiacciata. Due lotti con reagente Grignard preparati come descritto in precedenza sono stati combinati e in seguito aggiunti lentamente alla soluzione di benzil

clorometil etere tramite un imbuto di addizione, mantenendo la temperatura di lotto al di sotto dei 25°C, L'aggiunta ha richiesto 1,5 ore. La miscela di reazione è stata mescolata per la durata di tempo pari a una notte. Tutti gli equivalenti e i descrittori di volume in questa parte si basano su una reazione di 1 kg. E' stata preparata una soluzione con il 15% di cloruro di ammonio in un reattore incamiciato da 30 L (1,5 kg in 8,5 kg di acqua, 10 vol). La soluzione è stata raffreddata fino a 5 °C. Due miscele di reazione di Grignard preparate come descritto in precedenza sono state combinate e in seguito trasferite nella soluzione di cloruro di ammonio tramite un recipiente di testata. Si è osservata un esoterma in questo raffreddamento , che si è svolto a una velocità tale da mantenere la temperatura interna al di sotto di 25°C. Una volta che il trasferimento è stato completo, la temperatura di camicia del recipiente è stata impostata a 25 °C. Sono stati aggiunti esani (8 L, /8 vol) e la miscela è stata agitata per 0,5 ore. Dopo aver fatto depositare le fasi, la fase acquosa (pH 9) è stata scaricata e scartata. La fase organica rimanente è stata lavata con acqua (2 L, 2 vol). La fase organica è stata concentrata *in vacuo* usando un evaporatore rotante da 22 L, che fornisce il prodotto grezzo come un olio rosso.

#### **Metodo 1B.**

I trucioli di magnesio (106 g, 4,35 mol, 1,0 eq) sono stati caricati in un reattore da 22 L e poi sospesi in THF (760 mL, 1 vol). Il recipiente è stato raffreddato in un bagno di acqua ghiacciata tale che la temperatura del lotto raggiungesse i 2°C. Una soluzione di cloruro propargilico (760 g, 4,35 mol, 1.0 equiv) in THF (4,5 L, 6 vol) è stata aggiunta lentamente nel reattore. Dopo aver aggiunto 100 mL, l'aggiunta è stata interrotta e la miscela è stata agitata fino a quando si è osservato un esoterma di 13° C, che indicava l'avvio del reagente di Grignard. Una volta passato l'esoterma, sono stati aggiuntiti lentamente altri 500 mL di soluzione di cloruro propargilico, mantenendo la temperature del lotto <20° C. La formazione del reagente di Grignard è stata confermata da IPC usando spettroscopio <sup>1</sup>H-NMR. La parte restante della soluzione di cloruro propargilico è stata aggiunta lentamente, mantenendo la temperatura del lotto <20° C. L'aggiunta ha richiesto ~1.5 h. La soluzione verde scuro risultante è stata agitata per 0,5 ore. La formazione del reagente Grignard è stata confermata da IPC usando spettroscopia <sup>1</sup>H-NMR. Il benzil clorometil etere puro è stato caricato nell'imbuto di addizione del reattore e aggiunto in seguito goccia a goccia nel reattore, mantenendo la temperatura del lotto al di sotto dei 25° C.

L'aggiunta ha richiesto 1,0 ora. La miscela di reazione è stata agitata per la durata di tempo pari a una notte. La lavorazione acquosa e la concentrazione sono stati svolti usando la stessa procedura e le quantità relative di materiali del Metodo A per dare il prodotto come un olio arancione.

**Sintesi di 4-Benzilossi-3,3-dimetilbut-1-ine.**

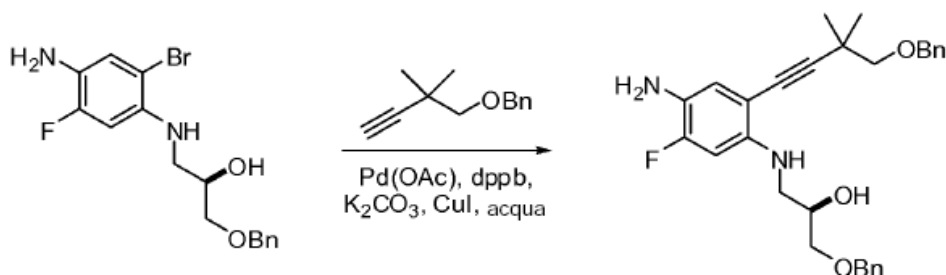


Un reattore incamiciato da 30 L è stato caricato con metanolo (6vol) che è stato poi raffreddato a 5°C. L'idrossido di potassio (85%, 1,3 equiv) è stato aggiunto al reattore. E' stato osservato un esoterma di 115-20° C con lo scioglimento dell'idrossido di potassio. La temperatura della camicia è stata impostata a 25° C. E' stata aggiunta una soluzione di 4-benzilossi-3,3-dimetil-1-trimetilsililbut-1-ine (1.0 equiv) in metanolo (2 vol) e la miscela risultante è stata agitata fino a completamento della reazione, come monitorato da HPLC. Il tempo tipico di reazione a 25°C è di 3-4 ore. La miscela di reazione viene diluita con acqua (8 vol) e poi agitata per 0,5 ore. Sono stati aggiunti esani (6 vol) e la miscela risultante è stata agitata per 0,5 ore. Le fasi si sono depositate e poi la fase acquosa (pH<1) è stata scaricata e scartata. La fase organica è stata lavata con una soluzione di KOH (85%, 0,4 equiv) in acqua (8 vol) seguita da acqua (8 vol). La fase organica è stata concentrata usando un evaporatore rotante, che ha prodotto il materiale del titolo come un olio giallo-arancione. La purezza tipica di questo materiale rientra nell'intervallo dell'80% con principalmente una singola impurità presente. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C6D6) δ 7,28 (d, 2 H, J = 7,4 Hz), 7,18 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,35 (s, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 1,91 (s, 1 H), 1,25 (s, 6 H).

**Sintesi di N-benzilglicolato-5-ammino-2-(2-benzilossi-1,1-dimetiletil)-6-fluoroindolo.**

**Metodo 1C.**

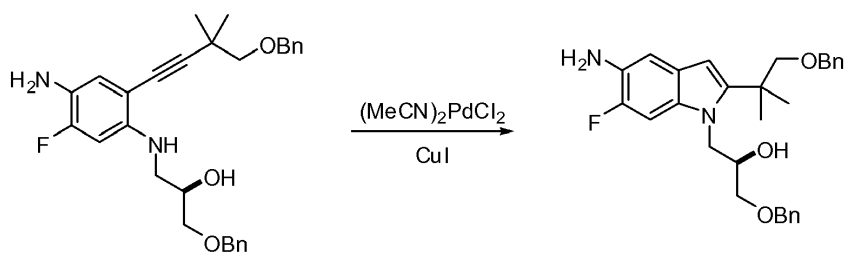
**Sintesi di (R)-1-((4-ammino-2-(4-(benzilossi-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenil)ammino)-3-(benzilossi)propano-2-ol.**



Il sale acido di p-toluensolfonico di (R)-1-((4-ammino-2-bromo-5-fluorofenil)ammino)-3-(benzilossi)propano-2-ol è stato deprotonato agitando il solido in diclorometano (5vol) e in una soluzione di NaHCO<sub>3</sub> saturo (5 vol) fino a quando è stato raggiunto lo strato organico chiaro. Gli strati risultanti sono stati separati e lo strato organico è stato lavato con una soluzione (5vol) di NaHCO<sub>3</sub> saturo seguito da acqua salata e concentrato *in vacuo* per ottenere la base libera di (R)-1-((4-ammino-2-bromo-5-fluorofenil)ammino)-3-(benzilossi)propano-2-ol come un olio.

L'acetato di palladio (0,01 eq), dppb (0,015 eq), CuI (0,015 eq) e il carbonato di potassio (3 eq) vengono sospesi in acetonitrile (1,2 vol). Dopo aver agitato per 15 minuti, viene aggiunta una soluzione di 4-benzilossi-3,3-dimetilbut-1-ine (1,1 eq) in acetonitrile (0,2 vol). La miscela viene spruzzata con gas azoto per 1 ora e poi viene aggiunta una soluzione di base libera (1 eq) di (R)-1-((4-ammino-2-bromo-5-fluorofenil)ammino)-3-(benzilossi)propano-2-ol in acetonitrile (4,1 vol). La miscela viene spruzzata con gas azoto per un'altra ora e poi viene riscaldata a 80° C. L'avanzamento della reazione viene monitorato da HPLC e la reazione è di solito completa entro 3-5 ore. La miscela viene raffreddata a temperatura ambiente e poi filtrata attraverso Celite. Il residuo di filtrazione viene lavato con acetonitrile (4 vol). I filtrati combinati vengono resi azeotropi fino a essiccamento e infine la miscela viene filtrata per lucidatura nel reattore successivo. La soluzione di acetonitrile di (R)-1-((4-ammino-2-(4-(benzilossi)-3,3-dimetilbut-1-il)-5-fluorofenil)ammino)-3-(benzilossi)propano-2-ol così ottenuta è usata direttamente nella prossima procedura (ciclizzazione) senza ulteriore manipolazione.

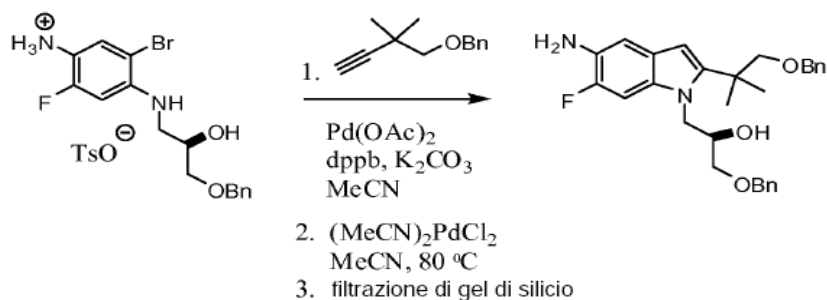
***Sintesi di N-benzilglicolato-5-ammino-2-(2-benzilossi-1,1-dimetiletil)-6-fluoroindolo.***



Il bis-acetonitriledicloropalladio (0,1 eq) e CuI (0,1 eq) sono caricati nel reattore e poi sospesi in una soluzione di (R)-1-((4-ammino-2-(4-(benzilossi)-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenil)ammino)-3-(benzilossi)propano-2-ol ottenuta in precedenza (1 eq) in acetonitrile (9.5 vol totali). La miscela viene spruzzata con gas azoto per un'altra ora e poi viene riscaldata a 80° C. L'avanzamento della reazione viene monitorato da HPLC e la reazione è di solito completa entro 1-3 ore. La miscela viene filtrata attraverso celite e il residuo filtrato viene lavato con acetonitrile. Viene eseguito uno scambio di solvente in acetato di etile (7,5 vol). La soluzione di acetato di etile viene lavata con una soluzione acquosa di NH<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>Cl (2 x 2,5 vol) seguita da acqua salata al 10% (2,5 vol). La soluzione di acetato di etile viene poi agitata con gel al silicio (1,8 eq in peso) e Si-TMT (0,1 eq in peso) per 6 ore. Dopo la filtrazione, la soluzione risultante viene concentrata. L'olio residuale viene sciolto in DCM/eptano (4 vol) e poi purificato dalla cromatografia su colonna. L'olio così ottenuto viene in seguito cristallizzato dal 25% di EtOAc/heptano (4 vol). Il (R)-1-(5-ammino-2-(1-(benzilossi-2-metilpropan-2-il)-6-fluoro-1H-indolo-1-il)-3-(benzilossi)propano-2-ol cristallino si ottiene tipicamente con una resa del 27-38%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,38-7,34 (m, 4 H), 7,32-7,23 (m, 6 H), 7,21 (d, 1 H, J = 12,8 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,06 (s, 1 H), 5,13 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 4,54 (s, 2 H), 4,46 (br. s, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,33 (d, 1 H, J = 12,4 Hz), 4,09-4,04 (m, 2 H), 3,63 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 3,56 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 9,8, 4,4 Hz), 3,43 (dd, 1H, J = 9,8, 5,7 Hz), 1,40 (s, 6 H).

***Sintesi di N-benzilglicolato-5-ammino-2-(2-benzilossi-1,1-dimetiletil)-6-fluoroindolo.***

**Metodo 1D.**

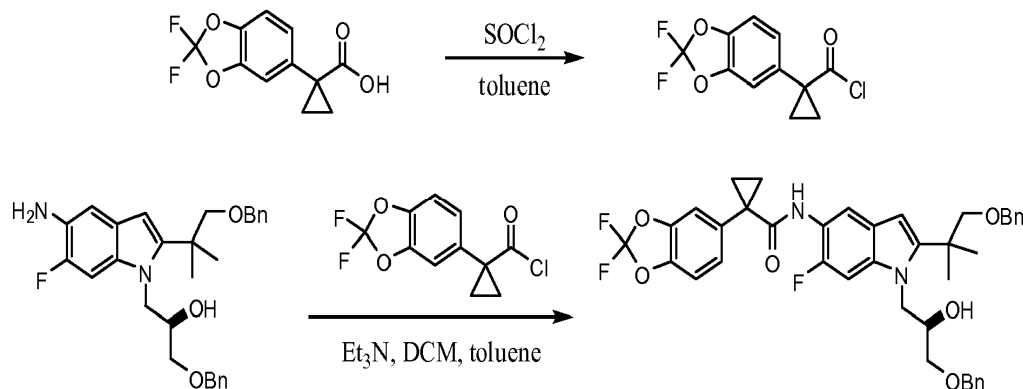


L'acetato di palladio (33 g, 0,04 eq), dppb (94 g, 0,06 eq), e il carbonato di potassio (1,5 kg, 3,0 es) vengono caricati in un reattore. L'olio a base libera di benzilcolato di 4-ammonio-2-bromo-5-fluoroanilina (1,5 kg, 1,0 eq) è stato sciolto in acetonitrile (8,2 L, 4,1 vol) e poi aggiunto al reattore. La miscela è stata spruzzata con gas azoto per non meno di 1 ora. Una soluzione di 4-benzilossi-3,3-dimetilbut-1-ine (70%, 1,1 kg, 1,05 eq) in acetonitrile è stata aggiunta alla miscela che è stata poi spruzzata con gas azoto per non meno di 1 ora. La miscela è stata riscaldata a 80° C e poi agitata per la durata di tempo pari a una notte. Viene svolta IPC con HPLC e la reazione viene considerata completa dopo 16 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e poi filtrata attraverso un tampone di celite (228 g). Il reattore e il tampone di celite sono stati lavati con acetonitrile (2 × 2 L, 2 vol). Le fasi combinate vengono concentrate su un evaporatore rotante da 22 L fino a quando vengono raccolti 8 L di solvente, lasciando il prodotto grezzo in 7 L (3,5 vol) di acetonitrile.

Il bis-acetonitriledicloropalladio (144 g, 0,15 eq) è stato caricato nel reattore. La soluzione grezza è stata ritrasferita nel reattore e il bulbo dell'evaporatore rotante è stato lavato con acetonitrile (4L, 2 vol.) Le soluzioni combinate sono state spruzzate con gas azoto per non meno di 1 ora. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C per non meno di 16 ore. Nel processo il controllo tramite HPLC mostra il consumo completo del materiale di partenza. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso celite (300 g). Il reattore e il residuo filtrato sono stati lavati con acetonitrile (3 L, 1,5 vol). I filtrati combinati sono stati concentrati in un olio tramite evaporatore rotante. L'olio è stato sciolto in acetato di etile (8.8 L, 4,5 vol). La soluzione è stata lavata con cloruro di ammonio al 20% (5 L, 2,5 vol) seguita da acqua salata al 5% (5 L, 2.5 vol). Il gel di silicio (3,5 kg., 1,8 eq. in peso) di gel di silicio è stato aggiunto alla fase organica, che è stata agitata per la durata di tempo di una notte. Sono stati aggiunti lo scavenger metallico Deloxan THP II (358 g) e l'eptano (17,6 L) e la miscela risultante è

stata agitata per non meno di 3 ore. La miscela è stata filtrata attraverso un imbuto di vetro sinterizzato. Il residuo di filtrazione è stato lavato con acetato di etile al 30% in eptano (25 L). I filtrati combinati sono stati concentrati sotto pressione ridotta per dare N-benziglicolato-5-ammino-2-(2-benzilossi-1,1-dimetiletil)-6-fluoroindolo come una pasta marrone (1,4 kg).

