

SIB EX4974R

P064459-SM:ECO/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 10708442.8, pubblicazione n° 2464337

a nome di **Vertex Pharmaceuticals Incorporated**

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

* * * * *

"FORMULAZIONE IN COMPRESSA DI N-[2,4-BIS(1,1-DIMETILETIL)-5-IDROSSIFENIL]-1,4-DIIDRO-4-
OSSOCHINOLIN-3-CARBOSSAMMIDE PER USO NEL TRATTAMENTO DI FIBROSI CISTICA"

DESCRIZIONE

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda composizioni farmaceutiche comprendenti una dispersione solida di N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossamide come definita nelle rivendicazioni allegate per uso nel trattamento o riduzione della gravità di fibrosi cistica in un paziente; in cui detto uso comprende la somministrazione della composizione farmaceutica in concomitanza con, prima o dopo una o più di altre terapie desiderate; e in cui il paziente possiede un recettore transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) con una mutazione $\Delta F508$ su entrambi gli alleli.

FONDAMENTO

La fibrosi cistica (CF) è una malattia genetica recessiva che colpisce circa 30.000 bambini e adulti negli U.S.A. e circa 30.000 bambini ed adulti in Europa. Nonostante i progressi nel trattamento della fibrosi cistica, non vi è alcuna cura.

CF è causata da mutazioni nel gene di regolatore della conduttanza transmembrana di fibrosi cistica (CFTR) che codifica per un canale di ione cloruro epiteliale responsabile della coadiuvazione nella regolazione di assorbimento di sali e acqua e secrezione in vari tessuti. Farmaci a piccola molecola, noti come potenziatori che aumentano la probabilità di apertura del canale di CFTR rappresentano una potenziale strategia terapeutica per trattare CF.

Specificamente, CFTR è un canale anionico mediato da cAMP/ATP che viene espresso in una varietà di tipi di cellule, incluse cellule di epitelio assorbenti e secretori, dove regola il flusso di anioni attraverso la membrana, così come l'attività di altri canali ionici e proteine. Nelle cellule epiteliali, il normale funzionamento di CFTR è critico per il mantenimento del trasporto di elettroliti in tutto il corpo, incluso il tessuto respiratorio e digestivo. CFTR è composto da circa 1480 amminoacidi che codificano per una proteina costituita da una ripetizione tandem di domini transmembrana, ciascuno contenente sei eliche transmembrana e un dominio legante nucleotidi. I due domini transmembrana sono legati da un grande dominio regolatore (R) polare con più siti di fosforilazione che regolano l'attività dei canali e il traffico cellulare.

Il gene che codifica per CFTR è stato identificato e sequenziato (vedere Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347: 382-386; Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347: 358-362), (Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245: 1066-1073). Un difetto di questo gene causa mutazioni in CFTR risultanti in fibrosi cistica ("CF"), la malattia genetica mortale più comune negli esseri umani. La fibrosi cistica colpisce circa uno ogni 2.500 neonati negli U.S.A. All'interno della popolazione generale degli U.S.A., fino a 10 milioni di persone portano una singola copia del gene difettoso senza effetti patologici evidenti. Al contrario, gli individui con due copie del gene associato a CF soffrono degli effetti debilitanti e fatali di CF, inclusa malattia polmonare cronica.

Nei pazienti con CF, le mutazioni di CFTR espresso a livello endogeno in epitelio delle vie respiratorie portano ad una ridotta secrezione di anioni apicale che provoca uno squilibrio nel trasporto di ioni e fluidi. La conseguente diminuzione del trasporto di anioni contribuisce ad un aumento dell'accumulo di muco nel polmone e in infezioni microbiche risultanti che alla fine causano la morte nei pazienti con CF. Oltre alle malattie respiratorie, pazienti di CF in genere soffrono di problemi gastrointestinali e insufficienza pancreatiche che, se non trattati, provocano la morte. Inoltre, la maggior parte dei maschi affetti da fibrosi cistica sono sterili e la fertilità è ridotta tra le donne con fibrosi cistica. In contrasto con i gravi effetti di due copie del gene associato a CF, gli individui con una sola copia del gene associato a CF mostrano maggiore resistenza al colera e alla disidratazione causata da diarrea - forse a spiegare la frequenza relativamente elevata del gene di CF nella popolazione.

Analisi di sequenza del gene CFTR dei cromosomi CF ha rivelato una varietà di malattie che causano mutazioni (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, sono state identificate ≥ 1000 mutazioni che provocano malattie nel gene di CF (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutazione più diffusa è una delezione della fenilalanina in posizione 508 della sequenza amminoacidica di CFTR, e viene comunemente indicata come $\Delta F508$ -CFTR. Questa mutazione si verifica in circa il 70% dei casi di fibrosi cistica ed è associata con una malattia grave.

La delezione di residuo 508 in $\Delta F508$ -CFTR impedisce il corretto ripiegamento della proteina nascente. Ciò comporta l'impossibilità della proteina mutante di uscire dal reticolo endoplasmatico, e di dirigersi alla

membrana plasmatica. Come risultato, il numero dei canali presenti nella membrana è molto inferiore rispetto a quello osservato in cellule esprimenti CFTR di tipo selvatico. Oltre ad un traffico indebolito, la mutazione risulta in un azionamento difettoso dei canali. Insieme, il numero ridotto di canali nella membrana e l'azionamento difettoso portano ad un ridotto trasporto di anioni attraverso gli epitelii portando a trasporto di ioni e fluidi difettoso. (Quinton, P.M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Alcuni studi hanno dimostrato, tuttavia, che i numeri ridotti di $\Delta F508$ -CFTR nella membrana sono funzionali, sebbene meno del CFTR di tipo selvatico (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al, *supra*; Pasyk e Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Oltre a $\Delta F508$ -CFTR, altre mutazioni che causano malattie in CFTR che risultano in traffico, sintesi, e/o azionamento dei canali difettosi potrebbero essere sovra- o sotto-regolate per alterare la secrezione di anioni e modificare la progressione e/o gravità della malattia.

Anche se CFTR trasporta una varietà di molecole oltre agli anioni, è chiaro che questo ruolo (il trasporto di anioni) rappresenta un elemento in un importante meccanismo di trasporto di ioni e acqua attraverso l'epitelio. Gli altri elementi includono il canale di Na^+ epiteliale, ENaC, il co-trasportatore di $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$, la pompa di Na^+-K^+ -ATPasi e i canali di K^+ di membrana basolaterale, che sono responsabili dell'assorbimento di cloruro nella cellula.

Questi elementi lavorano insieme per raggiungere un trasporto direzionale attraverso l'epitelio tramite loro espressione selettiva e localizzazione all'interno della cellula. L'assorbimento del cloruro avviene tramite l'attività coordinata di ENaC e CFTR presenti sulla membrana apicale e la pompa di Na^+-K^+ -ATPasi e i canali dello ione Cl^- espressi sulla superficie basolaterale della cellula. Trasporto attivo secondario di cloruro dal lato luminale porta all'accumulo di cloruro intracellulare, che può poi lasciare la cellula passivamente tramite i canali del Cl^- , risultando in un trasporto vettoriale. La disposizione di co-trasportatore di $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$, pompa di Na^+-K^+ -ATPasi e canali di K^+ della membrana basolaterale sulla superficie basolaterale e CFTR sul lato luminale coordinano la secrezione di cloruro tramite CFTR sul lato luminale. Poiché l'acqua di per sé probabilmente non viene mai attivamente trasportata, il suo flusso attraverso gli epitelii dipende da minuscoli gradienti osmotici trans-epiteliali generati dal flusso di massa di sodio e cloruro.

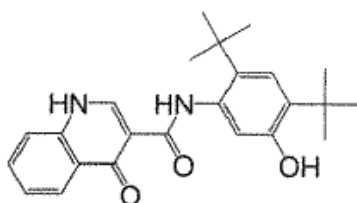
Come discusso sopra, si ritiene che la delezione del residuo 508 in $\Delta F508$ -CFTR impedisca alla proteina nascente di ripiegarsi correttamente, risultando nella impossibilità di questa proteina mutante di uscire dall'ER, e dirigersi alla membrana plasmatica. Come risultato, quantità insufficienti di proteina matura sono presenti a livello della membrana plasmatica e il trasporto di cloruro all'interno dei tessuti epiteliali è significativamente ridotto. In realtà, questo fenomeno cellulare di elaborazione difettosa dall'ER dei trasportatori ABC da parte del macchinario dell'ER ha dimostrato di essere la base sottostante non solo della malattia CF, ma di una vasta gamma di altre malattie isolate ed ereditarie.