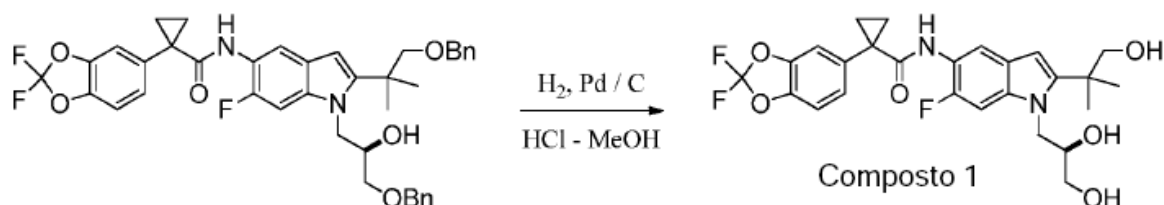
**Sintesi del Composto 1 benzile protetto.**



L'acido 1-(2,2-Difluoro-1,3-benzodiossolo-5-il)-ciclopropanocarbossilico (1,3 equiv) è stato impastato nel toluene (2,5 vol, sulla base di acido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodiossolo-5-il)-ciclopropano carbossilico). E' stato aggiunto cloruro di tionile (SOCl<sub>2</sub>, 1,7 equiv) tramite imbuto di addizione e la miscela è stata riscaldata a 60 ° C. La miscela risultante è stata agitata per 2 ore. Il toluene e il SOCl<sub>2</sub> eccedente sono stati eliminati per distillazione usando un evaporatore rotante. E' stato aggiunto toluene aggiuntivo (2,5 vol, basato sull'acido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodiossolo-5-il)-ciclopropanocarbossilico e la miscela è stata ridotta per distillazione a 1 vol di toluene. Una soluzione di (R)-1-(5-ammino-2-(1-(benzilossi)-2-metilpropano-2-il)-6-fluoro-1H-indolo-1-il)-3-(benzilossi)propano-2-ol (1 eq) e trietilammina (3 eq) in DCM (4 vol) è stata raffreddata a 0° C. La soluzione di cloruro acido in toluene (1 vol) viene aggiunta mantenendo la temperatura del lotto sotto ai 10 °C. L'avanzamento della reazione è monitorato tramite HPLC, e la reazione è di solito completa entro qualche minuto. Dopo averla riscaldata a 25 °C, la miscela di reazione viene lavata con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (3,5 vol), 1 M NaOH (3,5 vol) e 1 M HCl (5 vol). Viene svolto uno scambio di solvente in metanolo (2 vol) e la soluzione risultante di R)-N-(1-(3-(benzilossi)-2-idropropilossi)-2-(1-(benzilossi)-2-metilpropano-2-il)-6-fluoro-1H-indolo-

5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropanocarbossamide in metanolo viene usata senza ulteriore manipolazione nella fase successiva (idrogenolisi).

**Sintesi del Composto 1**



Il palladio al 5% sul carbone (~50% bagnato, 0,01 eq) viene caricato in un recipiente apposito di idrogenazione. La soluzione di (R)-N-(1-(3-(benzilossi)-2-idropropilossi)-2-(1-(benzilossi)-2-metilpropan-2-il)-6-fluoro-1H-indol-5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropanecarbossamide in metanolo (2 vol) ottenuta in precedenza viene aggiunta attentamente, seguita da una soluzione di 3 M di HCl in metanolo. Il recipiente viene spurgato con gas azoto e poi con gas idrogeno. La miscela viene agitata con vigore fino a quando la reazione è completa, come indicato dall'analisi HPLC. Il tempo tipico di reazione è di 3-5 ore. La miscela di reazione viene filtrata attraverso la celite e il residuo di filtrazione viene lavato con metanolo (2 vol). Viene svolto uno scambio di solvente in isopropanolo (3 vol). Il composto grezzo 1 viene cristallizzato da IPA-eptano al 75% (4 vol, ossia, 1 vol di eptano aggiunto a 3 vol di IPA). Le rese tipiche del composto 4 a partire dalla procedura in due fasi di acilazione/idrogenolisi variano nell'intervallo dal 68% all'84%. Il composto 4 può essere ricristallizzato dall'IPA-eptano seguendo la stessa procedura appena descritta.

Il composto 1 può essere preparato anche tramite una delle numerose strade sintetiche divulgate nella domanda di brevetto statunitense pubblicata US20090131492, incorporata nella presente come riferimento.

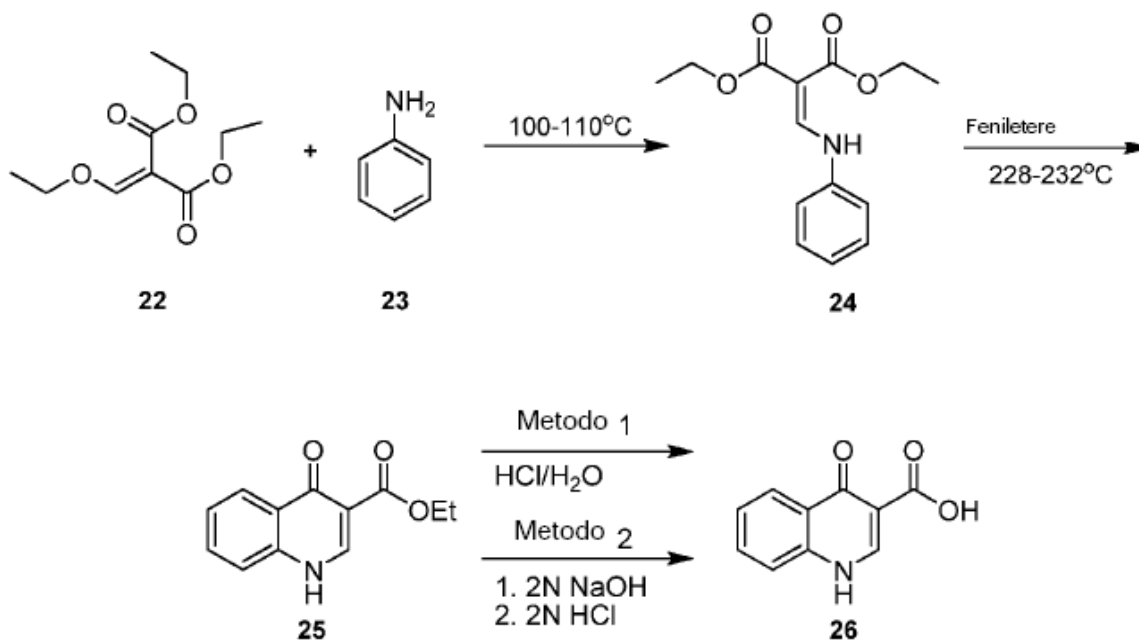
Tabella 7. Dati fisici per il Composto 1.

Composto	LC/MS	LC/RT	NMR
N.	M+1	min	

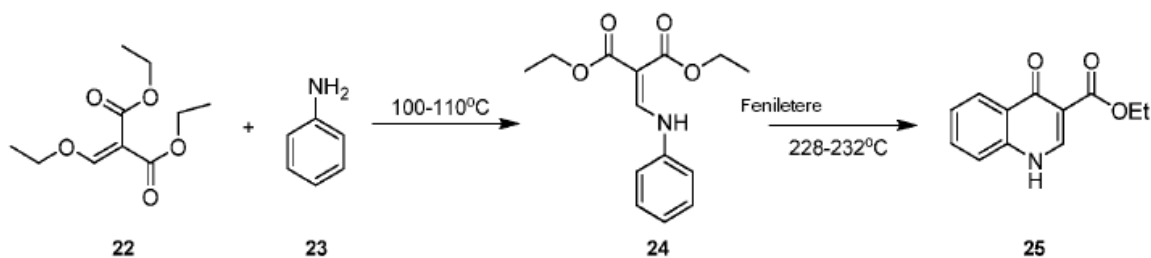
1	521,5	1,69	<p><sup>1</sup>H NMR (400,0 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,32 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 6,0, 11,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 3H), 3,42 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 6,2, 7,2 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 1,59 (dd, J = 3,8, 6,8 Hz, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 3H) e 1,18 (dd, J = 3,7, 6,8 Hz, 2H) ppm.</p>
---	-------	------	---

**Esempio 2: Sintesi del Composto 2: N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossamide.**

*Sintesi di acido 4-oxo-1,4-diidrochinolina-3-carbossilico (26).*

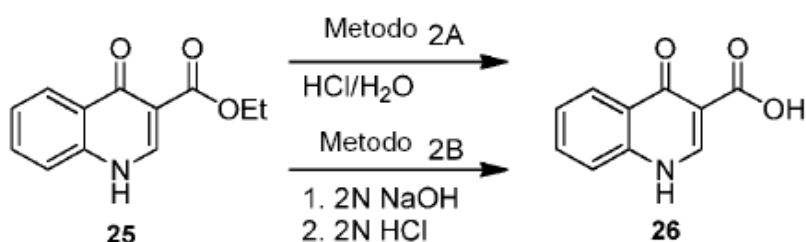


*Procedura per la preparazione di 4-oxo-1,4-diidrochinolina-3-carbossilato (25).*



Il composto **23** (4,77 g, 47,7 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia al composto **22** (10 g, 46,3 mmol) con flusso subsuperficiale di N<sub>2</sub> per eliminare l'etanolo sotto i 30 °C per 0,5 ore. La soluzione è stata poi riscaldata a 100-110°C e agitata per 2,5 ore. Dopo il raffreddamento della miscela sotto i 60° C, è stato aggiunto l'etere di difenile. La soluzione risultante è stata aggiunta goccia a goccia all'etere di difenile che era stato riscaldata a 228-232 °C per 1,5 ore con flusso subsuperficiale di N<sub>2</sub> per eliminare l'etanolo. La miscela è stata agitata a 228-232 °C per altre due ore, raffreddata sotto i 100 °C e poi è stato aggiunto eptano per la precipitazione del prodotto. L'impasto semiliquido risultante è stato agitato a 30 °C per 0,5 ore. I solidi sono stati poi filtrati, e il residuo di filtrazione è stato lavato con eptano e essiccato *in vacuo* per dare il composto **25** come un solido marrone. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz) δ 12,25 (s), δ 8,49 (d), δ 8,10 (m), δ 7,64 (m), δ 7,55 (m), δ 7,34 (m), δ 4,16 (q), δ 1,23 (t).

**Procedura per la preparazione di acido 4-oxo-1,4-diidrochinolina-3-carbossilico (26).**



#### **Metodo 2A.**

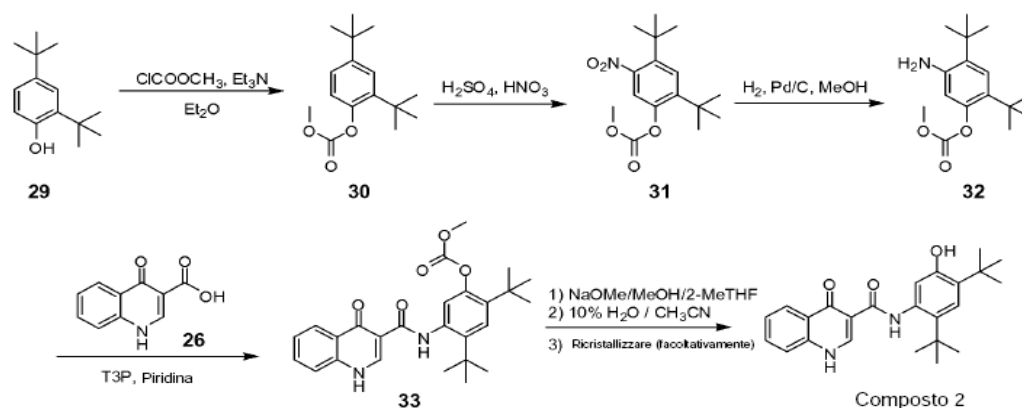
Il Composto **25** (1,0 eq) è stato sospeso in una soluzione di HCl (10,0 eq) e H<sub>2</sub>O (11,6 vol). L'impasto semiliquido è stato riscaldata a 85-90 °C, sebbene anche temperature alternative siano adatte per questa fase di idrolisi. Ad esempio, l'idrolisi può essere eseguita alternativamente a una temperatura da circa 75 a circa 100 °C.

In alcuni casi, l'idrolisi viene eseguita a una temperatura da circa 80 a circa 95 ° C. In altri, la fase di idrolisi viene svolta a una temperatura da circa 82 a circa 93 ° C (ad esempio, da circa 8,5 a circa 92,5 ° C o da circa 86 a circa 89 ° C). Dopo essere stata agitata a 85-90 ° C per circa 6,5 ore, la reazione è stata campionata per il completamento della reazione. L'agitazione può essere svolta a qualsiasi temperatura idonea per l'idrolisi. La soluzione è stata poi raffreddata a 20-25 ° C e filtrata. Il reattore/residuo di filtrazione è stato sciacquato con H<sub>2</sub>O (2 vol × 2). Il residuo di filtrazione è stato poi lavato con H<sub>2</sub>O a 2 vol fino a quando il pH ≥ 3,0. Il residuo di filtrazione è stato poi essiccato sotto vuoto a 60 ° C per dare il composto **26**.

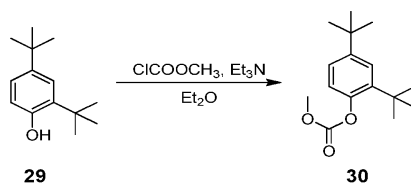
### **Metodo 2B.**

Il composto **25** (11,3 g, 52 mmol) è stato aggiunto a una miscela di NaOH al 10% (aq) (10 mL) e etanolo (100 mL). La soluzione è stata riscaldata per condensare a refluxo per 16 ore, raffreddata a 20-25 ° C e poi il pH è stato regolato a 2-3 con HCl all'8%. La miscela è stata poi agitata per 0,5 ore e filtrata. Il residuo di filtraggio è stato lavato con acqua (50 mL) e poi essiccato *in vacuo* per dare il composto **26** come un solido marrone. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz) δ 15,33 (s), δ 13,39 (s), δ 8,87 (s), δ 8,26 (m), δ 7,87 (m), δ 7,80 (m), δ 7,56 (m).

*Sintesi totale di N-(2,4-di-terz-butil-5-idrossifenil)-4-oxo-1,4-diidrochinolina-3-carbossammide (Composto 2).*



*Procedura per la preparazione di 2,4-di-terz-butilfenil metil carbonato (30).*



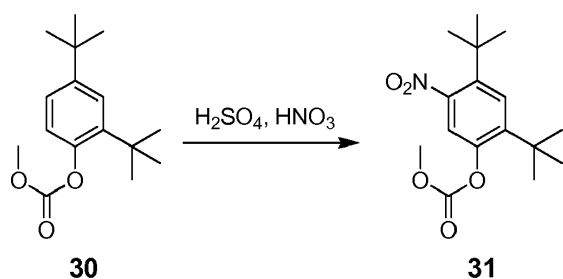
### **Metodo 2C.**

A una soluzione di 2,4-di-terz-butilfenolo, **29**, (10 g, 48,5mmol) in etere dietilico (100 mL) e trietilammina (10,1 mL, 72,8 mmol), è stato aggiunto cloroformiato di metile (7,46 mL, 97 mmol) goccia a goccia a 0° C. La miscela è stata poi lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 2 ore aggiuntive. Sono stati poi aggiunti 5 mL di trietilammina e 3,7 mL di cloroformiato di metile e la reazione è stata agitata per la durata di tempo pari a una notte. La reazione è poi stata filtrata, il filtrato è stato raffreddato a 0 °C, e sono stati aggiunti 5 mL aggiuntivi di trietilammina e 3,7 mL di cloroformiato di metile e la reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e poi agitata per 1 ora aggiuntiva. A questo punto, la reazione era quasi completa ed è stata lavorata tramite filtrazione, poi lavaggio con acqua (2x) seguita da acqua salata. La soluzione è stata poi concentrata per produrre un olio giallo purificato usando cromatografia su colonna per dare il composto **30**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,29 (s, 9H).

### **Metodo 2D.**

A un recipiente di reazione caricato con 4-dimetilamminopiridina (DMAP, 3,16 g, 25,7 mmol) e 2,4-di-terbutilfenolo (composto 29, 103,5 g, 501,6 mmol) è stato aggiunto cloruro di metilene (415 g, 313 mL) e la soluzione è stata agitata fino allo scioglimento di tutti i solidi. E' stata poi aggiunta la trietilammina (76 g, 751 mmol) e la soluzione è stata raffreddata a 0 - 5 °C. Il cloroformiato di metile (52 g, 550,3 mmol) è stato poi aggiunto goccia a goccia per 2,5 - 4 ore, mantenendo la temperatura della soluzione tra 0 -5 °C. La miscela di reazione è poi stata riscaldata lentamente a 23 -28 °C e agitata per 20 ore. La reazione è poi stata raffreddata a 10 -15 °C e caricata con 150 mL di acqua. La miscela è stata agitata a 15 -20 °C per 35- 45 minuti e lo strato acquoso è stato poi separato ed estratto con 150 mL di cloruro di metilene. Gli strati organici sono stati combinati e neutralizzati con HCl al 2,5% (aq) a una temperatura di 5 -20 °C per dare un pH finale pari a 5 - 6. Lo strato organico è poi stato lavato con acqua e concentrato *in vacuo* a una temperatura sotto i 20 °C fino a 150 mL per dare il composto **30** in cloruro di metilene.

***Procedura per la preparazione di 5-nitro-2,4-di-terz-butilfenilmetilcarbonato (31).***



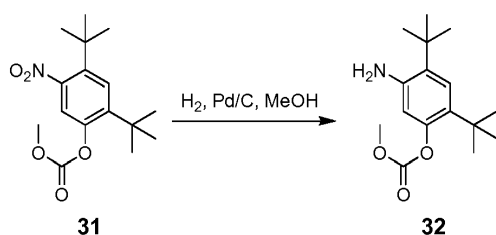
#### **Metodo 2E.**

A una soluzione agitata del composto **30** (6,77g, 25,6 mmol) sono stati aggiunti 6 mL di una miscela 1:1 di acido solforico e acido nitrico a 0 °C goccia a goccia. La miscela è stata poi lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 1 ora. Il prodotto è stato purificato usando cromatografia liquida (ISCO, 120 g, 0-7% EtOAc/Esani, 38 min) che ha prodotto una miscela di regioisomeri di circa 8:1 - 10:1 del composto **31** come un solido bianco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,32 (s, 9H). Tempo di ritenzione di HPLC 3,92 minuti 10-99% CH<sub>3</sub>CN, 5 min di esecuzione; ESI-MS 310 m/z (MH)<sup>+</sup>.

#### **Metodo 2F.**

Al composto **30** (100g, 378 mmol) è stato aggiunto DCM (540 g, 408 mL). La miscela è stata agitata fino allo scioglimento di tutti i solidi, e poi raffreddata a -5 - 0 °C. L'acido solforico concentrato (163 g) è poi stato aggiunto goccia a goccia, mantenendo la temperatura iniziale della reazione, e la miscela è stata agitata per 4,5 ore. L'acido nitrico (62 g) è poi stato aggiunto goccia a goccia per 2-4 ore mantenendo la temperatura iniziale della reazione, ed è poi stato agitato a questa temperatura per 4,5 ore aggiuntive. La miscela di reazione è poi stata aggiunta lentamente all'acqua fredda, mantenendo una temperatura sotto i 5 °C. La reazione spenta è poi stata riscaldata a 25 °C e lo strato acquoso è stato rimosso ed estratto con cloruro di metilene. Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua, usando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrati a 124 - 155 mL. E' stato aggiunto esano (48 g) e la miscela risultante è stata nuovamente concentrata a 124 - 155 mL. E' stato successivamente aggiunto più esano (160 g) alla miscela. La miscela è stata poi agitata a 23 -27 °C per 15,5 ore e poi è stata filtrata. Al residuo di filtraggio è stato aggiunto esano (115 g), la miscela risultante è stata riscaldata per condensare a refluxo ed è stata agitata per 2 -2,5 ore. La miscela è poi stata raffreddata a 3 - 7 °C, agitata per 1 -1, 5 ore aggiuntive, e filtrata per dare il composto **31** come un solido giallo pallido.

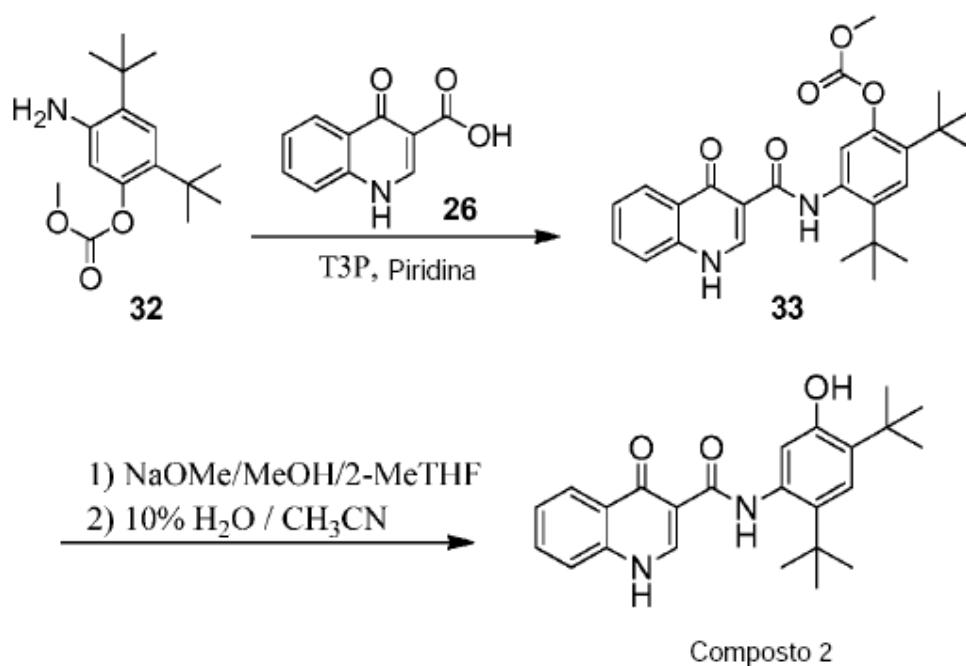
**Procedura per la preparazione di 5-ammino-2,4-di-terz-butilfenilmetilcarbonato (32).**



2,4-Di-terz-butil-5-nitrofenilmetilcarbonato (1,00 eq) è stato caricato in un reattore di idrogenazione apposito, seguito da Pd/C al 5% (2,50 % in peso a base secca, Johnson-Matthey Type 37). Il MeOH (15,0 vol) è stato caricato nel reattore, e il sistema è stato chiuso. Il sistema è stato spurgato con N<sub>2</sub> (g), ed è stato poi pressurizzato a 2,0 Bar con H<sub>2</sub> (g). La reazione è stata eseguita a una temperatura di reazione di 25 °C +/- 5 °C. Quando completa, la reazione è stata filtrata, e il reattore/residuo di filtraggio è stato lavato con MeOH (4,00 vol). Il filtrato risultante è stato distillato sotto vuoto a non più di 50 °C fino a 8,00 vol. L'acqua (2,00 vol) è stata aggiunta a 45 °C +/- 5 °C. L'impasto semiliquido è stato raffreddato a 0 °C +/- 5 °C. L'impasto semiliquido è stato tenuto a 0° C +/- 5 °C per non meno di 1 ora, e filtrato. Il residuo di filtrazione è stato lavato una volta con MeOH/H<sub>2</sub>O (8:2) (2,00 vol) a 0° C +/- 5 °C. Il residuo di filtrazione è stato essiccato sotto vuoto (-0,90 bar and -0,86 bar) a 35 °C -40 °C per dare il composto **32**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,05 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,23 (s, 9H).

Una volta che la reazione era completa, la miscela risultante è stata diluita con da 5 a 10 volumi di MeOH (ad esempio, da circa 6 a circa 9 volumi di MeOH, da circa 7 a circa 8,5 volumi di MeOH, da circa 7,5 a circa 8 volumi di MeOH, o circa 7,7 volumi di MeOH) riscaldati a una temperatura di circa 35 ± 5 °C, filtrata, lavata, e essiccata, come descritto in precedenza.

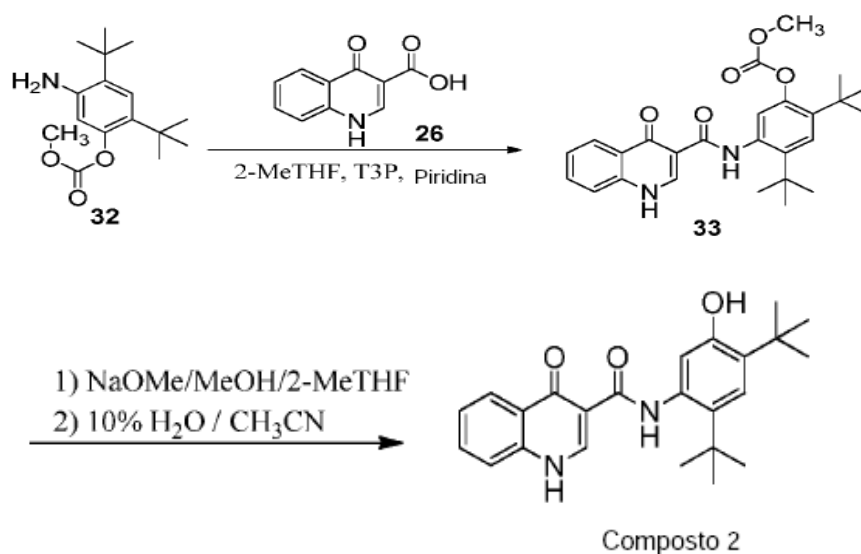
**Preparazione di N-(2,4-di-terz-butil-5-idrossifenil)-4-osso-1,4-diidrochinolina-3-carbossamide (Composto 2).**



L'acido 4-oxo-1,4-diidrochinolina-3-carbossilico, **26**, (1,0 eq) e il 5-ammino-2,4-di-terz-butilfenilmetilcarbonato, **32**, (1,1 eq) sono stati caricati nel reattore. Il 2-Me THF (4,0 vol, relativo all'acido) è stato aggiunto seguito da soluzione al 50% di T3P® in 2-MeTHF (eq 1,7). Il recipiente caricato di T3P® è stato lavato con 2-MeTHF (0,6 vol). E' stata poi aggiunta piridina (2,0 eq), e la sospensione risultante è stata scaldata a 47,5 +/-5,0 °C e tenuta a questa temperatura per 8 ore. E' stato preso un campione e controllato per essere completato tramite HPLC. Una volta completo, la miscela risultante è stata raffreddata a 25,0 °C +/- 2,5 °C. E' stato aggiunto il 2-MeTHF (12,5 vol) per diluire la miscela. La miscela di reazione è stata lavata con acqua (10,0 vol) 2 volte. Il 2-Me THF è stato aggiunto per portare il volume totale di reazione a 40,0 vol (~16.5 vol caricati). A questa soluzione è stato aggiunto NaOMe/MeOH (1,7 equiv) per eseguire la metanolisi. La reazione è stata agitata per non meno di 1,0 ora, ed è stata controllata per essere completata tramite HPLC. Una volta completa, la reazione è stata spenta con 1 N HCl (10,0 vol), e lavata con 0,1 N HCl (10,0 vol). La soluzione organica è stata filtrata per lucidatura per rimuovere qualsiasi particolato ed è stata posta in un secondo reattore. La soluzione filtrata è stata concentrata a non oltre 35 °C (temperatura di camicia) e non meno di 8,0 °C (temperatura di reazione interna) sotto pressione ridotta a 2 vol. Il CH<sub>3</sub>CN è stato aggiunto a 40 vol e la soluzione è stata concentrata a non oltre 35 °C

(temperatura di camicia) e non meno di 8,00 °C (temperatura di reazione interna) a 20 vol. L'aggiunta di CH<sub>3</sub>CN e il ciclo di concentrazione è stato ripetuto altre 2 volte per un totale di 3 aggiunte di CH<sub>3</sub>CN e 4 concentrazioni a 20 vol. Dopo la concentrazione finale a 20 vol, sono stati aggiunti 16,0 vol di CH<sub>3</sub>CN seguiti da 4,0 vol di H<sub>2</sub>O per fare una concentrazione finale di 40 vol di H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN al 10% relativo all'acido di partenza. L'impasto semiliquido è stato riscaldato a 78,0 °C +/- 5,0 °C (reflusso). L'impasto semiliquido è stato poi agitato per non meno di 5 ore. L'impasto semiliquido è stato raffreddato a 0,0 °C +/- 5 °C per 5 ore, e filtrato. L'impasto semiliquido è stato lavato con CH<sub>3</sub>CN (5 vol) a 0,0 °C +/- 5,0 °C per 4 volte. Il solido risultante (Composto 2) è stato essiccato in un forno a vuoto a 50,0 °C +/-5,0 °C <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,8 (s, 1H), 11,8 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,9 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,1 (s, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,4 (s, 9H).

**Preparazione alternativa di N-(2,4-di-terz-butil-5-idrossifenil)-4-osso-1,4-diidrochinolina-3-carbossamide (Composto 2).**

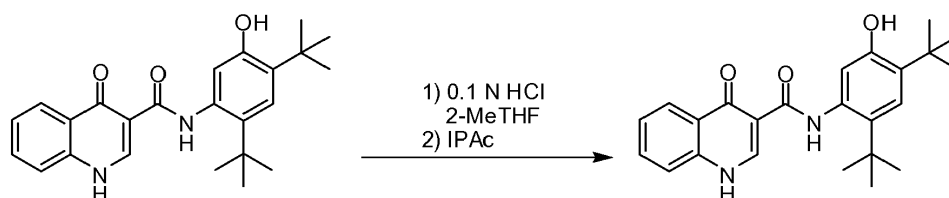


L'acido 4-oxo-1,4-diidrochinolina-3-carbossilico, **26**, (1,0 eq) e il 5-ammino-2,4-di-terz-butilfenilmetilcarbonato, **32**, (1,1 eq) sono stati caricati nel reattore. Il 2-Me THF (4,0 vol, relativo all'acido) è stato aggiunto seguito da soluzione al 50% di T3P<sup>®</sup> in 2-MeTHF (1,7 eq). Il recipiente caricato di T3P<sup>®</sup> è stato lavato con 2-MeTHF (0,6 vol). E' stata poi aggiunta piridina (2,0 eq), e la sospensione risultante è stata scaldata a 47,5 +/-5,0 °C e tenuta a

questa temperatura per 8 ore. E' stato preso un campione e controllato per essere completato tramite HPLC. Una volta completa, la miscela risultante è stata raffreddata a 20,0 °C +/- 5 °C. E' stato aggiunto il 2-MeTHF (12,5 vol) per diluire la miscela. La miscela di reazione è stata lavata con acqua (10,0 vol) due volte e 2-MeTHF (16,5 vol) è stata caricata nel reattore. Questa soluzione è stata caricata con il 30% p/p di NaOme/MeOH (1,7 equiv) per eseguire la metanolisi. La reazione è stata agitata a 25,0 °C +/- 5,0 °C per non meno di 1,0 ora, ed è stata controllata per essere completata tramite HPLC. Una volta completa, la reazione è stata spenta con 1,2 N HCl/H<sub>2</sub>O (10,0 vol), e lavata con 0,1 N HCl/ H<sub>2</sub>O (10,0 vol). La soluzione organica è stata filtrata per lucidatura per rimuovere qualsiasi particolato ed è stata posta in un secondo reattore.

La soluzione filtrata è stata concentrata a non oltre 35 °C (temperatura di camicia) e non meno di 8,0 °C (temperatura di reazione interna) sotto pressione ridotta a 20 vol. Il CH<sub>3</sub>CN è stato aggiunto a 40 vol e la soluzione è stata concentrata a non oltre 35 °C (temperatura di camicia) e non meno di 8,00 °C (temperatura di reazione interna) a 20 vol. L'aggiunta di CH<sub>3</sub>CN e il ciclo di concentrazione è stato ripetuto altre 2 volte per un totale di 3 aggiunte di CH<sub>3</sub>CN e 4 concentrazioni a 20 vol. Dopo la concentrazione finale a 20 vol, sono stati aggiunti 16,0 vol di CH<sub>3</sub>CN seguiti da 4,0 vol di H<sub>2</sub>O per fare una concentrazione finale di 40 vol di H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN al 10% relativo all'acido di partenza. L'impasto semiliquido è stato riscaldato a 78,0 °C +/- 5,0 °C (riflusso). L'impasto semiliquido è stato poi agitato per non meno di 5 ore. L'impasto semiliquido è stato raffreddato dai 20 a 25 °C per 5 ore, e filtrato. Il residuo di filtrazione è stato lavato con CH<sub>3</sub>CN (5 vol) riscaldato a 20 a 25 °C per 4 volte. Il solido risultante (Composto 2) è stato essiccato in un forno a vuoto a 50,0 °C +/-5,0 °C <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,8 (s, 1H), 11,8 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,9 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,1 (s, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,4 (s, 9H).

**Procedura per la ricristallizzazione di *N*-(2,4-di-terz-butil-5-idrossifenil)-4-osso-1,4-diidrochinolina-3-carbossamide (Composto 2).**



Il composto 2 (1,0 eq) è stato caricato in un reattore. Il 2-Me THF (20,0 vol) è stato aggiunto seguito da ,1 N HCl (5,0 vol). La soluzione bifasica è stata agitata e separata e la fase organica superiore è stata lavata altre due volte con 0,1 N HCl (5,0 vol). La soluzione organica è stata filtrata per lucidatura per rimuovere qualsiasi particolato ed è stata posta in un secondo reattore. La soluzione filtrata è stata concentrata a non oltre 35 °C (temperatura di camicia) e non meno di 8,0 °C (temperatura di reazione interna) sotto pressione ridotta a 10 vol. E' stato aggiunto acetato di isopropile (IPac) (10 vol) e la soluzione concentrata a non oltre 35 °C (temperatura di camicia) e a non oltre 8,0 °C (temperatura di reazione interna) a 10 vol. L'aggiunta di IPac e la concentrazione sono state ripetute altre 2 volte per un totale di 2 aggiunte di IPac e 4 concentrazioni a 10 vol. Dopo la concentrazione finale , sono stati caricati 10 vol di IPac e l'impasto semiliquido è stato riscaldato per condensare a riflusso ed è stato mantenuto a questa temperatura per 5 ore. L'impasto semiliquido è stato raffreddato a 0,0 °C +/- 5 °C per 5 ore, e filtrato. Il residuo di filtrazione è stato lavato con IPac (5 vol) una volta. Il solido risultante è stato essiccato in un forno a vuoto a 50,0 °C +/-5,0 °C

**Esempio 3: Preparazione della Dispersione Solida del Composto 1 Amorfo e Composto 2 Amorfo (1:1)**

**Sostanzialmente Privo di Polimero**

56,5 g di Composto 1 e 56,5 g di Composto 2 sono stati aggiunti a 895,9 g di 90:10 metiletilchetone (MEK): acqua in un flacone ambrato da 2 L. Il materiale è stato agitato fino a quando entrambi i composti si sono sciolti ed è stato essiccato mediante nebulizzazione usando un mini essiccatore di nebulizzazione Buchi impostato con i parametri descritti di seguito nella Tabella 8:

Tabella 8: Parametri di lavorazione della dispersione essiccata mediante nebulizzazione 50/50

<b>Descrizione della formulazione:</b>	<b>Composto 1/Composto 2 (50/50)</b>
T entrata (Valore di riferimento)	115 °C
T uscita (inizio)	56 °C
T uscita (fine)	42 °C
Pressione dell'azoto	120 psi

<b>Descrizione della formulazione:</b>	<b>Composto 1/Composto 2 (50/50)</b>
Aspiratore	100 %
Pompa	40%
Rotameter	40 mm
Pressione filtro	-60 mbar
Temperatura condensatore	-20 °C
Tempo di esecuzione	1 ora 17 minuti

Il materiale è stato in secondo luogo essiccato in un forno a vuoto con purga ad azoto per 2 ore a 60 °C e per la durata di tempo pari a una notte a 80°C. La figura 5 presenta un'immagine SEM di questa dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Facendo riferimento alle figure 1 e 2, la forma amorfa è stata confermata tramite XRPD e DSC, mostrando una temperatura di transizione vetrosa di 124 °C.