N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossamide è un potente e selettivo potenziatore di forme di CFTR di tipo selvatico e mutante (incluso ad es., $\Delta F508$, R117H e G551D) di CFTR umano. N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide è utile per il trattamento di pazienti adulti con fibrosi cistica e almeno un allele G551D-CFTR.

Di conseguenza, vi è la necessità di composizioni farmaceutiche biodisponibili stabili di N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide utili per il trattamento di pazienti sofferenti di CF e metodi di somministrazione delle stesse. WO 2007/079139 A2 descrive "forme allo stato solido di N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossammide (Composto 1), loro composizioni farmaceutiche e metodi relativi".

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

L'invenzione riguarda una composizione farmaceutica comprendente circa il 34,1% in peso di una dispersione solida in peso della composizione, in cui la dispersione comprende l'80% in peso di N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide (Composto 1):



Composto 1

in peso della dispersione, 19,5% in peso di HPMCAS in peso della dispersione e 0,5% in peso di SLS in peso della dispersione; circa 30,5% in peso di cellulosa microcristallina in peso della composizione; circa 30,4% in peso di lattosio in peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa in peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS in peso della composizione; circa 0,5% in peso di biossido di silicio colloidale in peso della composizione; circa 1% in peso di magnesio stearato in peso della composizione; in cui la composizione farmaceutica viene trasformata in una compressa; per uso nel trattamento o riduzione della gravità di fibrosi cistica in un paziente, in cui detto uso comprende la somministrazione della composizione farmaceutica in concomitanza con, prima o dopo una o più di altre terapie desiderate; e in cui il paziente possiede un recettore transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) con una mutazione $\Delta F508$ su entrambi gli alleli. Le composizioni farmaceutiche comprendono uno o più dei seguenti eccipienti: un riempitivo, un disintegrante, un agente di scorrevolezza, un lubrificante, un legante e un tensioattivo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 15 mg di Composto 1 amorfo. In certe realizzazioni, la dispersione solida comprende circa 15 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 25 mg di Composto 1 amorfo. In certe realizzazioni, la dispersione solida comprende circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 50 mg di Composto 1 amorfo. In certe realizzazioni, la dispersione solida comprende circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 75 mg di Composto 1

amorfo. In certe realizzazioni, la dispersione solida comprende circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 100 mg di Composto 1 amorfo. In certe realizzazioni, la dispersione solida comprende circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 150 mg di Composto 1 amorfo. In certe realizzazioni, la dispersione solida comprende circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 250 mg di Composto 1 amorfo. In certe realizzazioni, la dispersione solida comprende circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 amorfo. In certe realizzazioni, la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo. Per esempio, la dispersione solida comprende 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, o 5 mg di Composto 1 amorfo o sostanzialmente amorfo.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 amorfo. In certe realizzazioni, la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo. Per esempio, la dispersione solida comprende 0,5 mg, 0,75 mg, o 1 mg di Composto 1 amorfo o sostanzialmente amorfo.

La forma solida di Composto 1 nella composizione farmaceutica è una dispersione solida comprendente

Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo e idrossipropilmetilcellulosa (HPMC). Realizzazioni di questo aspetto includono uno o più dei seguenti: La dispersione solida è una polvere avente diametro particellare medio di più di circa 5 μm o la dispersione solida ha una densità apparente di circa 0,10 g/cc o maggiore.

Le composizioni farmaceutiche comprendono anche un riempitivo (ad esempio lattosio, sorbitolo, cellulose, fosfati di calcio, amidi, zuccheri (ad esempio mannitolo, saccarosio o simili) o qualsiasi loro combinazione) in concentrazioni di almeno circa 10% in peso della composizione; un disintegrante (ad esempio sodio croscarmellosa, sodio amido glicolato, o una loro combinazione) in concentrazioni di circa il 10% in peso o meno per peso della composizione; un tensioattivo (per esempio sodio lauril solfato, sodio stearil fumarato (SSF), polioossietilene 20 sorbitano mono-oleato, o qualsiasi loro combinazione) in concentrazioni di circa il 10% in peso o meno per peso della composizione; un legante (ad esempio cellulosa microcristallina, fosfato di calcio bibasico, saccarosio, amido di mais (mais), cellulosa modificata (per esempio idrossimetilcellulosa) o qualsiasi loro combinazione) in concentrazioni di almeno circa 1% per peso della composizione; un agente di scorrevolezza (ad esempio, biossido di silicio colloidale, talco o una loro combinazione) in concentrazioni di circa 2% in peso o meno per peso della composizione; e un lubrificante (ad esempio stearato di magnesio, acido stearico, olio idrogenato, sodio stearil fumarato o qualsiasi loro combinazione) in concentrazioni di circa 2% in peso o meno per peso della composizione.

Tali composizioni farmaceutiche possono opzionalmente comprendere uno o più coloranti, fragranze e/o aromi per migliorare il loro aspetto visivo, sapore e profumo.

La composizione farmaceutica consistente in una compressa come definita nelle rivendicazioni per uso come definito nelle rivendicazioni comprende una dispersione solida, un riempitivo, un disintegrante, un tensioattivo, un legante, un agente di scorrevolezza e un lubrificante, in cui la compressa opzionalmente ha una dissoluzione di almeno circa 50% in circa 30 minuti, e la dispersione solida comprende il composto 1 sostanzialmente amorfo. Come indicato sotto, la dissoluzione viene misurata con un apparecchio di tipo II USP standard che impiega un mezzo di dissoluzione di sodio lauril solfato allo 0,6% sciolto in 900 mL acqua deionizzata DI (o un volume di mezzi aventi lo stesso rapporto tra SLS e acqua DI) a una temperatura di circa 37°C. Una singola compressa

sperimentale viene provata in ciascun recipiente di prova dell'apparato. La dissoluzione può anche essere misurata con un apparecchio standard USP di tipo II che impiega un mezzo di dissoluzione di sodio lauril solfato allo 0,7% sciolto in 900 mL di tampone fosfato di sodio 50 mM (pH 6,8) ad una temperatura di circa 37°C. La dissoluzione può anche essere misurata con un apparecchio standard USP di tipo II che impiega un mezzo di dissoluzione di sodio lauril solfato allo 0,5% sciolto in 900 mL di tampone fosfato di sodio 50 mM (pH 6,8) ad una temperatura di circa 37°C. Una singola compressa sperimentale viene provata in ciascun recipiente di prova dell'apparato.

La composizione farmaceutica costituita da una compressa come definita nelle rivendicazioni per uso come definito nelle rivendicazioni comprende una dispersione solida comprendente composto 1 amorfo o sostanzialmente amorfo e HPMCAS; e, un riempitivo, un disintegrante, un tensioattivo, un legante, un agente di scorrevolezza e un lubrificante, in cui la compressa opzionalmente ha una durezza di almeno circa 5 Kp.

In ancora un altro aspetto, le compresse qui descritte sono rivestite.

In un altro aspetto, le compresse rivestite descritte nella presente sono colorate.

In ancora un altro aspetto, le compresse rivestite colorate includono testo o immagini. Ad esempio, il testo o le immagini possono essere stampati sulla compressa colorata rivestita.

In ancora altri aspetti, le compresse rivestite colorate includono circa 3% in peso di un rivestimento di pellicola comprendente un colorante blu, come OPADRY® II. In alcune realizzazioni, le compresse colorate possono essere etichettate con un logo e un testo che indica la forza del principio attivo nella compressa usando un inchiostro nero, come Opacode® WB o Opacode® S-1-17823. In ancora altre realizzazioni, le compresse rivestite colorate sono rivestite con un colorante, cerate e quindi etichettate con un logo, altra immagine e/o testo usando un inchiostro adatto. In alcune realizzazioni, le compresse sono rivestite con circa il 3% in peso di colorante e cerate con polvere di cera Carnauba pesata in quantità di circa 0,01% peso/peso del peso del nucleo della compressa di partenza. Le compresse cerate possono essere etichettate con un logo e un testo che indica la forza del principio attivo nella compressa usando un inchiostro adatto.