Facendo riferimento alla figura 3, la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è stata sottoposta ad analisi NMR allo stato solido per diffusione di spin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  sul Composto 1 e Composto 2. Per lo spettro NMR nella figura 3, sono stati usati i seguenti parametri NMR allo stato solido:

$^{19}\text{F}$   $T_1$  (tempo di rilassamento spin-reticolo): 7-9 secondi

Spinning: 12,5 kHz

Temp (K): 275

Riferimento: 29,5 ppm adamantano

D20: 0,1 - 50 ms

Come illustrato nello spettro NMR allo stato solido nella Figura 3, il Composto 1 e il Composto 2 sono a contatto a livello molecolare.

Facendo riferimento alla Figura 4, gli spettri NMR allo stato solido  $^{19}\text{Fe}$   $^{13}\text{C}$  sono stati registrati per la dispersione essiccata mediante nebulizzazione del Composto 1 e Composto 2. La Figura 4 (alto) è una sovrapposizione del Picco A e Picco B. La Figura 4 (basso) è il picco C.

**PICCO A:  $^{13}\text{C}$  CPMAS**

Preparazione del campione: il Composto 1 e il Composto 2 sono stati criomacinati/criosminuzzati per 100 min.

$^1\text{H}$   $T_1$ : 0,85 s

Spinning: 12,0 kHz

Riferimento: 29,5 ppm adamantino

Temp (K): 275

**PICCO B:  $^{13}\text{C}$  CPMAS**

Preparazione del campione: la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è stata essiccata per 72 ore.

$^1\text{H}$   $T_1$ : 0,85 s

Spinning: 12,0 kHz

Riferimento: 29,5 ppm adamantino

Temp (K): 275

**PICCO C:  $^{19}\text{F}$  MAS**

Preparazione del campione: la dispersione essiccata mediante nebulizzazione è stata essiccata per 72 ore.

$^{19}\text{F}$   $T_1$ : 7-9 s

Spinning: 12,5 kHz

Riferimento: 29,5 ppm adamantino

Temp (K): 275

RD: 2 s

Le analisi termogravimetriche sono state eseguite sulla dispersione essiccata mediante nebulizzazione che è stata sottoposta alla seguente lavorazione

Campione A: 3 giorni a 90°C sotto vuoto, seguito da purga di  $\text{N}_2$ .

Campione B: 3 giorni a 40° C.

La figura 5 presenta un'immagine SEM di questa dispersione essiccata mediante nebulizzazione.

**Esempio 4: Preparazione della Dispersione Solida del Composto 1 Amorfo e Composto 2 Amorfo (1:3)**

**Sostanzialmente Privo di Polimero**

29,94 g di Composto 1 e 90,01 g di Composto 2 sono stati aggiunti a 955,7 g di 90:10 metiletilchetone (MEK): acqua in un flacone ambrato da 2 L. Il materiale è stato agitato fino a quando entrambi i composti si sono sciolti ed è stato essiccato mediante nebulizzazione usando un mini essiccatore di nebulizzazione Buchi impostato con i parametri descritti di seguito nella Tabella 9:

Tabella 9: Parametri di lavorazione della dispersione essiccata mediante nebulizzazione 25/75

<b>Descrizione della formulazione:</b>	<b>Composto 1/Composto 2 (25/75)</b>
T entrata (Valore di riferimento)	115 °C
T uscita (inizio)	57° C
T uscita (fine)	47° C
Pressione dell'azoto	120 psi
Aspiratore	100 %
Pompa	40%
Rotometer	40 mm
Pressione filtro	-45 mbar
Temperatura condensatore	0 °C
Tempo di esecuzione	25 min

700 g di soluzione sono stati essiccati mediante nebulizzazione. Il materiale è stato in secondo luogo essiccato in un forno a vuoto con purga di azoto per la durata di tempo pari a una notte a 80°C. Sono stati recuperati circa 20 g di Composto 1 e Composto 2 amorfi (resa del 26%). La figura 8 presenta un'immagine SEM di questa dispersione essiccata mediante nebulizzazione. Facendo riferimento alle figure 6 e 7, la forma amorfa è stata confermata tramite XRPD e DSC, mostrando una temperatura di transizione vetrosa di 155 °C.

**Esempio 5: Preparazione della Dispersione Solida del Composto 1 Amorfo e Composto 2 Amorfo (1:10)**

**Sostanzialmente Privo di Polimero**

2,03 g di Composto 1 e 20,08 g di Composto 2 sono stati aggiunti a 234,1 g di 90:10 metiletilchetone (MEK): acqua in un flacone ambrato da 2 L. Il materiale è stato agitato fino a quando entrambi i composti si sono sciolti ed è stato essiccato mediante nebulizzazione usando un mini essiccatore di nebulizzazione Buchi impostato con i parametri descritti di seguito nella Tabella 10:

Tabella 10: Parametri di lavorazione della dispersione essiccata mediante nebulizzazione 9/91

<b>Descrizione della formulazione:</b>	<b>Composto 1/Composto 2 (9/91)</b>
T entrata (Valore di riferimento)	120 °C
T uscita (inizio)	57° C
T uscita (fine)	56° C
Pressione dell'azoto	120 psi
Aspiratore	100 %
Pompa	35 %
Rotometer	40 mm
Pressione filtro	-50 mbar
Temperatura condensatore	2 °C
Tempo di esecuzione	21 min

Sono stati recuperati circa 15 g di Composto 1 e Composto 2 (resa del 68%). Il materiale è stato in secondo luogo essiccato in un forno a vuoto a 60 °C per 3 giorni.

**Esempio 6: Preparazione della Dispersione Solida del Composto Amorfo 1 e Composto Amorfo 2 (10:1)**

**Sostanzialmente Privo di Polimero**

20,03 g di Composto 1 e 2,04 g di Composto 2 sono stati aggiunti a 231,1 g di 90:10 metiletilchetone (MEK): acqua in un flacone ambrato da 0,5 L. Il materiale è stato agitato fino a quando entrambi i composti si sono sciolti ed è stato essiccato mediante nebulizzazione usando un mini essiccatore di nebulizzazione Buchi impostato con i parametri descritti di seguito nella Tabella 11:

Tabella 11: Parametri di lavorazione della dispersione essiccata mediante nebulizzazione 9/91

<b>Descrizione della formulazione:</b>	<b>Composto 1/Composto 2 (91/9)</b>
T entrata (Valore di riferimento)	105 °C
T uscita (inizio)	48° C
T uscita (fine)	44° C
Pressione dell'azoto	150 psi
Aspiratore	100 %
Pompa	35 %
Rotometer	35 mm
Pressione filtro	-50 mbar
Temperatura condensatore	2 °C
Tempo di esecuzione	20 min

Sono stati recuperati circa 11 g di Composto 1 e Composto 2 (resa del 50%). Il materiale è stato in secondo luogo essiccato in un forno a vuoto a 60 °C per 3 giorni. La forma amorfa è stata confermata mediante XRPD e DSC.

**Esempio 7: Preparazione della Dispersione Solida del Composto 1 Amorfo e del Composto 2 Amorfo (1:3) tramite metodo pressione calda/temperatura calda.**

Il Composto 1 e il Composto 2 sono stati essiccati mediante nebulizzazione in una rapporto 1:3 (25% in peso di Composto 1/75 % in peso di Composto 2) usando un sistema di solvente costituito da metanolo. La miscela

risultante conteneva carico di solidi al 5%. Le quantità reali di materiali usati in questo processo sono elencate nella Tabella 12.

Tabella 12: Materiali essiccati mediante nebulizzazione e quantità.

<b>Materiale</b>	<b>Quantità (g)</b>
Composto 1	140
Composto 2	46,7
Metanolo	3553,0

Il Composto 1 e il Composto 2 sono stati aggiunti al metanolo per formare una sospensione a temperatura ambiente in un recipiente della corretta dimensione. La sospensione è stata consegnata a uno scambiatore termico mediante una pompa ad alta pressione. I solidi poi si sciolgono alla temperatura di arrivo nello scambiatore termico prima di entrare nell'ugello.

La sospensione risultante è stata essiccata mediante nebulizzazione su un essiccatore mediante nebulizzazione PSD1 usando un atomizzatore flash di ricerca Bend. I parametri operativi dell'essiccatore mediante nebulizzazione sono elencati nella Tabella 13.

Tabella 13. Parametri operativi dell'essiccatore mediante nebulizzazione

<b>Funzione</b>	<b>Impostazione parametri</b>
Pressione del Gas della Barra dell'Atomizzatore (psi)	50
Pressione di Alimentazione (psi)	283
Velocità di Alimentazione (g/min)	129
Temp entrata (°C)	130
Temp uscita (°C)	51

E' stato raccolto l'SDD bagnato e collocato in un essiccatore con vassoio a vuoto con un gas azoto di trascinamento a causa di possibili rischi di ossidazione. I livelli residuali di Metanolo sono stati testati per oltre

24 ore fino a quando sono stati rilevati bassi livelli (<10 ppm). Il materiale essiccato è stato analizzato per densità di lotto e dimensione della particella con il risultato di valori di 0,24 g/mL e un D50 di 6 µm, rispettivamente.

**Esempio 8: Preparazione di una Dispersione Solida Comprensente Il Composto 1 Sostanzialmente Amorfo e Polimero HPMC.**

Un sistema di solvente di diclorometano (DCM) e metanolo (MeOH), è formulato in base al rapporto 80% in peso di DCM/20% in peso di MeOH, in un recipiente di dimensione appropriata, dotato di un agitatore magnetico e piastra di agitazione. In questo sistema di solvente, sono stati aggiunti polimero di ipromellosa (HPMC, grado E15) e il Composto 1 secondo il rapporto 20 % in peso di ipromellosa/ 80% in peso di Composto 1. La miscela risultante conteneva il 12,5% in peso di solidi. Le reali quantità di ingredienti e solventi usati per generare questa miscela sono recitate nella Tabella 14, di seguito:

Tabella 14: Ingredienti della dispersione di nebulizzazione solida per il Composto amorfo 1.

	Unità	Lotto
Composto 1	g	2400
HPMC	g	600
<b>Solidi totali</b>	<b>g</b>	<b>3000</b>
DCM	g	16800
MeOH	g	4200
<b>Solventi totali</b>	<b>g</b>	<b>21000</b>
<b>Peso totale della Soluzione di Neulizzazione</b>	<b>g</b>	<b>24000</b>

La miscela è stata miscelata fino a quando è diventata sostanzialmente omogenea e tutti i componenti si sono sostanzialmente sciolti.

Un essiccatore mediante nebulizzazione, Anhydro MS-35 Spray Drier, dotato di ugello da 0,8 mm per due fluidi (Schlick series 970/0 S4), è stato usato nel modo di essiccazione mediante nebulizzazione normale, seguendo i parametri del processo di nebulizzazione a secco recitati nella Tabella 15, di seguito.

Tabella 15: Parametri di lavorazione della dispersione di essiccazione mediante nebulizzazione per generare dispersione di nebulizzazione solida del Composto 1 amorfo.

<b>Parametro:</b>	<b>Valore</b>
Portata di flusso del gas del processo	34 Kg/ora
Portate di flusso del gas dell'Ugello	4,2 Kg/ora
Portata di alimentazione	2 Kg/ora
Temperatura entrata	96-108° C
Temperatura uscita	40° C
Temperatura Essiccatore sotto Vuoto	45° C
Tempo di Essiccazione sotto Vuoto	24-72 ore

Un ciclone ad elevata efficacia ha separato il prodotto bagnato dal gas di nebulizzazione e dai vapori dei solventi. Il prodotto bagnato è stato trasferito su vassoi e collocato in un essiccatore sotto vuoto per l'essiccazione per ridurre solventi residuali a un livello inferiore a 3000 ppm per il MeOH e inferiore a 600ppm di DCM e per generare dispersione essiccata mediante nebulizzazione a secco del Composto 1 amorfo, contenente <0,02% di MeOH e <0,06% di DCM.

**Esempio 9: Preparazione di una Dispersione Solida Comprendente Il Composto 2 Sostanzialmente Amorfo e Polimero HPMCAS.**

Un sistema di solvente di MEK e acqua DI, formulato in base al rapporto 90% in peso di MEK/ 10% in peso di acqua DI, è stato riscaldato a una temperatura di 20 - 30 °C in un reattore, dotato di un agitatore magnetico e circuito termico. In questo sistema di solvente, sono stati aggiunti polimero ipromellosa acetato succinato

(HPMCAS)(grado HG), SLS, e Composto 2 secondo un rapporto di 19,5 % in peso di ipromellosa acetato succinato / 0,5 % in peso di SLS / 80 % in peso di Composto 2. La miscela risultante conteneva il 10,5% in peso di solidi. Le reali quantità di ingredienti e solventi usati per generare questa miscela sono recitate nella Tabella 16, di seguito.

Tabella 16: Ingredienti della dispersione di nebulizzazione solida per il Composto 2 amorfo.

	Unità	Lotto
Composto 2	Kg	70,0
HPMCAS	Kg	17,1
SLS	Kg	0,438
<b>Solidi totali</b>	<b>Kg</b>	<b>87,5</b>
MEK	Kg	671
Acqua	Kg	74,6
<b>Solventi totali</b>	<b>Kg</b>	<b>746</b>
<b>Peso totale della Soluzione di Nebulizzazione</b>	<b>Kg</b>	<b>833</b>

La temperatura della miscela è stata regolata in un intervallo di 20- 45° C e miscelata fino a quando è diventata sostanzialmente omogenea e tutti i componenti si sono sostanzialmente sciolti.

Un essiccatore mediante nebulizzazione, Niro PSD4 Commercial Spray Dryer, dotato di ugello di pressione (Spray Systems Maximum Passage series SK-MFP con dimensione dell'orifizio/nucleo 54/21) fornito di un coperchio anti-bearding è stato usato con la modalità di un essiccatore mediante nebulizzazione normale, seguendo i parametri del processo di nebulizzazione a secco recitati nella Tabella 17, di seguito.

Tabella 17: Parametri di lavorazione della dispersione di essiccazione mediante nebulizzazione per generare dispersione di nebulizzazione solida del Composto 2 amorfo.

<b>Parametro:</b>	<b>Valore</b>
-------------------	---------------

<b>Parametro:</b>	<b>Valore</b>
Pressione di alimentazione	20 bar
Portata di flusso di alimentazione	92 - 100 Kg/ora
Temperatura entrata	93 - 99° C
Temperatura uscita	53 - 57° C
Temperatura Essiccatore sotto Vuoto	80° C per 2 ore poi 110° C (+/-5 °C)
Tempo di Essiccazione sotto Vuoto	20 - 24 ore

Un ciclone ad elevata efficacia ha separato il prodotto bagnato dal gas di nebulizzazione e vapori dei solventi. Il prodotto bagnato conteneva 8,5 - 9,7% di MEK e 0,56 -0,83% di acqua e aveva una dimensione media di particella di 17 -19 µm e una densità di lotto di 0,27 - 0,33 g/cc. Il prodotto bagnato è stato trasferito in un essiccatore sotto vuoto a doppio cono di acciaio inossidabile da 4000 L per l'essiccazione per ridurre i solventi residuali a un livello inferiore a 5000 ppm e per generare dispersione essiccata mediante nebulizzazione a secco di Composto 2 amorfo, contenente <0,03% di MEK e 0,3 di acqua.

**Esempio 10: Preparazione della Dispersione Solida di Composto Amorfo 1 e Composto Amorfo 2 (1:1)**

Il Composto 1 e il Composto 2 sono stati essiccati mediante nebulizzazione in un rapporto 1:1 (40% in peso di Composto 1 /40 % in peso di Composto 2) insieme al 20 % in peso di polimero di ipromellosa acetato succinato (HPMCAS, grado HG) usando un sistema di solvente costituito dal 90% in peso di metiletilchetone (MEK)/ 10% in peso di acqua DI. La miscela risultante conteneva carico di solidi all'11%. Le quantità reali di materiali usati in questo processo sono elencate nella Tabella 18.