Nella presente è descritto un metodo per produrre una composizione farmaceutica comprendente i passaggi di

fornire una miscela di una dispersione solida di Composto amorfo 1, un legante, un agente di scorrevolezza, un tensioattivo, un lubrificante, un disintegrante e un riempitivo, e comprimere la miscela in una compressa con una dissoluzione di almeno circa il 50% in circa 30 minuti. In un esempio, la miscela è compressa ad una durezza di almeno circa 5 Kp.

Nella presente è descritto un metodo per produrre una composizione farmaceutica comprendente i passaggi di fornire una miscela di una dispersione solida di Composto amorfo 1, un legante, un agente di scorrevolezza, un tensioattivo, un lubrificante, un disintegrante e un riempitivo, e comprimere la miscela in una compressa con una dissoluzione di almeno circa il 70% in circa 30 minuti.

La composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 25 mg di composto 1 amorfo o sostanzialmente amorfo. In alcuni realizzazioni, la compressa viene somministrata per via orale al paziente una volta al giorno. Altre compresse utili in questo metodo comprendono una dispersione solida contenente almeno circa 50 mg di composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. Alcune compresse utili in questo metodo comprendono una dispersione solida contenente almeno circa 75 mg di composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. Altre compresse utile in questo metodo comprende una dispersione solida contenente almeno circa 100 mg di composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. Ancora altre compresse utili in questo metodo comprendono una dispersione solida contenente almeno circa 150 mg di composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. In un altro metodo, la somministrazione comprende il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa comprendente una dispersione solida di composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, un riempitivo, un legante, un agente di scorrevolezza, un disintegrante, un tensioattivo e un lubrificante, in cui la dispersione solida contiene almeno circa 250 mg di composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. Per esempio la dispersione solida comprende 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2 mg, 3

mg, 4 mg, o 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. In alcune realizzazioni, la compressa per l'uso come definito nelle rivendicazioni viene somministrata per via orale al paziente una volta al giorno.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. Per esempio la dispersione solida comprende 0,5 mg, 0,75 mg, o 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. In alcune realizzazioni, la compressa per l'uso come definito nelle rivendicazioni viene somministrata per via orale al paziente una volta al giorno.

Le composizioni farmaceutiche usate nell'invenzione possono essere somministrate per via orale almeno una volta al giorno. In altre realizzazioni, la composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale una volta al giorno. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale due volte al giorno.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1 presenta un'illustrazione grafica dei profili di dissoluzione di compresse illustrative secondo la presente invenzione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

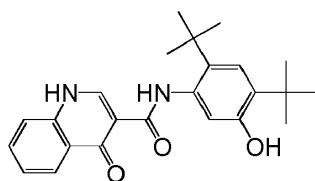
La presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente circa 34,1% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende 80% in peso di N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossamide sostanzialmente amorfa o amorfa (Composto 1) per peso della dispersione, 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30,5% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30,4% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 0,5% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione; in cui la composizione farmaceutica viene trasformata in una compressa; per uso nel trattare o ridurre la gravità di fibrosi cistica in un paziente; in cui detto uso comprende il somministrare la composizione

farmaceutica insieme, precedentemente, o successivamente a una o più di altre terapie desiderate; e in cui il paziente possiede un recettore transmembrana di fibrosi cistica (CFTR) con una mutazione $\Delta F508$ su entrambi gli alleli. Un metodo per fabbricare una composizione farmaceutica comprendente N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide, e un metodo per somministrare una composizione farmaceutica comprendente una forma solida di N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide sono descritti nella presente.

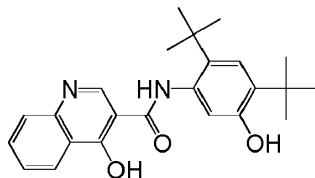
I. DEFINIZIONI

Come usato nella presente, il termine "ingrediente farmaceutico attivo" o "API" si riferisce ad un composto biologicamente attivo APIs illustrativi includono un potenziatore di CF (ad es., N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide).

Come usato nella presente, il termine "Composto 1" è usato in maniera equivalente a "N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide", che ha la seguente struttura:



"Composto 1" significa anche forme tautomeriche come:



Come qui usato, il termine "amorfo" si riferisce a un materiale solido che non ha un ordine a lungo raggio nella posizione delle sue molecole. I solidi amorfi sono generalmente liquidi super-raffreddati in cui le molecole sono disposte in modo casuale in modo tale che non vi sia una disposizione ben definita, ad esempio, un impaccamento molecolare, e nessun ordine a lungo raggio. I solidi amorfi sono generalmente isotropi, cioè presentano 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 picco(i) cristallino caratteristico netto nel suo modello di diffrazione di

raggi X da polvere (XRPD) (cioè, non è cristallino come determinato da XRPD). Invece, uno o diversi picchi allargati (ad esempio aloni) compaiono nel suo modello XRPD. I picchi allargati sono caratteristici di un solido amorfo. Vedere, US 2004/0006237 per un confronto di XRPD di materiale amorfo e materiale cristallino.

Come qui usato, il termine "sostanzialmente amorfo" si riferisce a un materiale solido avente un ordine a lungo raggio minimo o nullo nella posizione delle sue molecole. Per esempio, materiali sostanzialmente amorfi hanno meno di circa 15% di cristallinità (ad esempio, meno di circa 10% di cristallinità o meno di circa 5% di cristallinità). Si noti inoltre che il termine "sostanzialmente amorfo" include il descrittore, "amorfo", che si riferisce a materiali che non hanno alcuna (0%) cristallinità.

Come qui usato, il termine "dispersione" si riferisce ad un sistema disperso in cui una sostanza, la fase dispersa, è distribuita, in unità distinte, attraverso una seconda sostanza (la fase o veicolo continuo). La dimensione della fase dispersa può variare considerevolmente (per esempio singole molecole, particelle colloidali di dimensioni nanometriche, a dimensioni di diversi micron). In generale, le fasi disperse possono essere solidi, liquidi o gas. Nel caso di una dispersione solida, le fasi disperse e continue sono entrambe solide. Nelle applicazioni farmaceutiche, una dispersione solida può includere: un farmaco amorfo in un polimero amorfo; un farmaco amorfo in polimero cristallino; un farmaco cristallino in un polimero amorfo; o un farmaco cristallino in polimero cristallino. Nella presente invenzione, una dispersione solida può includere un farmaco amorfo in un polimero amorfo o un farmaco amorfo in polimero cristallino. In alcune realizzazioni, 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 costituisce la fase continua.

Come qui usato, il termine "dispersione solida" si riferisce generalmente ad una dispersione solida di due o più componenti, solitamente uno o più farmaci (ad esempio, un farmaco (ad esempio, Composto 1)) e polimero, ma possibilmente contenente altri componenti come tensioattivi o altri eccipienti farmaceutici, in cui il farmaco(i) (ad es. Composto 1) è sostanzialmente amorfo (ad esempio, avente circa il 15% o meno (per esempio circa il 10% o meno, o circa il 5% o meno)) di farmaco cristallino (per esempio, N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide) o amorfo (cioè, non avente un farmaco cristallino), e la

stabilità fisica e/o la dissoluzione e/o la solubilità del farmaco sostanzialmente amorfo o amorfo sono migliorate dagli altri componenti. Le dispersioni solide includono tipicamente un composto disperso in un mezzo di supporto appropriato, come un veicolo a stato solido. Ad esempio, un veicolo comprende un polimero (ad esempio un polimero idrosolubile o un polimero parzialmente solubile in acqua) e può includere eccipienti opzionali come eccipienti funzionali (ad esempio uno o più tensioattivi) o eccipienti non funzionali (ad esempio uno o più riempitivi). Un'altra dispersione solida illustrativa è un co-precipitato o un co-fuso di N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossammide con almeno un polimero

Un "Co-precipitato" è un prodotto dopo aver sciolto un farmaco e un polimero in un solvente o miscela di solventi seguita dalla rimozione del solvente o miscela di solventi. A volte il polimero può essere sospeso nel solvente o miscela di solventi. Il solvente o miscela di solventi include solventi organici e fluidi supercritici. Un "co-fuso" è un prodotto dopo aver riscaldato un farmaco e un polimero per fondere, opzionalmente in presenza di un solvente o miscela di solventi, seguita da miscelazione, rimozione di almeno una porzione del solvente, se applicabile, e raffreddamento a temperatura ambiente ad una velocità selezionata.

Come qui usato, "cristallinità" si riferisce al grado di ordine strutturale in un solido. Ad esempio, il Composto 1, che è sostanzialmente amorfo, ha meno di circa il 15% di cristallinità, o la sua struttura allo stato solido è cristallina per meno di circa 15%. In un altro esempio, il Composto 1, che è amorfo, ha una cristallinità pari a zero (0%).

Come qui usato, un "potenziatore di CF" si riferisce ad un composto che mostra attività biologica caratterizzata da una crescente funzionalità di azionamento della proteina CFTR mutante presente nella superficie della cellula a livelli approssimativamente di tipo selvatico.

Come usato qui, un "eccipiente" è un ingrediente inattivo in una composizione farmaceutica. Esempi di eccipienti includono riempitivi o diluenti, tensioattivi, leganti, agenti di scorrevolezza, lubrificanti, disintegranti e simili.

Come usato qui, un "disintegrante" è un eccipiente che idrata una composizione farmaceutica e aiuta nella dispersione della compressa. Esempi di disintegranti includono sodio croscarmellosa e/o sodio amido glicolato.

Come usato qui, un "diluente" o "riempitivo" è un eccipiente che aggiunge volume a una composizione farmaceutica. Esempi di riempitivi includono lattosio, sorbitolo, cellulose, fosfati di calcio, amidi, zuccheri (ad es. mannitolo, saccarosio o simili) o qualsiasi loro combinazione.

Come usato qui, un "tensioattivo" è un eccipiente che impartisce alle composizioni farmaceutiche maggiore solubilità e/o bagnabilità. Esempi di tensioattivi includono sodio lauril solfato (SLS), sodio stearil fumarato (SSF), poliossietilene 20 sorbitano mono-oleato (ad es. Tween™), o qualsiasi combinazione di questi.

Come usato nella presente, un "legante" è un eccipiente che impartisce ad una composizione farmaceutica maggiore coesione o resistenza a trazione (ad es. durezza). Esempi di leganti comprendono fosfato di calcio dibasico, saccarosio, amido di mais (mais), cellulosa microcristallina e cellulosa modificata (ad esempio idrossimetilcellulosa).

Come usato nella presente, un "agente di scorrevolezza" è un eccipiente che impartisce ad una composizione farmaceutica proprietà di scorrimento migliorate. Esempi di agenti di scorrevolezza includono silice colloidale e/o talco.

Come usato nella presente, un "colorante" è un eccipiente che impartisce ad una composizione farmaceutica un colore desiderato. Esempi di coloranti includono pigmenti disponibili in commercio come FD&C Blue # 1 Aluminum Lake, FD&C Blue #2, altri colori FD&C Blue, biossido di titanio, ossido di ferro e/o loro combinazioni.

Come qui usato, un "lubrificante" è un eccipiente che viene aggiunto a composizioni farmaceutiche che vengono pressate in compresse. Il lubrificante aiuta a compattare i granuli in compresse ed espellere una compressa di una composizione farmaceutica da uno stampo. Esempi di lubrificanti includono stearato di magnesio, acido stearico (stearina), olio idrogenato, sodio stearil fumarato o qualsiasi loro combinazione.

Come qui usato, "friabilità" si riferisce alla proprietà di una compressa di rimanere intatta e conservare la sua forma nonostante una forza di pressione esterna. La friabilità può essere quantificata usando l'espressione matematica presentata nell'equazione 1:

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

dove W_0 è il peso originale della compressa e W_f è il peso finale della compressa dopo che è passata attraverso il dispositivo di friabilità.

La friabilità è misurata usando un apparecchio di prova USP standard che fa rotolare le compresse sperimentali per 100 giri. Alcune compresse della presente invenzione hanno una friabilità inferiore a circa 1% (ad esempio inferiore a circa 0,75%, inferiore a circa 0,50% o inferiore a circa 0,30%)

Come qui usato, "diametro medio delle particelle" è il diametro medio delle particelle misurato usando tecniche come la diffusione di luce laser, l'analisi delle immagini o l'analisi su setaccio.

Come qui usata, "densità apparente" è la massa di particelle di materiale divisa per il volume totale occupato dalle particelle. Il volume totale include il volume delle particelle, il volume vuoto inter-particellare e il volume interno dei pori. La densità apparente non è una proprietà intrinseca di un materiale; può cambiare a seconda di come viene trattato il materiale.

Come qui usato, il termine "sale accettabile farmaceuticamente" si riferisce a quei sali che, nell'ambito di un ponderato giudizio medico, sono adatti per l'uso a contatto con i tessuti umani e animali inferiori senza indebita tossicità, irritazione, risposta allergica e simili e sono commisurati a un ragionevole rapporto rischio/beneficio.

Un "sale accettabile farmaceuticamente" significa qualsiasi sale non tossico o sale di un estere di un composto di questa invenzione che, dopo somministrazione a un ricevente, è in grado di fornire, direttamente o indirettamente, un composto di questa invenzione o un suo metabolita o residuo attivo come inibitore.

I sali accettabili farmaceuticamente sono ben noti nella tecnica. Per esempio, S. M. Berge, et al. descrive sali accettabili farmaceuticamente in dettaglio in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Sali accettabili farmaceuticamente dei composti di questa invenzione includono quelli derivati da acidi e basi organici e inorganici adatti. Esempi di sali di addizione con acidi non tossici accettabili farmaceuticamente sono sali di un gruppo amminico formato con acidi inorganici come acido cloridrico, acido bromidrico, acido fosforico, acido solforico e acido perclorico o con acidi organici come acido acetico, acido ossalico, acido maleico, acido

tartarico, acido citrico, acido succinico o acido malonico o usando altri metodi usati nella tecnica come lo scambio ionico.

Altri sali accettabili farmaceuticamente includono sali di adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzensolfonato, benzoato, bisolfato, borato, butirrato, canforato, canforasolfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsolfato, edisilato (etandisolfonato), etansolfonato, formiato, fumarato, glucoeptonato, glicerofosfato, gluconato, emisolfato, eptanoato, esanoato, iodidrato, 2-idrossi-etansolfonato, lattobionato, lattato, laurato, lauril solfato, malato, maleato, malonato, metansolfonato, 2-naftalensolfonato, nicotinato, nitrato, oleato, ossalato, palmitato, pamoato, pectinato, persolfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, stearato, succinato, solfato, tartrato, tiocianato, p-toluensolfonato, undecanoato, valerato e simili. I sali derivati da basi appropriate includono sali di metalli alcalini, metalli alcalino-terrosi, ammonio e N + (C1-4alchile). La presente invenzione prevede anche la quaternizzazione di qualsiasi gruppo contenente azoto basico dei composti qui descritti. Acqua o prodotti solubili in olio o disperdibili possono essere ottenuti mediante tale quaternizzazione. I sali rappresentativi di metalli alcalini o alcalino-terrosi comprendono sodio, litio, potassio, calcio, magnesio e simili. Ulteriori sali accettabili farmaceuticamente includono, quando appropriato, ammonio non tossico, ammonio quaternario e cationi di ammina formati usando controioni quali alogenuro, idrossido, carbossilato, solfato, fosfato, nitrato, alchil solfonato e aril solfonato.