Tabella 18: Materiali essiccati mediante nebulizzazione e quantità.

<b>Materiale</b>	<b>Quantità (g)</b>
Composto 1	30,1

<b>Materiale</b>	<b>Quantità (g)</b>
Composto 2	30
HPMCAS-HG	15
MEK	546,1
Acqua	60,7

Il MEK e l'acqua sono stati miscelati a temperatura ambiente in un recipiente di dimensione appropriata usando un agitatore magnetico. Il Composto 2 è stato aggiunto alla miscela di MEK/acqua ed è stata lasciata agitare fino a scioglimento. Il Composto 1 è stato poi aggiunto e agitato fino a scioglimento. Infine, l' HPMCAS-HG è stato aggiunto e agitato fino a scioglimento.

La miscela risultante è stata essiccata mediante nebulizzazione su un essiccatore di nebulizzazione Buchi B-290 usando un ugello a 2 fluidi, 1,5 mm. I parametri operativi dell'essiccatore di nebulizzazione sono elencati nella Tabella 19.

Tabella 19. Parametri operativi dell'essiccatore mediante nebulizzazione

<b>Funzione</b>	<b>Impostazione parametri</b>
Temp entrata (°C)	122
Temp uscita (°C)	52
Rotometer (mm)	30
Pompa di Soluzione (%)	60
Pressione del filtro (psi)*	-10
Pressione di azoto (psi)	120
Aspiratore (%)	100
Temperatura del condensatore (°C)	2

\* Condizione osservata, non è un parametro impostato.

L'SDD bagnato è stato raccolto e collocato in un forno a vuoto a temperatura ambiente ed è stato lasciato essiccare fino a quando i livelli di MEK residuale erano <5000 ppm. Il materiale essiccato è stato analizzato per densità di lotto e dimensione della particella con il risultato di valori di 0,33 g/mL e un D50 di 4,092 µm, rispettivamente.

**Esempio 11: Preparazione della Dispersione Solida di Composto 1 Amorfo e Composto 2 Amorfo (2:1)**

Il Composto 1 e il Composto 2 sono stati essiccati mediante nebulizzazione in un rapporto 2:1 (53% in peso di Composto 1 / 27 % in peso di Composto 2) insieme al 20 % in peso di polimero di ipromellosa acetato succinato (HPMCAS, grado HG) usando un sistema di solvente costituito dal 90% in peso di metiletilcheton (MEK)/ 10% in peso di acqua DI. La miscela risultante conteneva carico di solidi all'11%. Le quantità reali di materiali usati in questo processo sono elencate nella Tabella 20.

Tabella 20: Materiali essiccati mediante nebulizzazione e quantità.

<b>Materiale</b>	<b>Quantità (g)</b>
Composto 1	40
Composto 2	20
HPMCAS-HG	15
MEK	546,1
Acqua	60,7

Il MEK e l'acqua sono stati miscelati a temperatura ambiente in un recipiente di dimensione appropriata usando un agitatore magnetico. Il Composto 2 è stato aggiunto alla miscela di MEK/acqua ed è stata lasciata agitare fino a scioglimento. Il Composto 1 è stato poi aggiunto e agitato fino a scioglimento. Infine, l' HPMCAS-HG è stato aggiunto e agitato fino a scioglimento.

La miscela risultante è stata essiccata mediante nebulizzazione su un essiccatore di nebulizzazione Buchi B-290 usando un ugello a 2 fluidi, 1,5 mm. I parametri operativi dell'essiccatore per nebulizzazione sono elencati nella Tabella 21.

Tabella 21. Parametri operativi dell'essiccatore di nebulizzazione

<b>Funzione</b>	<b>Impostazione parametri</b>
Temp entrata (°C)	119
Temp uscita (°C)	54
Rotometer (mm)	40
Pompa della Soluzione (%)	60
Pressione del filtro (psi)*	-10
Pressione di azoto (psi)	120
Aspiratore (%)	100
Temperatura del condensatore (°C)	2
* Condizione osservata, non è un parametro impostato.	

L'SDD bagnato è stato raccolto e collocato in un forno a vuoto a temperatura ambiente ed è stato lasciato essiccare fino a quando i livelli di MEK residuale erano <5000 ppm. Il materiale essiccato è stato analizzato per densità di lotto e dimensione della particella con il risultato di valori di 0,35 g/mL e un D50 di 4,682 µm, rispettivamente.

**Esempio 12: Preparazione di una Formulazione di Compresa da Compattazione a Rulli per Granulazione a Secco**

**Attrezzature:**

Mescolatore Turbula, mescolatore V-shell o mescolatore per fusto, Compattatore a rulli Gerteis, pressa per compresse Piccola.

**Vagliatura/Pesatura:**

La dispersione solida comprendente sostanzialmente il Composto 1 amorfo, la dispersione solida comprendente sostanzialmente il Composto 2 amorfo, e gli eccipienti possono essere vagliati prima o dopo la pesatura. Le dimensioni di vaglio appropriato sono rete 30 o rete 60

**Mescolamento:**

La dispersione solida comprendente sostanzialmente il Composto 1 amorfo, la dispersione solida comprendente il composto 2 amorfo, e gli eccipienti possono essere aggiunti al mescolatore in ordine diverso. Potrebbe essere necessaria un'aggiuntiva fase di lubrificazione. Il mescolamento e lubrificazione possono essere eseguiti in un mescolatore Turbula, in un mescolatore v-shell oppure in un mescolatore per fusto. I componenti possono essere mescolati per 10 o possono essere lubrificati per 4 minuti.

**Granulazione a secco:**

La miscela può essere granulata usando un compattatore a rulli Gerteis. La miscela può essere granulata usando rulli liscio/liscio combinati e con il vaglio integrato di macinazione a maglie di 0,8 mm con rotore incorporato e agitatore a pala. Il compattatore a rulli Gerteis può essere azionato con uno spazio di rullo di 2 mm, pressione del rullo di 4 kNcm, velocità del rullo di 2 RPM, velocità dell'agitatore di 15 RPM, velocità di granulazione in senso orario/antiorario di 80/80 RPM, e oscillazione in senso orario/antiorario di 330/360 gradi. Le scaglie prodotte possono essere macinate con mulino integrato dotato di vaglio a rete di 0,8 mm.

**Mescolamento:**

I granuli compattati a rulli possono essere mescolati con eccipienti extra granulari come riempitivo, disgregante e se necessario lubrificante usando un mescolatore Turbula, un mescolatore v-shell oppure un mescolatore per fusto. Il tempo di mescolamento può essere 10 o può essere lubrificato per 4 minuti.

**Compressione**

La miscela di compressione può essere compressa in compresse usando un'unica stazione oppure presse per compresse girevoli, come la pressa Piccola, usando Dimensione degli attrezzi D Caplet Tooling (0,568" × 0,2885"). Il peso delle compresse per una dose da 50 mg sostanzialmente di Composto 1 amorfo e 150 mg

sostanzialmente di Composto 2 amorfo può essere da circa 400 o 600 mg.

Tabella 22. Compressa comprendente 50 mg di Composto 1 e 150 mg di Composto 2.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantità per compressa (mg)</b>
Intra-granulare	Composto 1 SDD	62,5
	Composto 2 SDD	187,5
	Cellulosa microcristallina	116,35
	Croscarmellosio sodico	17,31
	Stearato di Magnesio	0,96
	<b>Totale</b>	<b>384,62</b>
Extra-granulare	Cellulosa microcristallina	87,74
	Croscarmellosio sodico	7,21
	Stearato di Magnesio	1,20
	<b>Totale</b>	<b>96,15</b>

**Esempio 13: Preparazione di una Formulazione di Compressa con 100mg di Composto 1 e 150mg di Composto 2 da Compattazione a Rulli per Granulazione a Secco**

**Attrezzature:**

Mescolatore Turbula, mescolatore V-shell o mescolatore per fusto, Compattatore a rulli Gerteis, MTS Universal Testing System.

**Vagliatura/Pesatura:**

La dispersione solida comprendente sostanzialmente il Composto 1 amorfo, la dispersione solida comprendente sostanzialmente il Composto 2 amorfo, e gli eccipienti possono essere vagliati prima o dopo la pesatura. Le

dimensioni di vaglio appropriato sono rete 30 o rete 60

**Mescolamento:**

La dispersione solida comprendente sostanzialmente il Composto 1 amorfo, la dispersione solida comprendente il composto 2 amorfo, e gli eccipienti possono essere aggiunti al mescolatore in ordine diverso. Potrebbe essere necessaria un'aggiuntiva fase di lubrificazione. Il mescolamento e lubrificazione possono essere eseguiti in un mescolatore Turbula, in un mescolatore v-shell oppure in un mescolatore per fusto. I componenti possono essere mescolati per 10 o possono essere lubrificati per 4 minuti.

**Granulazione a secco:**

La miscela può essere granulata usando un compattatore a rulli Gerteis. La miscela può essere granulata usando rulli liscio/liscio combinati e con il vaglio integrato di macinazione a rete di 0,8 mm con rotore incorporato e agitatore a pala. Il compattatore a rulli Gerteis può essere azionato con uno spazio di rullo di 2 mm, pressione di rullo di 4 kNcm, velocità di rullo di 2 RPM, velocità dell'agitatore di 15 RPM, velocità di granulazione in senso orario/antiorario di 80/80 RPM, e oscillazione in senso orario/antiorario di 330/360 gradi. Le scaglie prodotte possono essere macinate con mulino integrato dotato di vaglio a rete da 0,8 mm.

**Mescolamento:**

I granuli compattati a rulli possono essere mescolati con eccipienti extra granulari come riempitivo, disgregante e se necessario lubrificante usando un mescolatore Turbula, un mescolatore v-shell oppure un mescolatore per fusto. Il tempo di mescolamento può essere 10 o può essere lubrificato per 4 minuti.

**Compressione**

La miscela di compressione può essere compressa in compresse usando un'unica stazione o presse girevoli per compresse, come la MTS Universal Testing System, usando utensile per capsula con dimensione di utensile D (0,65" × 0,33"). Il peso delle compresse per una dose da 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo e 150 mg di Composto 2 sostanzialmente amorfo può essere da circa 500 o 700 mg.

Tabella 23. Compresa comprendente 100 mg di Composto 1 e 150 mg di Composto 2.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantità per compressa (mg)</b>
Intra-granulare	Composto 1 SDD	125
	Composto 2 SDD	187,5
	Cellulosa microcristallina	145,45
	Croscarmellosio sodico	21,65
	Stearato di Magnesio	1,20
	<b>Totale</b>	<b>480,80</b>
Extra-granulare	Cellulosa microcristallina	109,68
	Croscarmellosio sodico	9,02
	Stearato di Magnesio	1,50
	<b>Totale</b>	<b>120,20</b>

**Esempio 14: Preparazione di una Formulazione di Compressa con 100mg di Composto 1 e 150mg di Composto 2 da Compattazione a Rulli per Granulazione a Secco**

**Attrezzature:**

Mescolatore Turbula, mescolatore V-shell o mescolatore per fusto, Compattatore a rulli Gerteis, pressa per compressa Courtoy, sistema di rivestimento Omega.

**Vagliatura/Pesatura:**

La dispersione solida comprendente sostanzialmente il Composto 1 amorfo, la dispersione solida comprendente sostanzialmente il Composto 2 amorfo, e gli eccipienti possono essere vagliati prima o dopo la pesatura. Le dimensioni di vaglio appropriate sono 24R o rete 60.

**Mescolamento:**

La dispersione solida comprendente sostanzialmente il Composto 1 amorfo, la dispersione solida comprendente il composto 2 amorfo, e gli eccipienti possono essere aggiunti al mescolatore in ordine diverso. Il mescolamento può essere eseguito in un mescolatore Turbula, in un mescolatore v-shell oppure in un mescolatore per fusto. I componenti possono essere mescolati per 25 minuti.

**Granulazione a secco:**

La miscela può essere granulata usando un compattatore a rulli Gerteis. La miscela può essere granulata usando rulli liscio/liscio combinati e con il vaglio integrato di macinazione a rete di 0,8 mm con rotore incorporato e agitatore a pala. Il compattatore a rulli Gerteis può essere azionato con uno spazio di rullo di 3 mm, pressione di rullo di 10 kNcm, velocità di rullo di 8 RPM, velocità dell'agitatore di 15 RPM, velocità di granulazione in senso orario/antiorario di 150/150 RPM, e oscillazione in senso orario/antiorario di 375/375 gradi. Le scaglie prodotte possono essere macinate con mulino integrato dotato di vaglio a rete di 0,8 mm.

**Mescolamento:**

I granuli compattati a rullo possono essere mescolati con eccipienti extra granulari come riempitivo, disgregante e se necessario lubrificante usando un mescolatore Turbula, un mescolatore v-shell oppure un mescolatore per fusto. Il tempo di mescolamento può essere 7 minuti o può essere lubrificato per 5 minuti.

**Compressione**

La miscela di compressione può essere compressa in compresse usando un'unica stazione o presse girevoli per compresse, come la pressa per compresse Courtoy, usando utensile per capsula con dimensione di utensile D (0,625" × 0,334"). Il peso delle compresse per una dose da 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo e 150 mg di Composto 2 sostanzialmente amorfo può essere da circa 500 o 700 mg.

**Rivestimento:**

Le compresse di nucleo sono rivestite tramite film usando un rivestitore Omega a vaschetta continua. La sospensione di rivestimento con film viene preparata aggiungendo la polvere gialla Opadry 20A120010 ad acqua

purificata. La quantità richiesta di sospensione per rivestimento con film (3% del peso della compressa) viene nebulizzata sulle compresse per raggiungere il guadagno di peso desiderato.

Tabella 24. Compressa comprendente 100 mg di Composto 1 e 150 mg di Composto 2.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantità per compressa (mg)</b>
Intra-granulare	Composto 1 SDD	125
	Composto 2 SDD	187,5
	Cellulosa microcristallina	131,4
	Croscarmellosio sodico	29,6
	<b>Totale</b>	<b>473,5</b>
Extra-granulare	Cellulosa microcristallina	112,5
	Stearato di Magnesio	5,9
	<b>Totale</b>	<b>118,4</b>
<b>Compressa non rivestita totale</b>		<b>591,9</b>
Rivestimento con film	Opadry	17,7
<b>Compressa rivestita totale</b>		<b>609,6</b>

### **Rivendicazioni**

1. Composizione farmaceutica comprendente:

una prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione e una seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione,

in cui la prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende dal 70% in peso a circa il 90% in peso di una forma amorfa di (R)-1-(2,2-difluorobenzod[1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossamide (Composto 1) e da circa il 10% in peso a circa il 30% in peso di un polimero, in cui il polimero comprende idrossipropilmetilcellulosa, e

in cui la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende una forma amorfa di N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide (Composto 2);

in cui la composizione farmaceutica è una compressa che comprende da circa 25 mg a 125 mg di Composto 1 e da circa 100 mg a 200 mg di Composto 2.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, in cui la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende inoltre idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMCAS).

3. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 o la rivendicazione 2, in cui la seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione comprende da circa il 70% in peso a circa il 90% in peso di Composto 2 e da circa il 10% in peso a circa il 30% in peso del polimero.

4. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui la compressa comprende circa 100 mg di Composto 1.

5. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui la compressa comprende circa 150 mg di Composto 2.

6. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui la composizione farmaceutica comprende uno o più eccipienti selezionati tra un riempitivo, un disgregante, un lubrificante, o qualsiasi combinazione degli stessi.

7. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 6, in cui la composizione farmaceutica comprende un

riempitivo in una quantità da circa il 30% in peso a circa il 50% in peso della composizione farmaceutica.

8. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 7, in cui il riempitivo comprende cellulosa microcristallina.

9. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 6 a 8, in cui la composizione farmaceutica comprende da circa l'1% in peso a circa il 10% in peso di un disgregante rispetto al peso della composizione farmaceutica.

10. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 9, in cui il disgregante comprende croscarmellosio sodico.

11. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 6 a 10, in cui la composizione farmaceutica comprende circa l'1% in peso di un lubrificante sul peso della composizione farmaceutica.

12. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 11, in cui il lubrificante comprende stearato di magnesio.

13. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, in cui la compressa comprende da circa 100 mg a circa 300 mg di un riempitivo.

14. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13, in cui la compressa comprende da circa 12 mg a circa 36 mg di un disgregante.

15. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 14, in cui la compressa comprende 5,9 mg di un lubrificante.

16. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la compressa ha la seguente formulazione:

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantità per compressa (mg)</b>
Intra-granulare	La prima dispersione essiccata mediante nebulizzazione	125
	La seconda dispersione essiccata mediante nebulizzazione	187,5

	Cellulosa microcristallina	131,4
	Croscarmellosio sodico	29,6
	<b>Totale</b>	<b>473,5</b>
Extra-granulare	Cellulosa microcristallina	112,5
	Stearato di magnesio	5,9
	<b>Totale</b>	<b>118,4</b>
<b>Compressa non rivestita totale</b>		<b>591,9</b>
Rivestimento con film	Opadry	17,7
<b>Compressa rivestita totale</b>		<b>609,6</b>

17. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente per l'uso in un metodo per trattare la fibrosi cistica in un paziente.