II. COMPOSIZIONE FARMACEUTICA

La presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente circa 34,1% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo per peso della dispersione, 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30,5% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30,4% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 0,5% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione; in cui la composizione farmaceutica viene trasformata in una compressa; per uso nel

trattare o ridurre la gravità di fibrosi cistica in un paziente; in cui detto uso comprende il somministrare la composizione farmaceutica insieme, precedentemente, o successivamente a una o più di altre terapie desiderate; e in cui il paziente possiede un recettore transmembrana di fibrosi cistica (CFTR) con una mutazione $\Delta F508$ su entrambi gli alleli.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate. Per esempio, la dispersione solida comprende circa 0,5 mg, circa 0,75, o circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate. Per esempio, la dispersione solida comprende circa 0,5 mg, circa 0,75, circa 1 mg, circa 2 mg, circa 3 mg, circa 4 mg, o circa 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 15 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle

rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate. Per esempio, la dispersione solida comprende circa 0,5 mg, circa 0,75, o circa 1 mg di Composto 1 amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle

rivendicazioni allegate. Per esempio, la dispersione solida comprende circa 0,5 mg, circa 0,75, circa 1 mg, circa 2 mg, circa 3 mg, circa 4 mg, o circa 5 mg di Composto 1 amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 15 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 25 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 50 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 75 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 100 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 150 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, in cui la dispersione solida comprende circa 250 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 in cui la dispersione solida

comprende un polimero, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate. Per esempio, la dispersione solida comprende circa 0,5 mg, circa 0,75, o circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate. Per esempio, la dispersione solida comprende circa 0,5 mg, circa 0,75, circa 1 mg, circa 2 mg, circa 3 mg, circa 4 mg, o circa 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 15 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, as per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e

HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate. Per esempio, la dispersione solida comprende circa 0,5 mg, circa 0,75, o circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate. Per esempio, la dispersione solida comprende circa 0,5 mg, circa 0,75, circa 1 mg, circa 2 mg, circa 3 mg, circa 4 mg, o circa 5 mg di Composto 1 amorfo.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle

rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 15 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 25 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 50 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 75 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 100 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida comprende circa 150 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la

dispersione solida comprende circa 250 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

Un aspetto della presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente un API potenziatore di CF (ad es., una dispersione solida di Composto 1) e altri eccipienti (ad es., un riempitivo, un disintegrante, un tensioattivo, un legante, un agente di scorrevolezza, un colorante, un lubrificante, o qualsiasi loro combinazione) per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 15 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e un polimero;

- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e un polimero;

b. un riempitivo;

c. un disintegrante;

d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e un polimero;

b. un riempitivo;

c. un disintegrante;

d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 15 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 25 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle

rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 50 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 75 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;

- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 100 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 150 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e un polimero;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 250 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS;

b. un riempitivo;

c. un disintegrante;

d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS;

b. un riempitivo;

c. un disintegrante;

d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come

definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 15 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;

- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS;

b. un riempitivo;

c. un disintegrante;

d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS;

b. un riempitivo;

c. un disintegrante;

d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 15 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 25 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS;

- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 50 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 75 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

- a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 100 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS;

b. un riempitivo;

c. un disintegrante;

d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 150 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprendente:

a. una dispersione solida di Composto 1 amorfo e HPMCAS;

b. un riempitivo;

c. un disintegrante;

d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

in cui la dispersione solida comprende circa 250 mg di Composto 1 amorfo, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

In una realizzazione, la composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate comprende una dispersione solida, un riempitivo, un disintegrante, un tensioattivo, un legante, un agente di scorrevolezza, e un lubrificante, in cui la dispersione solida comprende Composto 1 e un polimero, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione è definita nelle rivendicazioni allegate e comprende una dispersione solida un riempitivo, un disintegrante, un tensioattivo, un legante, un agente di scorrevolezza, e un lubrificante, in cui la dispersione solida comprende 80% in peso di Composto 1 per peso della dispersione e un polimero.

Dispersioni solide adatte di Composto 1, cioè, N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide, includono, senza limitazione, le dispersioni descritte in pubblicazione PCT n. WO 2007/079139.

La composizione farmaceutica usata nella presente invenzione comprende una dispersione solida di Composto 1, per esempio, la dispersione solida comprende Composto 1 sostanzialmente amorfo, dove Composto 1 è meno di circa 15% (ad es., meno di circa 10% o meno di circa 5%) cristallino, e almeno un polimero. In un altro esempio, la dispersione solida comprende Composto 1 amorfo, cioè, Composto 1 ha circa 0% di cristallinità. La concentrazione di Composto 1 nella dispersione solida dipende da diversi fattori come la quantità di composizione farmaceutica necessaria per fornire una quantità desiderata di Composto 1 e il profilo di dissoluzione desiderato della composizione farmaceutica.

Polimeri utili in queste dispersioni solide sono polimeri inerti, accettabili farmaceuticamente che sono almeno parzialmente solubili in acqua o fluidi biologici. I polimeri possono includere omopolimeri (ad esempio polisaccaridi) o copolimeri (ad esempio, copolimeri a blocchi). La dispersione solida comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossamide sostanzialmente amorfa o amorfa e idrossipropilmetilcellulosa succinato (HPMCAS).

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica comprende una dispersione solida che contiene il Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha un diametro medio delle particelle, misurato per diffusione di luce (ad esempio, usando un Mastersizer Malvern disponibile da Malvern Instruments in Inghilterra) maggiore di circa 5 μm (ad es. maggiore di circa 6 μm , maggiore di circa 7 μm , maggiore di circa 8 μm o maggiore di circa 10 μm). Ad esempio, la composizione farmaceutica comprende una dispersione solida che contiene Composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha un diametro medio delle particelle, misurato per diffusione di luce, maggiore di circa 5 μm (ad es. maggiore di circa 6 μm , maggiore di circa 7 μm , maggiore di circa 8 μm o maggiore di circa 10 μm). In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende una dispersione solida comprendente composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha un diametro medio delle particelle, misurato per diffusione di luce, da circa 7 μm a circa 25 μm . Ad esempio, la composizione farmaceutica comprende una dispersione solida comprendente composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha un diametro medio delle particelle, misurato per diffusione di luce, da circa 7 μm a circa 25 μm . In ancora un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende una dispersione solida comprendente composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha un diametro medio delle particelle, misurato per diffusione di luce, da circa 10 μm a circa 35 μm . Ad esempio, la composizione farmaceutica comprende una dispersione solida comprendente composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha un diametro medio delle particelle, misurato per diffusione di luce, da circa 10 μm a circa 35 μm . In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende una dispersione solida comprendente composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha una densità apparente di circa 0,10 g/cc o maggiore (ad esempio 0,15 g/cc o superiore, 0,17 g/cc o maggiore). Per esempio, la composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida comprendente Composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha una densità apparente di circa 0,10 g/cc o superiore (ad es., 0,15 g/cc o superiore, 0,17 g/cc o superiore). In un altro caso, la composizione farmaceutica comprende una dispersione solida che comprende Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha una densità apparente da circa 0,10 g/cc a circa 0,45 g/cc (ad es., da circa 0,15 g/cc a circa

0,42 g/cc, o da circa 0,17 g/cc a circa 0,40 g/cc). In ancora un altro caso, la composizione farmaceutica comprende una dispersione solida che include Composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha una densità apparente di da circa 0,10 g/cc a circa 0,45 g/cc (ad es., da circa 0,15 g/cc a circa 0,42 g/cc, o da circa 0,17 g/cc a circa 0,40 g/cc). In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende una dispersione solida che comprende Composto 1 sostanzialmente amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha una densità apparente da circa 0,10 g/cc a circa 0,45 g/cc (ad es., da circa 0,15 g/cc a circa 0,42 g/cc, o da circa 0,17 g/cc a circa 0,40 g/cc). Per esempio, la composizione farmaceutica include una dispersione solida che comprende Composto 1 amorfo e HPMCAS, in cui la dispersione solida ha una densità apparente da circa 0,10 g/cc a circa 0,45 g/cc (ad es., da circa 0,15 g/cc a circa 0,42 g/cc, o da circa 0,17 g/cc a circa 0,40 g/cc).

Dispersioni solide usate nella presente invenzione comprendono sodio lauril solfato (SLS)

La dispersione solida usata nell'invenzione contiene 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, 19,5% in peso di HPMCAS, e 0,5% in peso di SLS.

Oltre alla dispersione solida di Composto 1, composizioni farmaceutiche usate nella presente invenzione comprendono anche uno o più eccipienti come riempitivi, disintegranti, tensioattivi, leganti, agenti di scorrevolezza, lubrificanti, coloranti, o fragranze.

Riempitivi adatti per la presente invenzione sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, cioè, essi non riducono sostanzialmente la solubilità, la durezza, la stabilità chimica, la stabilità fisica, o l'attività biologica della composizione farmaceutica. Esempi di riempitivi includono lattosio, sorbitolo, cellulose, fosfati di calcio, amidi, zuccheri (ad es., mannitolo, saccarosio, o simili), o qualsiasi loro combinazione. In una realizzazione, la composizione farmaceutica comprende almeno un riempitivo in una quantità di almeno circa 10% in peso (ad es., almeno circa 20% in peso, almeno circa 25% in peso, o almeno circa 27% in peso) per peso della composizione. Per esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa 10% in peso a circa 60% in peso (ad es., da circa 20% in peso a circa 55% in peso, da circa 25% in peso a circa 50% in peso, o da circa 27% in peso a circa 45% in peso) di riempitivo, per peso della composizione. In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende almeno circa 20% in peso (ad es., almeno 25% in peso o

almeno 27% in peso) di lattosio, per peso della composizione. In ancora un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa 20% in peso a circa 60% in peso (ad es., da circa 25% in peso a circa 55% in peso o da circa 27% in peso a circa 45% in peso) di lattosio, per peso della composizione.

Disintegranti adatti per la presente invenzione aumentano la dispersione della composizione farmaceutica e sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, cioè, essi non riducono sostanzialmente la stabilità chimica, la stabilità fisica, la durezza, o l'attività biologica della composizione farmaceutica.

Esempi di disintegranti includono sodio croscarmellosa, sodio amido glicolato, o una loro combinazione. In una realizzazione, la composizione farmaceutica comprende disintegrante in una quantità di circa 10% in peso o meno (ad es., circa 7% in peso o meno, circa 6% in peso o meno, o circa 5% in peso o meno) per peso della composizione. Per esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa 1% in peso a circa 10% in peso (ad es., da circa 1,5% in peso a circa 7,5% in peso o da circa 2,5% in peso a circa 6% in peso) di disintegrante, per peso della composizione. In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende circa 10% in peso o meno (ad es., 7% in peso o meno, 6% in peso o meno, o 5% in peso o meno) di sodio croscarmellosa, per peso della composizione. In ancora un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa 1% in peso a circa 10% in peso (ad es., da circa 1,5% in peso a circa 7,5% in peso o da circa 2,5% in peso a circa 6% in peso) di sodio croscarmellosa, per peso della composizione. In alcuni esempi, la composizione farmaceutica comprende da circa 0,1% a circa 10% in peso (ad es., da circa 0,5% in peso a circa 7,5% in peso o da circa 1,5% in peso a circa 6% in peso) di disintegrant, per peso della composizione. In ancora altri esempi, la composizione farmaceutica comprende da circa 0,5% a circa 10% in peso (ad es., da circa 1,5% in peso a circa 7,5% in peso o da circa 2,5% in peso a circa 6% in peso) di disintegrante, per peso della composizione.

Tensioattivi adatti per la presente invenzione aumentano la solubilità della composizione farmaceutica e sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, cioè, essi non riducono sostanzialmente la stabilità chimica, la stabilità fisica, la durezza, o l'attività biologica della composizione farmaceutica. Esempi di tensioattivi includono sodio lauril solfato (SLS), sodio stearil fumarato (SSF), poliossietilene 20 sorbitano mono-oleato (ad es., Tween™), qualsiasi loro combinazione, o simili. In una realizzazione, la composizione

farmaceutica comprende un tensioattivo in una quantità di circa 10% in peso o meno (ad es., circa 5% in peso o meno, circa 2% in peso o meno, circa 1% in peso o meno, circa 0,8% in peso o meno, o circa 0,6% in peso o meno) per peso della composizione. Per esempio, la composizione farmaceutica include da circa 10% in peso a circa 0,1% in peso (ad es., da circa 5% in peso a circa 0,2% in peso o da circa 2% in peso a circa 0,3% in peso) di tensioattivo, per peso della composizione. In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende 10% in peso o meno (ad es., circa 5% in peso o meno, circa 2% in peso o meno, circa 1% in peso o meno, circa 0,8% in peso o meno, o circa 0,6% in peso o meno) di sodio lauril solfato, per peso della composizione. In ancora un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa 10% in peso a circa 0,1% in peso (ad es., da circa 5% in peso a circa 0,2% in peso o da circa 2% in peso a circa 0,3% in peso) di sodio lauril solfato, per peso della composizione.

Leganti adatti per la presente invenzione potenziano la resistenza della compressa della composizione farmaceutica e sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, cioè, essi non riducono sostanzialmente la stabilità chimica, la stabilità fisica, o l'attività biologica della composizione farmaceutica. Esempi di leganti includono cellulosa microcristallina, fosfato di calcio dibasico, saccarosio, amido di granturco (mais), cellulose modificate (ad es., idrossimetil cellulosa), o qualsiasi loro combinazione. In una realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un legante in una quantità di almeno circa 1% in peso (ad es., almeno circa 10% in peso, almeno circa 15% in peso, almeno circa 20% in peso, o almeno circa 22% in peso) per peso della composizione. Per esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa 5% in peso a circa 50% in peso (ad es., da circa 10% in peso a circa 45% in peso o da circa 20% in peso a circa 45% in peso) di legante, per peso della composizione. In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende almeno circa 1% in peso (ad es., almeno circa 10% in peso, almeno circa 15% in peso, almeno circa 20% in peso, o almeno circa 22% in peso) di cellulosa microcristallina, per peso della composizione. In ancora un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa 5% in peso a circa 50% in peso (ad es., da circa 10% in peso a circa 45% in peso o da circa 20% in peso a circa 45% in peso) di cellulosa microcristallina, per peso della composizione.

Agenti di scorrevolezza adatti per la presente invenzione migliorano le proprietà di scorrimento della

composizione farmaceutica e sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, cioè, essi non riducono sostanzialmente la solubilità, la durezza, la stabilità chimica, la stabilità fisica, o l'attività biologica della composizione farmaceutica. Esempi di agenti di scorrevolezza includono biossido di silicio colloidale, talco, o una loro combinazione. In una realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un agente di scorrevolezza in una quantità di 2% in peso o meno (ad es., 1,75% in peso, 1,25% in peso o meno, o 1,00% in peso o meno) per peso della composizione. Per esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa 2% in peso a circa 0,05% in peso (ad es., da circa 1,5% in peso a circa 0,07% in peso o da circa 1,0% in peso a circa 0,09% in peso) di agente di scorrevolezza, per peso della composizione. In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende 2% in peso o meno (ad es., 1,75% in peso, 1,25% in peso o meno, o 1,00% in peso o meno) di biossido di silicio colloidale, per peso della composizione. In ancora un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa 2% in peso a circa 0,05% in peso (ad es., da circa 1,5% in peso a circa 0,07% in peso o da circa 1,0% in peso a circa 0,09% in peso) di biossido di silicio colloidale, per peso della composizione.

Lubrificanti adatti per la presente invenzione migliorano la compressione e espulsione di composizioni farmaceutiche compresse da una pressa a stampo e sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, cioè, essi non riducono sostanzialmente la solubilità, la durezza, o l'attività biologica della composizione farmaceutica. Esempi di lubrificanti includono stearato di magnesio, acido stearico (stearina), olio idrogenato, sodio stearil fumarato, o qualsiasi loro combinazione. In una realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un lubrificante in una quantità di 2% in peso o meno (ad es., 1,75% in peso, 1,25% in peso o meno, o 1,00% in peso o meno) per peso della composizione. Per esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa 2% in peso a circa 0,10% in peso (ad es., da circa 1,5% in peso a circa 0,15% in peso o da circa 1,3% in peso a circa 0,30% in peso) di lubrificante, per peso della composizione. In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende 2% in peso o meno (ad es., 1,75% in peso, 1,25% in peso o meno, o 1,00% in peso o meno) di stearato di magnesio, per peso della composizione. In ancora un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende da circa 2% in peso a circa 0,10% in peso (ad es., da circa 1,5% in peso a

circa 0,15% in peso o da circa 1,3% in peso a circa 0,30% in peso) di stearato di magnesio, per peso della composizione.

Composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono opzionalmente comprendere uno o più coloranti, aromi e/o fragranze per migliorare l'aspetto visivo, il gusto e/o il profumo della composizione. Coloranti, aromi o fragranze adatti sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, cioè non riducono sostanzialmente la solubilità, la stabilità chimica, la stabilità fisica, la durezza o l'attività biologica della composizione farmaceutica. In una realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un colorante, un aroma e/o una fragranza. Ad esempio, la composizione farmaceutica comprende meno di circa 1% in peso (ad esempio, meno di circa 0,75% in peso o meno di circa 0,5% in peso) di ciascun ingrediente facoltativo, cioè colorante, aroma e/o profumo, per peso della composizione. In un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende meno di circa 1% in peso (ad esempio, meno di circa 0,75% in peso o meno di circa 0,5% in peso) di un colorante. In ancora un altro esempio, la composizione farmaceutica comprende meno di circa 1% in peso (ad esempio, meno di circa 0,75% in peso o meno di circa 0,5% in peso) di un colorante blu (ad esempio, FD&C Blue #1 e/o FD&C Blue #2 Aluminium Lake, disponibile in commercio da Colorcon, Inc. di West Point, PA.)