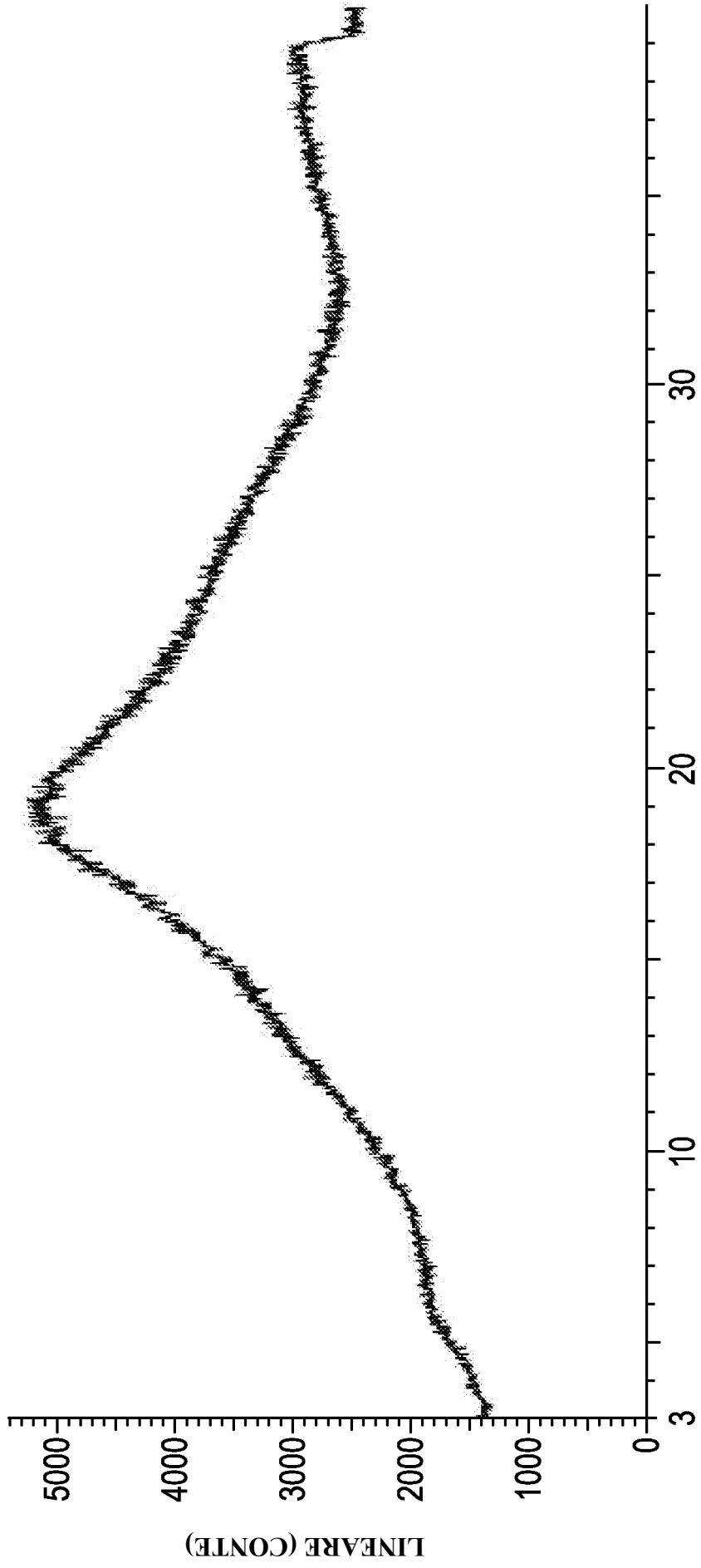
18. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 17, in cui il metodo comprende somministrare oralmente la composizione farmaceutica al paziente.

19. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 17 o la rivendicazione 18, in cui il metodo comprende somministrare una compressa una volta al giorno.

20. Composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 19, in cui il metodo comprende somministrare una compressa una volta al giorno seguita dalla somministrazione di 150 mg di Composto 2 una volta al giorno.

21. Composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 20, in cui il paziente è omozigote per la mutazione  $\Delta F508$  CFTR.

22. La composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 17-20, in cui il paziente è eterozigote per la mutazione  $\Delta F508$  CFTR.



2 - SCALA - THETA

FIG. 1

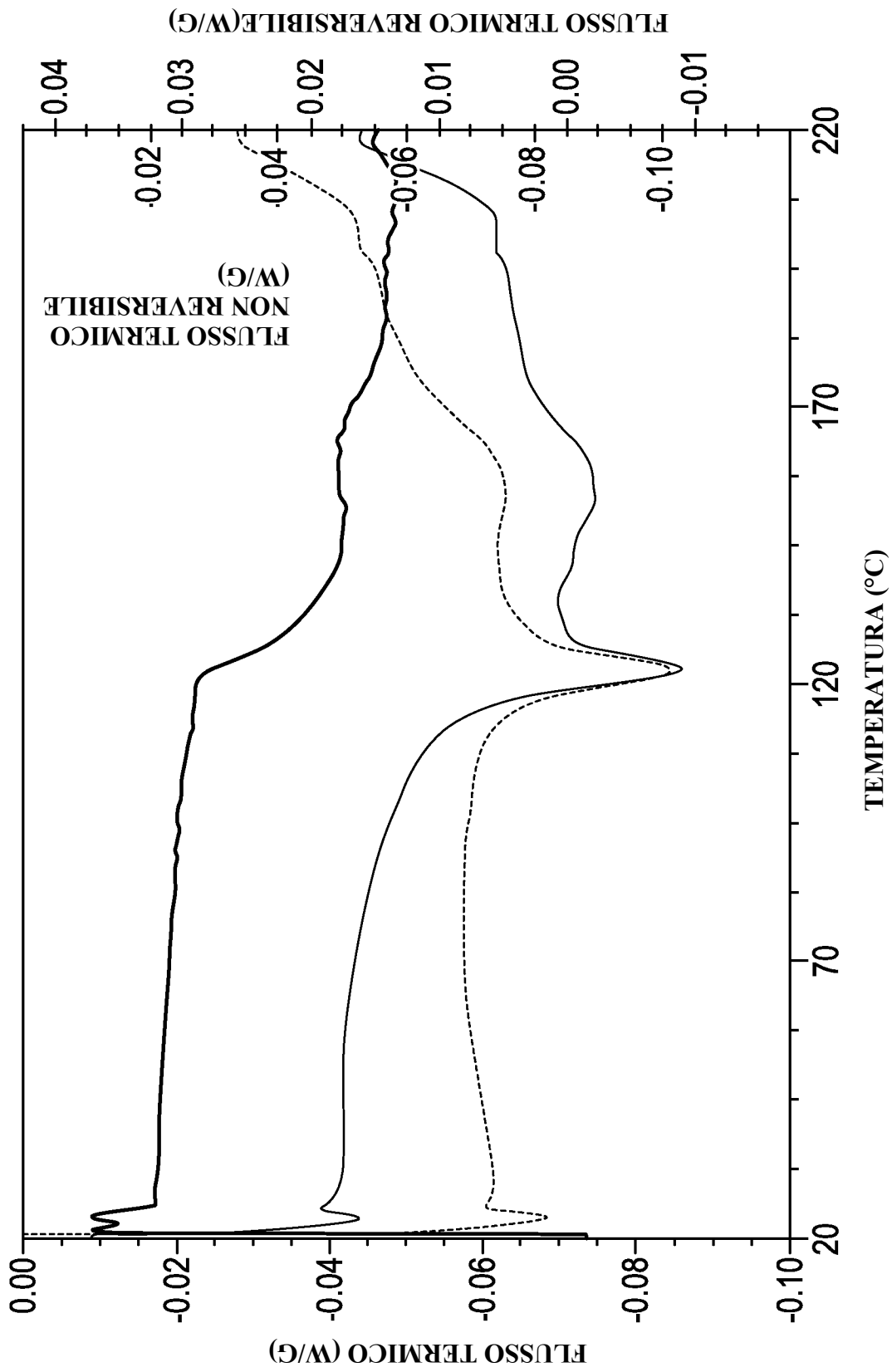


FIG. 2

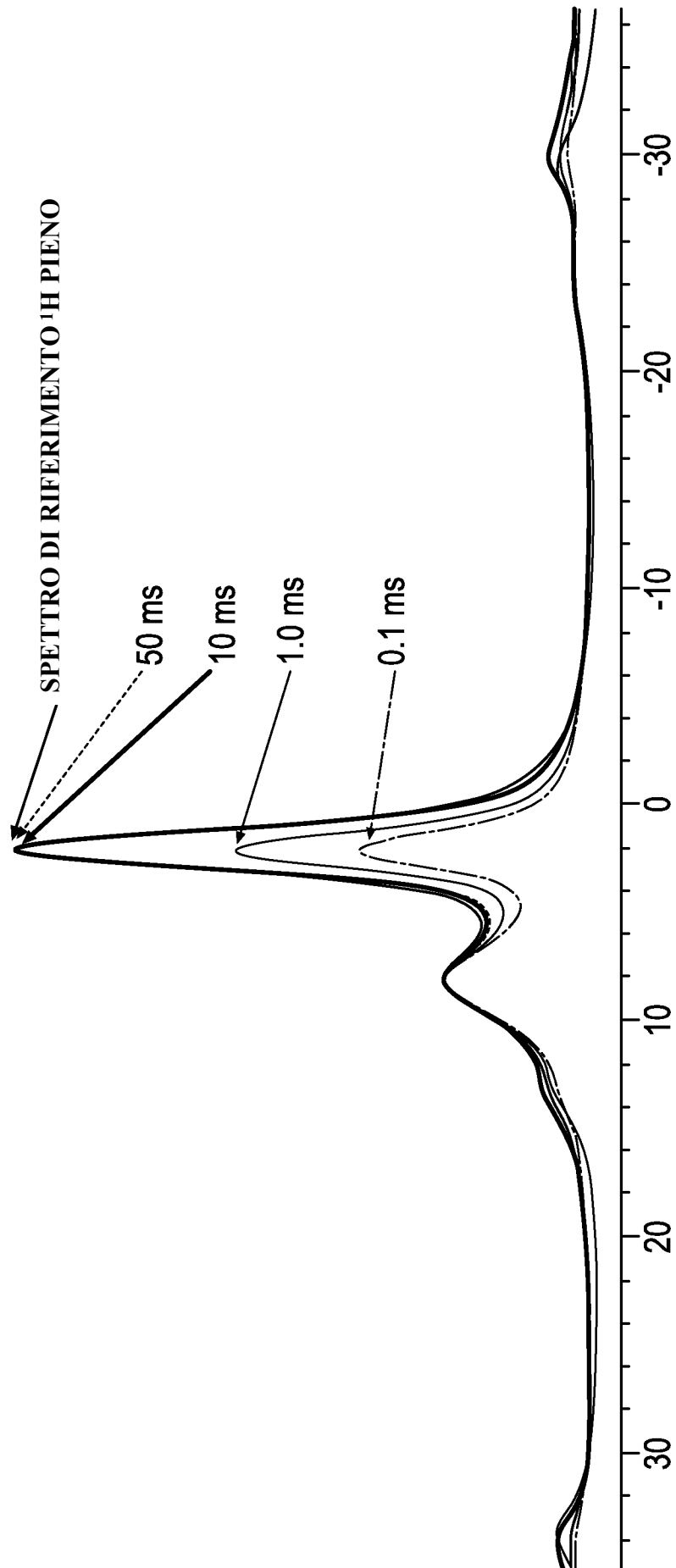


FIG. 3A

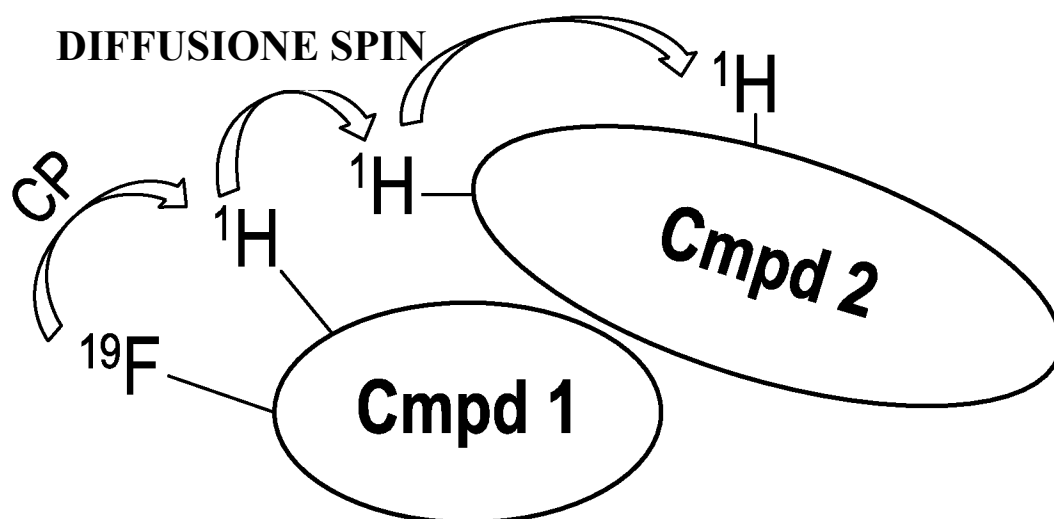


FIG. 3B

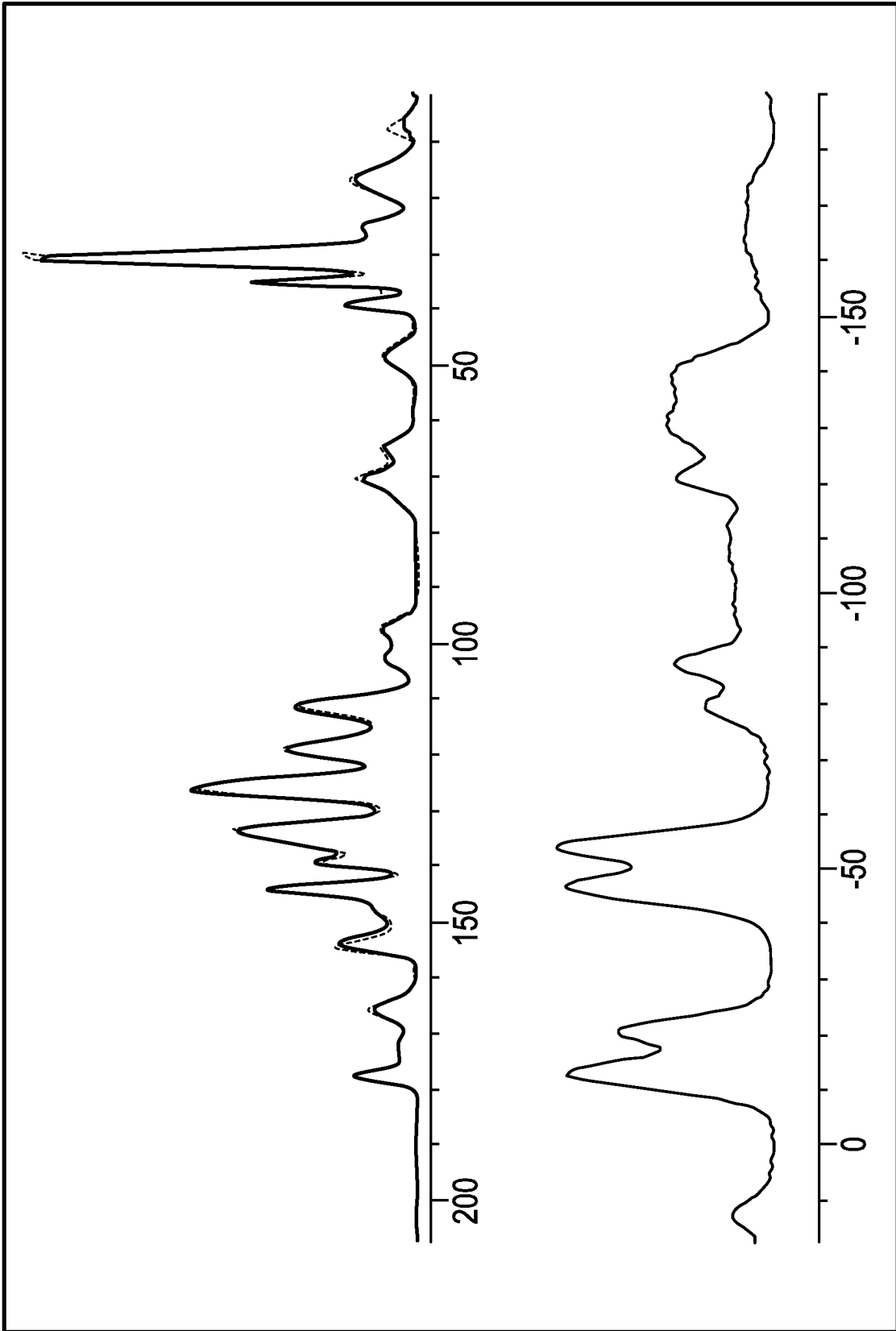
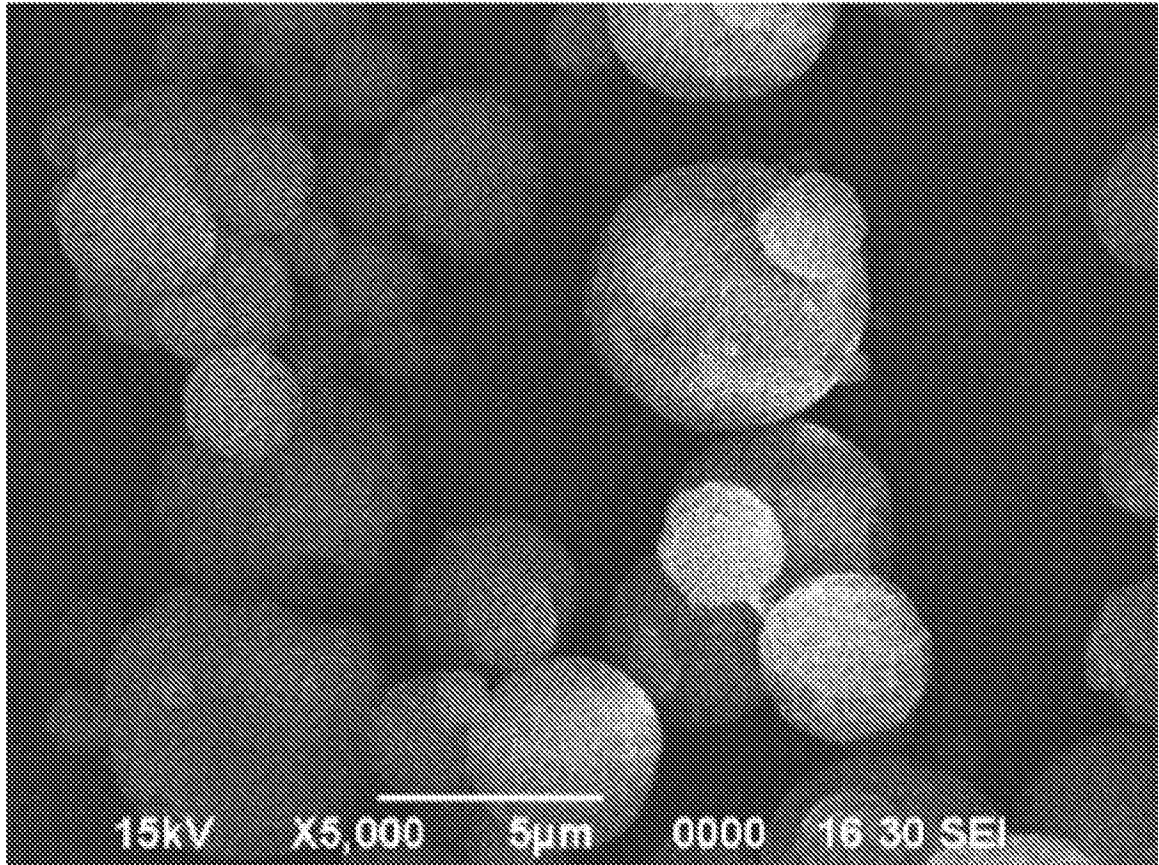