La composizione farmaceutica è trasformata in compresse. Le compresse possono essere rivestite con un colorante e opzionalmente etichettate con un logo, altra immagine e/o testo usando un inchiostro adatto. In ancora altre realizzazioni, la composizione farmaceutica può essere trasformata in compresse e le compresse possono essere rivestite con un colorante, cerate e opzionalmente etichettate con un logo, altra immagine e/o testo usando un inchiostro adatto. Coloranti e inchiostri adatti sono compatibili con gli ingredienti della composizione farmaceutica, cioè non riducono sostanzialmente la solubilità, la stabilità chimica, la stabilità fisica, la durezza o l'attività biologica della composizione farmaceutica. I coloranti e gli inchiostri adatti possono essere di qualsiasi colore e sono a base acqua deionizzata o solvente. In una realizzazione, le compresse prodotte dalla composizione farmaceutica sono rivestite con un colorante e quindi etichettate con un logo, altra immagine e/o testo usando un inchiostro adatto. Ad esempio, le compresse comprendenti una composizione farmaceutica come descritta qui possono essere rivestite con circa 3% in peso (ad esempio, meno di circa 6% in peso o meno

di circa 4% in peso) di rivestimento di pellicola comprendente un colorante. Le compresse colorate possono essere etichettate con un logo e un testo che indica la forza del principio attivo nella compressa usando un inchiostro adatto. In un altro esempio, le compresse comprendenti una composizione farmaceutica come descritta nella presente possono essere rivestite con circa il 3% in peso (ad esempio, meno di circa 6% in peso o meno di circa 4% in peso) di un rivestimento di pellicola comprendente un colorante blu (ad esempio OPADRY® II , disponibile in commercio da Colorcon, Inc. di West Point, PA.). Le compresse colorate possono essere etichettate con un logo e un testo che indica la forza del principio attivo nella compressa usando un inchiostro nero (ad esempio Opacode® WB, disponibile in commercio da Colorcon, Inc. di West Point, PA.). In un'altra realizzazione, le compresse prodotte dalla composizione farmaceutica sono rivestite con un colorante, cerate e quindi etichettate con un logo, altra immagine e/o testo usando un inchiostro adatto. Ad esempio, le compresse comprendenti una composizione farmaceutica come descritta qui possono essere rivestite con circa 3% in peso (ad esempio, meno di circa 6% in peso o meno di circa 4% in peso) di rivestimento di pellicola comprendente un colorante. Le compresse colorate possono essere cerate con polvere di cera Carnauba pesata in quantità di circa 0,01% peso/peso del peso del nucleo della compressa di partenza. Le compresse cerate possono essere etichettate con un logo e un testo che indica la forza del principio attivo nella compressa usando un inchiostro adatto. In un altro esempio, le compresse comprendenti una composizione farmaceutica come descritta nel presente documento possono essere rivestite con circa 3% in peso (ad esempio, meno di circa 6% in peso o meno di circa 4% in peso) di un rivestimento di pellicola comprendente un colorante blu (ad esempio OPADRY® II, disponibile in commercio da Colorcon, Inc. di West Point, PA.). Le compresse colorate possono essere cerate con polvere di cera Carnauba pesata in quantità di circa 0,01% p/p del peso del nucleo della compressa di partenza. Le compresse cerate possono essere etichettate con un logo e un testo che indica la forza del principio attivo nella compressa usando un inchiostro nero (ad esempio, Opacode® S-1-17823 - un inchiostro a base di solvente, disponibile in commercio da Colorcon, Inc. of West Point, PA.).

Una composizione farmaceutica qui descritta comprende circa 34,5% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende circa 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo

per peso della dispersione, circa 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e circa 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 1% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione.

Una composizione farmaceutica descritta nella presente è una composizione di compressa farmaceutica formata a "caplet" avente una durezza di $9,5 \text{ Kp} \pm 15$ percento comprende circa 34% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende circa 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo per peso della dispersione, circa 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e circa 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 1% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; e circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione. In certe realizzazioni, la compressa farmaceutica a forma di "caplet" contiene 150 mg di Composto 1. In certe realizzazioni, la compressa farmaceutica a forma di "caplet" contiene 100 mg di Composto 1.

Nella presente è descritta una composizione di compressa farmaceutica a forma di "caplet" avente una durezza iniziale di $11 \text{ Kp} \pm 20$ percento comprende circa 34,1% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende circa 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo per peso della dispersione, circa 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e circa 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30,4% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 1% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; e circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione. In alcuni aspetti, la composizione di compressa farmaceutica a forma di "caplet" contiene 100 mg di Composto

1. In altri aspetti, la composizione di compressa farmaceutica a forma di "caplet" include un rivestimento di colorante e un logo o testo stampato. In alcune realizzazioni di questo aspetto, la composizione di compressa farmaceutica a forma di "caplet" include un rivestimento blu OPADRY® II e un logo o testo di inchiostro a base acqua deionizzata o solvente. In certe realizzazioni, la compressa farmaceutica a forma di "caplet" contiene 150 mg di Composto 1.

La composizione farmaceutica usata nella presente invenzione può essere opzionalmente una composizione di compressa farmaceutica a forma di "caplet" avente una durezza iniziale tra circa 6 e 16 Kp comprende circa 34,1% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende circa 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo per peso della dispersione, circa 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e circa 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30,5% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30,4% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 0,5% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; e circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione. In alcuni aspetti, la composizione di compressa farmaceutica a forma di "caplet" contiene 100 mg di Composto 1. In alcuni aspetti ulteriori, la composizione di compressa farmaceutica a forma di "caplet" comprende un colorante rivestito, un rivestimento di cera, e un logo o testo stampato. In alcune realizzazioni di questo aspetto, la compressa farmaceutica a forma di "caplet" include un rivestimento blu OPADRY® II e un logo o testo di inchiostro a base acqua deionizzata o solvente. In alcuni casi, il rivestimento di colorante è blu OPADRY® II. In alcuni casi, il rivestimento di cera comprende cera Carnauba. In certi aspetti, l'inchiostro per il logo o testo stampati è un inchiostro a base di solvente. In alcuni aspetti, la composizione di compressa farmaceutica a forma di "caplet" contiene 150 mg di Composto 1.

La composizione farmaceutica usata nella presente invenzione può essere opzionalmente una composizione di compressa farmaceutica avente una durezza iniziale di tra circa 9 e 21 Kp comprende circa 34,1% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende circa 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo per peso della dispersione, circa 19,5% in peso di HPMCAS per peso della

dispersione, e circa 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30,5% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30,4% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 0,5% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; e circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione. In alcune realizzazioni, la composizione di compressa farmaceutica a forma di "caplet" contiene 150 mg di Composto 1. In alcuni aspetti, la composizione di compressa farmaceutica a forma di "caplet" comprende inoltre un rivestimento di colorante, un rivestimento di cera, e un logo o testo stampato. In alcuni casi, la compressa include un rivestimento blu OPADRY® II e un logo o testo di inchiostro a base acqua deionizzata o solvente. In ancora altri casi, il rivestimento di cera comprende cera Carnauba. In alcune realizzazioni, l'inchiostro per il logo o testo stampati è un inchiostro a base di solvente. In alcuni aspetti, la composizione di compressa farmaceutica a forma di "caplet" contiene 100 mg di Composto 1.

Nella presente è descritta una composizione farmaceutica comprende circa 34% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende circa 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo per peso della dispersione, circa 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e circa 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 1% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; e circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione. In certe realizzazioni, la composizione farmaceutica contiene 150 mg di Composto 1. In altre realizzazioni, la composizione farmaceutica contiene 100 mg di Composto 1.