FIG. 4



*FIG. 5*

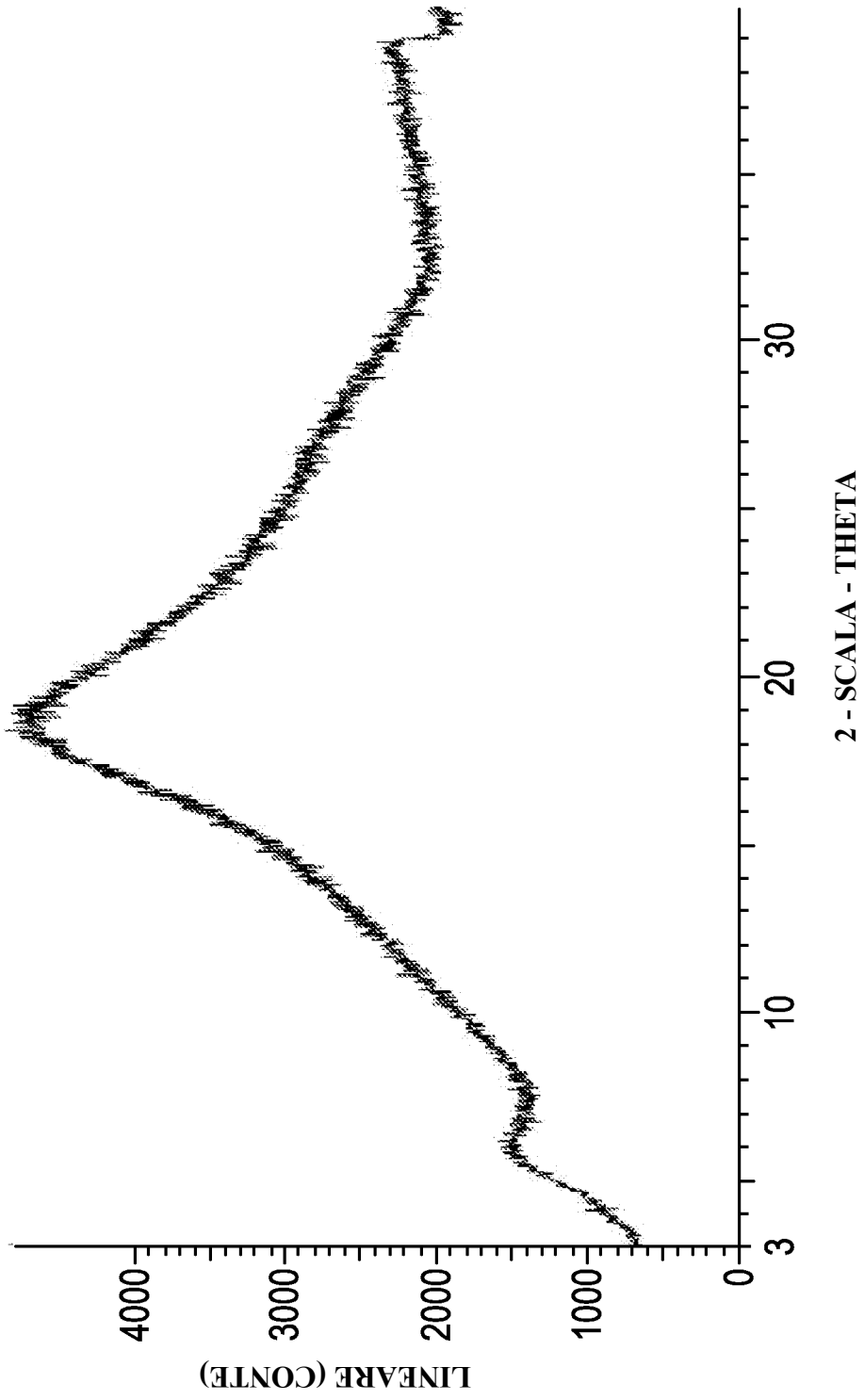


FIG. 6

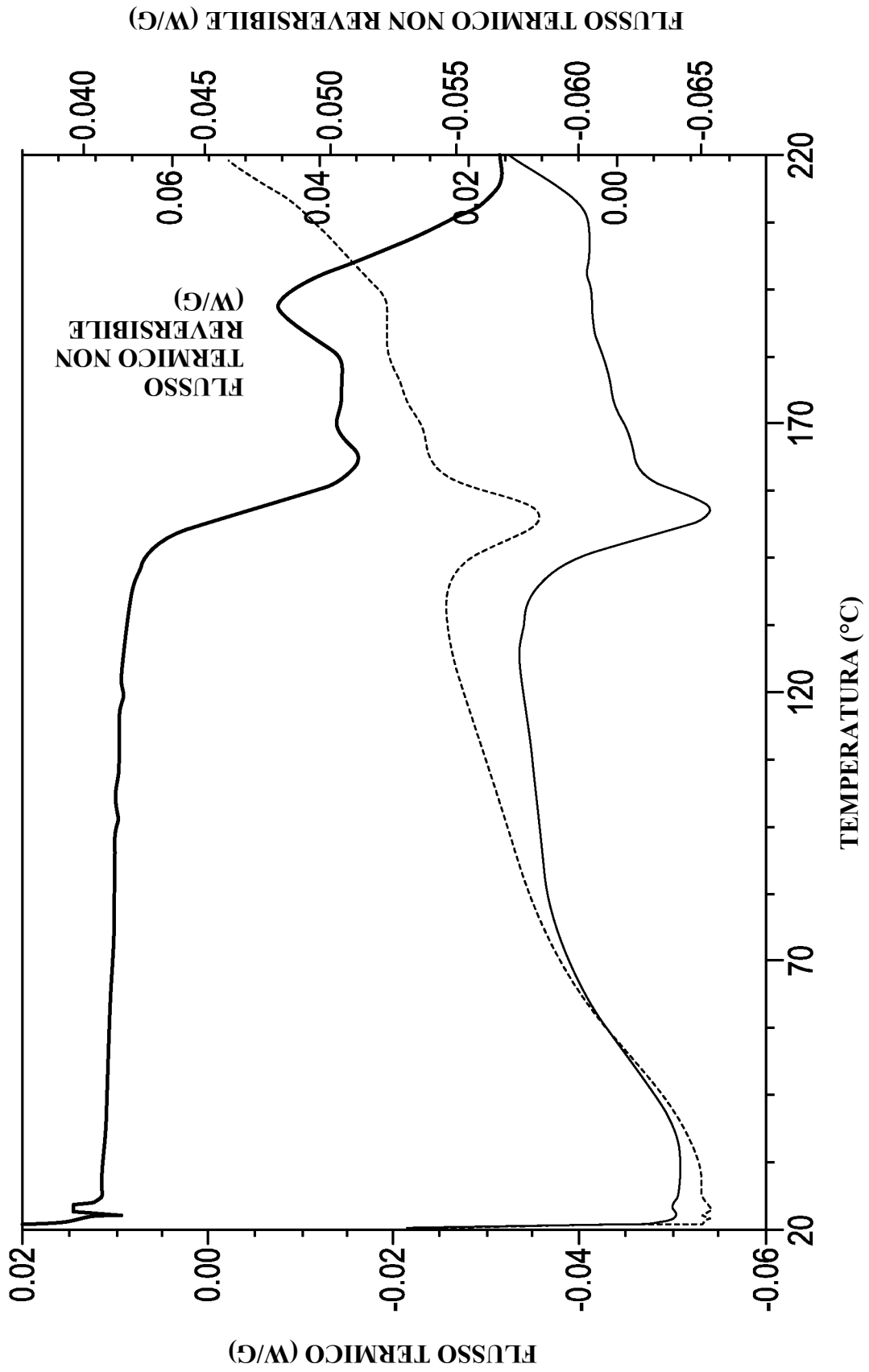


FIG. 7

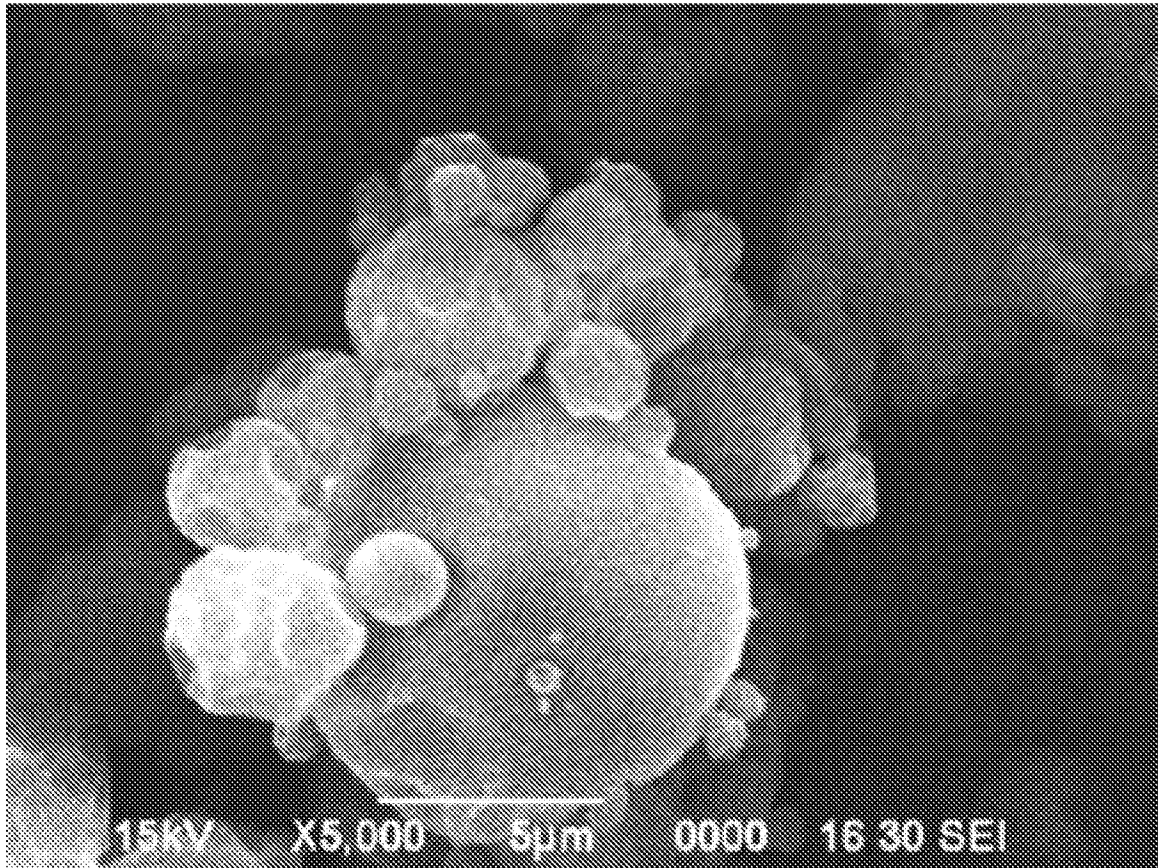


FIG. 8

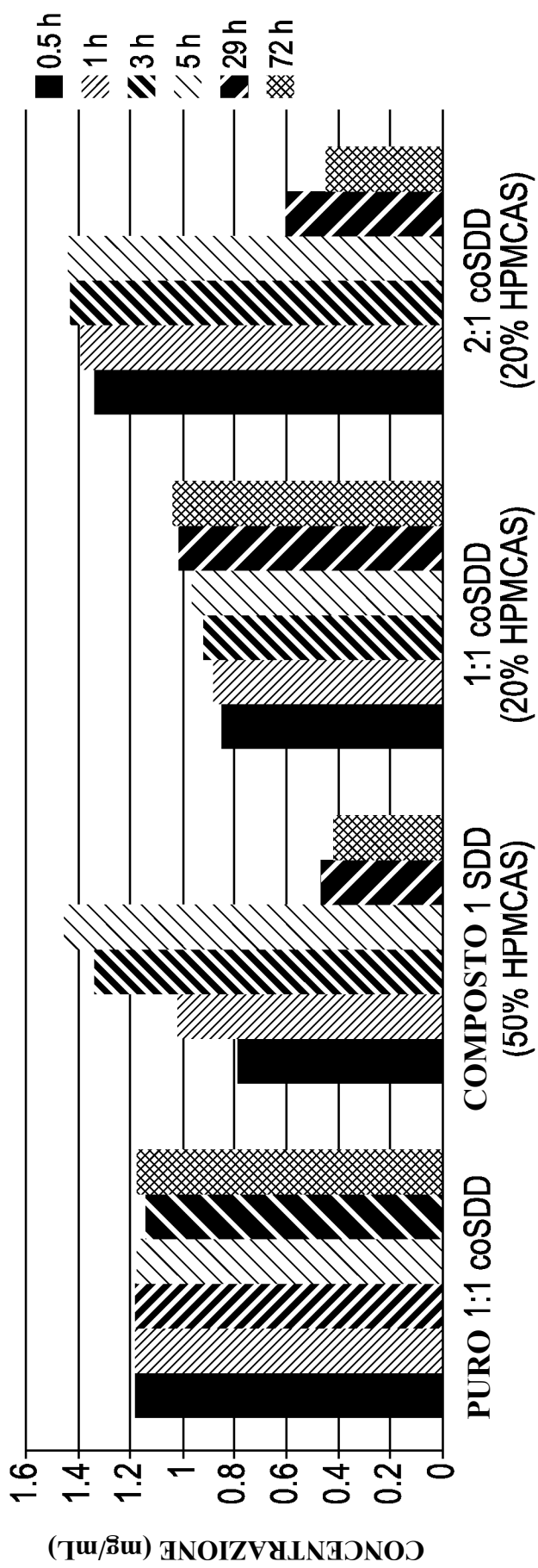


FIG. 9

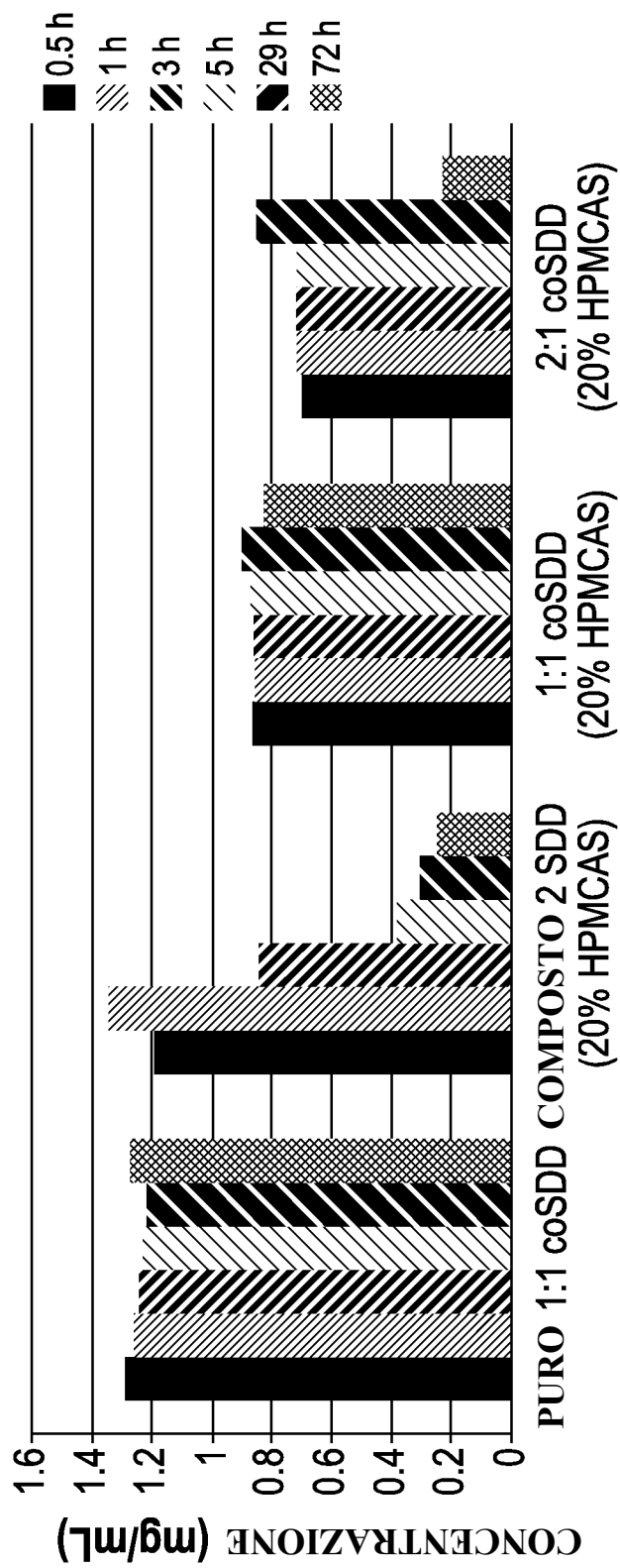


FIG. 10

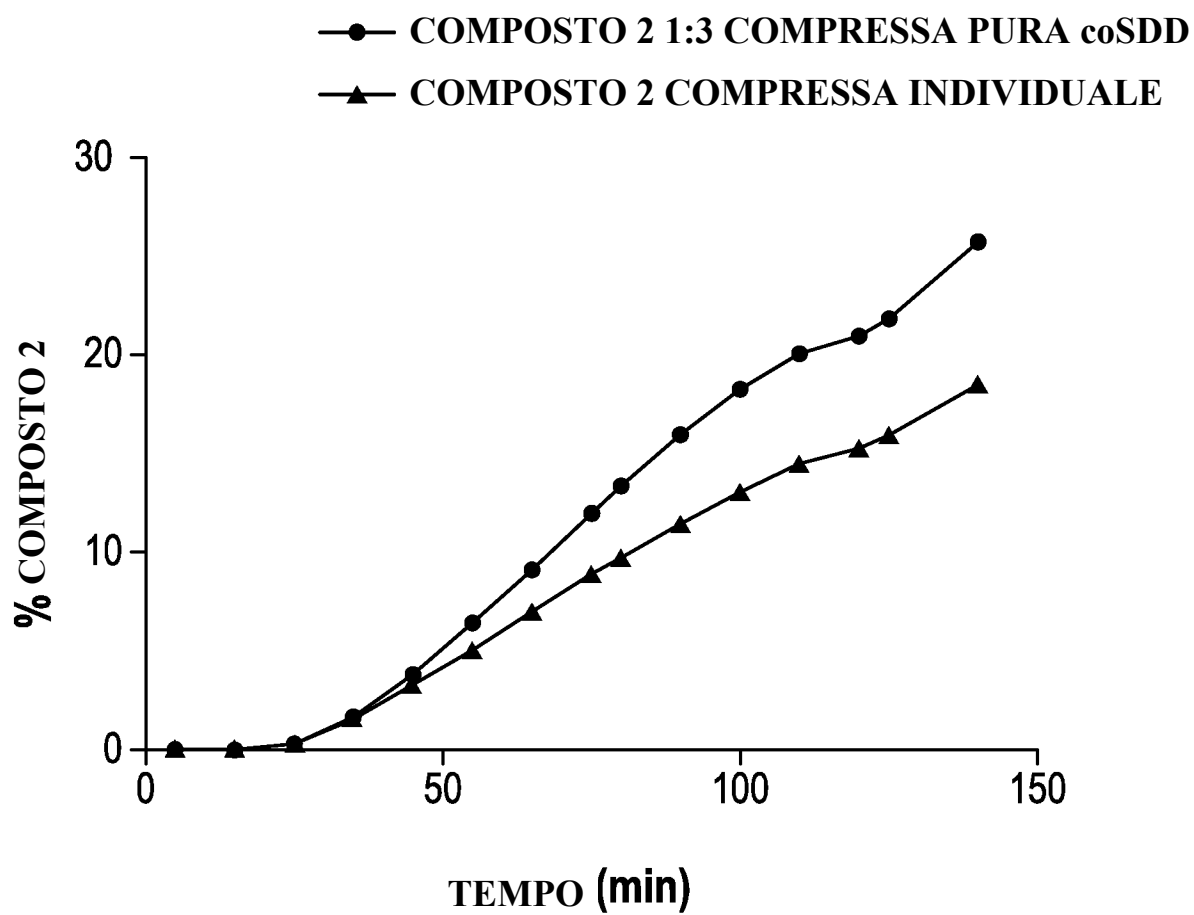


FIG. 11

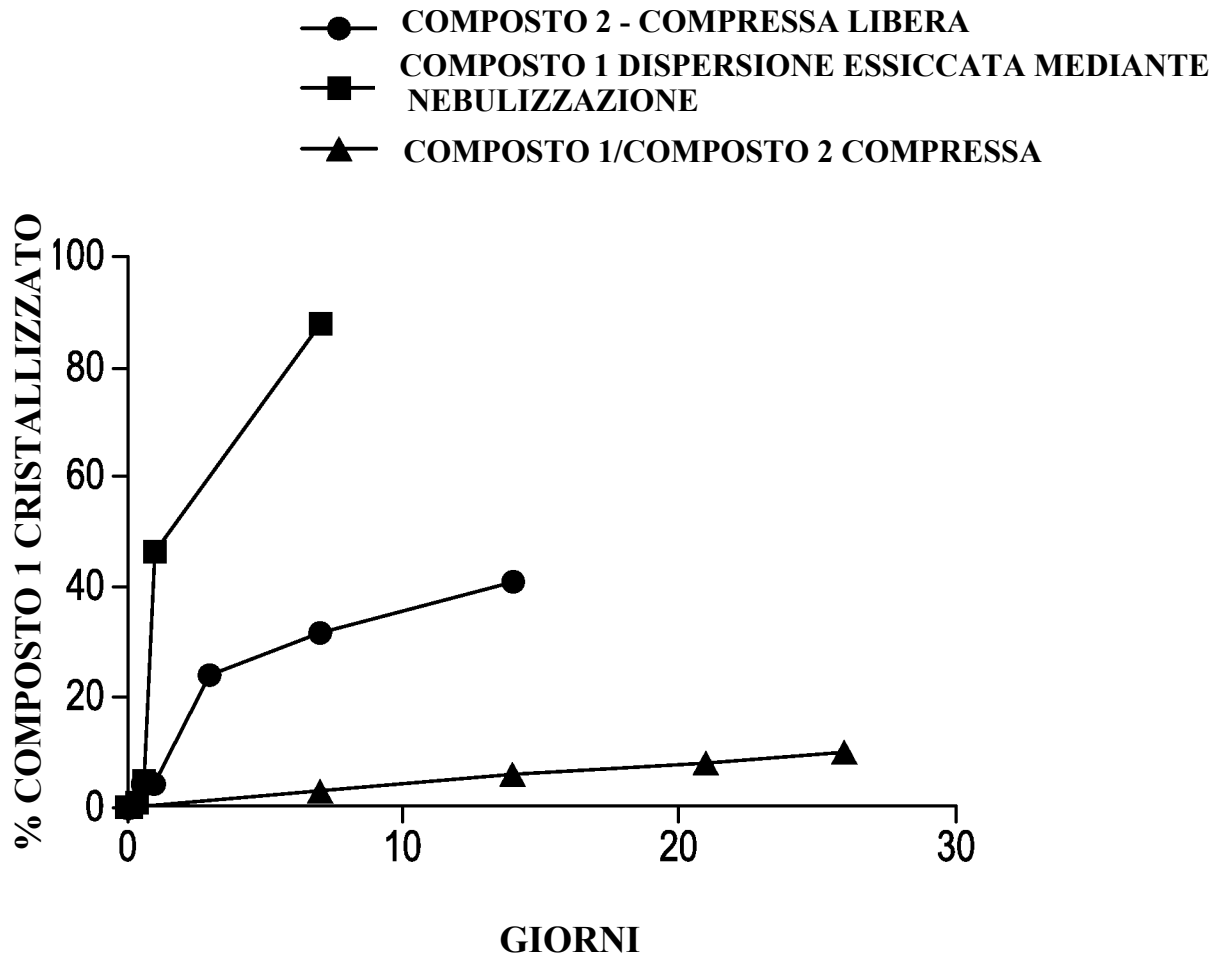


FIG. 12

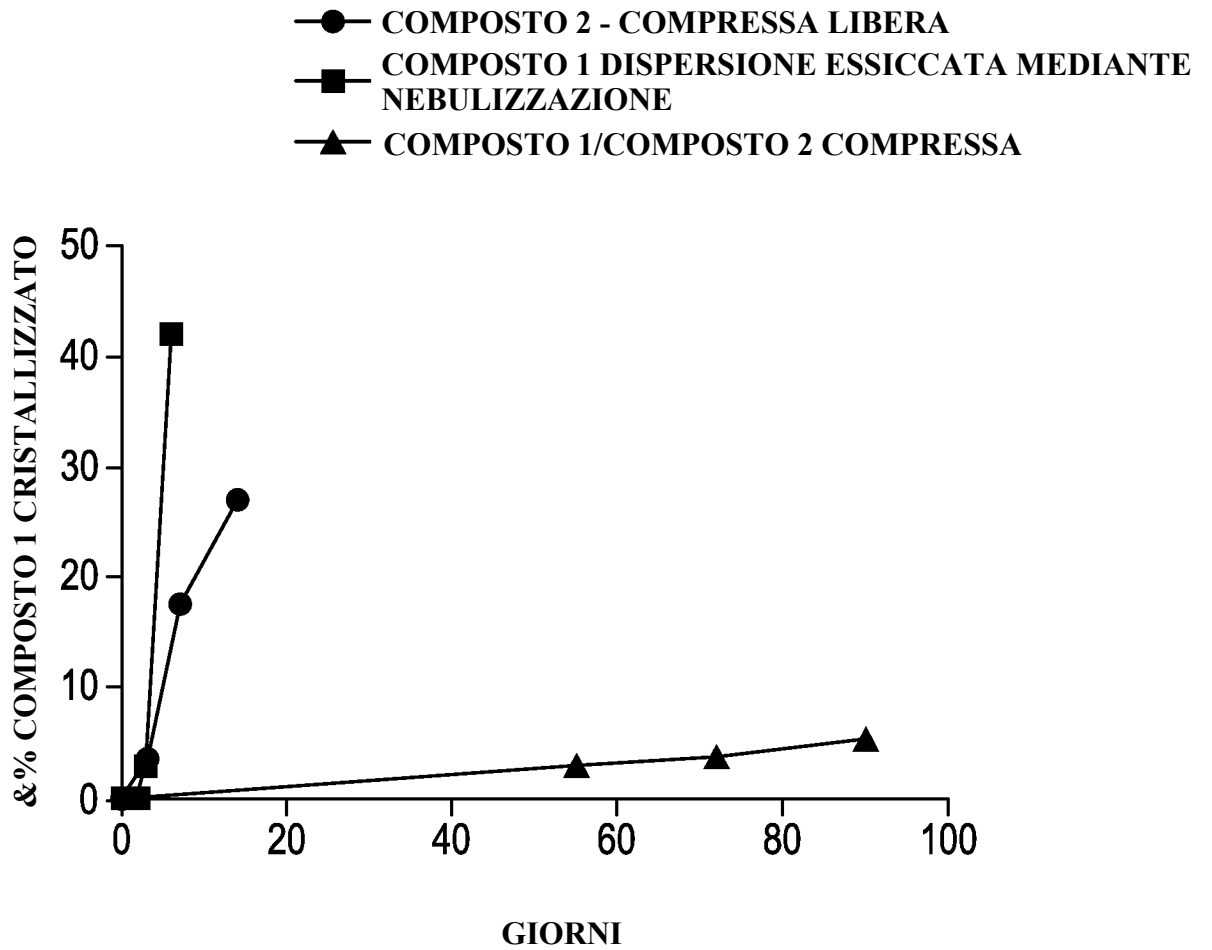


FIG. 13

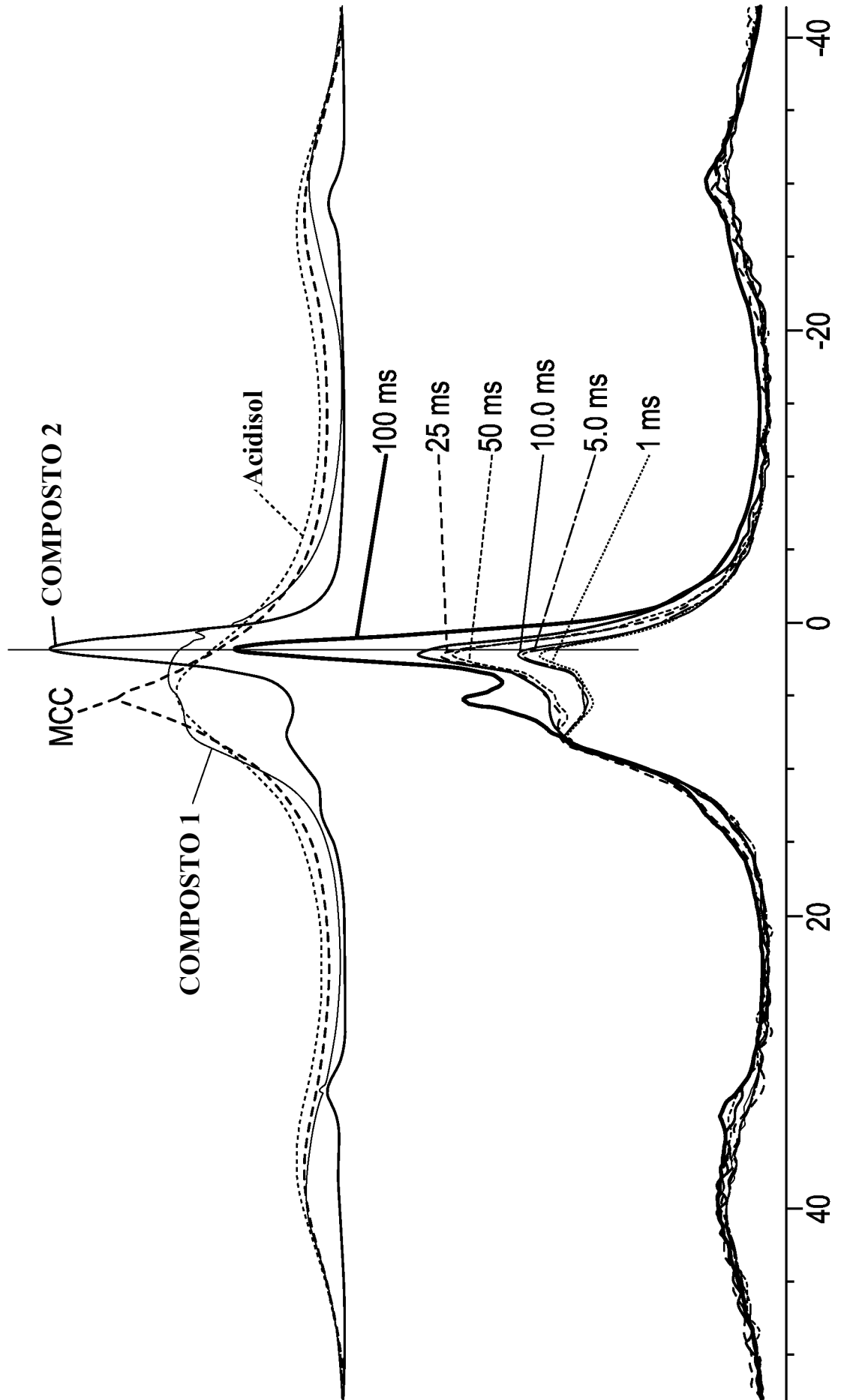


FIG. 14