Nella presente è descritta una composizione farmaceutica comprende circa 34,1% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende circa 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo per peso della dispersione, circa 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e circa 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30% in peso di cellulosa microcristallina per peso

della composizione; circa 30,4% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 1% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; e circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione. In alcuni aspetti, la composizione farmaceutica contiene 100 mg di Composto 1. In altre realizzazioni, la composizione farmaceutica contiene 150 mg di Composto 1. In altri aspetti, la composizione farmaceutica è formata come una composizione di compressa che include un rivestimento di colorante e un logo o testo stampato. In alcune realizzazioni di questo aspetto, la composizione di compressa farmaceutica include un rivestimento blu OPADRY® II e un logo o testo di inchiostro a base acqua deionizzata o solvente.

In un'altra composizione farmaceutica usata nella presente invenzione, una composizione farmaceutica comprende circa 34,1% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende circa 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo per peso della dispersione, circa 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e circa 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30,5% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30,4% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 0,5% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; e circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione. In alcuni aspetti, la compressa farmaceutica contiene 100 mg di Composto 1. In altre realizzazioni, la composizione farmaceutica contiene 150 mg di Composto 1. In alcuni aspetti ulteriori, la composizione farmaceutica è formata come una compressa e comprende un rivestimento di colorante, un rivestimento di cera, e un logo o testo stampato. In alcune realizzazioni di questo aspetto, la compressa farmaceutica include un rivestimento blu OPADRY® II e un logo o testo di inchiostro a base acqua deionizzata o solvente. In alcuni casi, il rivestimento di colorante è blu OPADRY® II. In alcuni casi, il rivestimento di cera comprende cera Carnauba. In certi aspetti, l'inchiostro per il logo o testo stampati è un inchiostro a base di solvente.

Nella presente è descritta una composizione farmaceutica costituita da una compressa che include un API

potenziatore di CF (ad es., una dispersione solida di N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossocinolin-3-carbossammide) e altri eccipienti (ad es., un riempitivo, un disintegrante, un tensioattivo, un legante, un agente di scorrevolezza, un colorante, un lubrificante, o qualsiasi loro combinazione), ognuno dei quali è descritto sopra e negli Esempi seguenti, in cui la compressa ha una dissoluzione di almeno circa 50% (ad es., almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 90%, o almeno circa 99%) in circa 30 minuti. In un esempio, la composizione farmaceutica consiste di una compressa che include un API potenziatore di CF (ad es., una dispersione solida di Composto 1) e altri eccipienti (ad es., un riempitivo, un disintegrante, un tensioattivo, un legante, un agente di scorrevolezza, un colorante, un lubrificante, o qualsiasi loro combinazione), ognuno dei quali è descritto sopra e negli Esempi seguenti, in cui la compressa ha una dissoluzione da circa 50% a circa 100% (ad es., da circa 55% a circa 95% o da circa 60% a circa 90%) in circa 30 minuti. In un altro esempio, la composizione farmaceutica consiste di una compressa che comprende una dispersione solida comprendente Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo e HPMCAS o PVP/VA; e, un riempitivo, un disintegrante, un tensioattivo, un legante, un agente di scorrevolezza, e un lubrificante, in cui la compressa ha una dissoluzione di almeno circa 50% (ad es., almeno circa 60%, almeno circa 70%, almeno circa 80%, almeno circa 90%, o almeno circa 99%) in circa 30 minuti. In ancora un altro esempio, la composizione farmaceutica consiste di una compressa che comprende una dispersione solida comprendente Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo e HPMCAS o PVP/VA; e, un riempitivo, un disintegrante, un tensioattivo, un legante, un agente di scorrevolezza, e un lubrificante, in cui la compressa ha una dissoluzione da circa 50% a circa 100% (ad es., da circa 55% a circa 95% o da circa 60% a circa 90%) in circa 30 minuti.

In un'altra realizzazione, la compressa comprende una dispersione solida comprendente almeno circa 25 mg (ad es., almeno circa 30 mg, almeno circa 40 mg, almeno circa 50 mg, almeno circa 100 mg, o almeno 150 mg) di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo; e HPMCAS e SLS.

La dissoluzione può essere misurata con un apparecchio USP tipo II standard che impiega un mezzo di dissoluzione di sodio lauril solfato allo 0,6% sciolto in 900 mL acqua deionizzata deionizzata, agitando a circa 50-75 gpm ad una temperatura di circa 37°C. Una singola compressa sperimentale viene provata in ciascun

recipiente di prova dell'apparato. La dissoluzione può anche essere misurata con un apparecchio standard USP di tipo II che impiega un mezzo di dissoluzione di sodio lauril solfato allo 0,7% sciolto in 900 mL di tampone fosfato di sodio 50 mM (pH 6,8), agitando a circa 65 rpm a una temperatura di circa 37°C. Una singola compressa sperimentale viene provata in ciascun recipiente di prova dell'apparato. La dissoluzione può anche essere misurata con un apparecchio USP tipo II standard che impiega un mezzo di dissoluzione di sodio lauril solfato allo 0,5% sciolto in 900 mL di tampone fosfato di sodio 50 mM (pH 6,8), agitando a circa 65 rpm a una temperatura di circa 37°C. Una singola compressa sperimentale viene provata in ciascun recipiente di prova dell'apparato.

Nella presente è descritta una composizione farmaceutica costituita da una compressa che comprende un API potenziatore di CF (ad es., una dispersione solida di Composto 1) e altri eccipienti (ad es., un riempitivo, un disintegrante, un tensioattivo, un legante, un agente di scorrevolezza, un colorante, un lubrificante, o qualsiasi loro combinazione), ognuno dei quali è descritto sopra e negli Esempi seguenti, in cui la compressa ha una durezza di almeno circa 5 Kp. In un esempio, la composizione farmaceutica consiste di una compressa che comprende un API potenziatore di CF (ad es., una dispersione solida di Composto 1) e altri eccipienti (ad es., un riempitivo, un disintegrante, un tensioattivo, un legante, un agente di scorrevolezza, un colorante, un lubrificante, o qualsiasi loro combinazione), ognuno dei quali è descritto sopra e negli Esempi seguenti, in cui la compressa ha una durezza di almeno circa 5 Kp (ad es., almeno circa 5,5, almeno circa 6 Kp, o almeno circa 7 Kp).

III. METODO PER PRODURRE UNA COMPOSIZIONE FARMACEUTICA

Nella presente è descritto un metodo per produrre una composizione farmaceutica comprendente il fornire una miscela di una dispersione solida di N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossamide sostanzialmente amorfa o amorfa, un legante, un agente di scorrevolezza, un tensioattivo, un lubrificante, un disintegrante, e un riempitivo, e comprimere la miscela in una compressa avente una dissoluzione di almeno circa 50% in circa 30 minuti.

Ciascuno degli ingredienti di questa miscela è descritto sopra e negli esempi di seguito. Inoltre, la miscela può comprendere additivi opzionali come uno o più coloranti, uno o più aromi e/o una o più fragranze come descritto

sopra e negli Esempi di seguito. E, le concentrazioni relative (ad es., % in peso) di ciascuno di questi ingredienti (e di eventuali additivi opzionali) nella miscela sono anche presentate sopra e negli Esempi di seguito. Gli ingredienti che costituiscono la miscela possono essere forniti in sequenza o in qualsiasi combinazione di aggiunte; e, gli ingredienti o la combinazione di ingredienti possono essere forniti in qualsiasi ordine. In una realizzazione il lubrificante è l'ultimo componente aggiunto alla miscela.

In una realizzazione, la miscela comprende una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, un legante, un agente di scorrevolezza, un tensioattivo, un lubrificante, un disintegrante e un riempitivo, in cui ciascuno di questi ingredienti è fornito sotto forma di polvere (ad esempio, fornito come particelle aventi un diametro medio, misurate per diffusione di luce, di 250 μm o inferiore (ad es. 150 μm o inferiore, 100 μm o inferiore, 50 μm o inferiore, 45 μm o inferiore, 40 μm o inferiore o 35 μm o meno)). Per esempio, la miscela comprende una dispersione solida di Composto 1 amorfo, un legante, un agente di scorrevolezza, un tensioattivo, un lubrificante, un disintegrante, e un riempitivo, in cui ciascuno di questi ingredienti è fornito in forma di polvere (ad es., fornito come particelle aventi un diametro medio, misurato mediante diffusione di luce, di 250 μm o meno (ad es., 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'altra realizzazione, la miscela comprende una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo, un legante, un agente di scorrevolezza, un tensioattivo, un lubrificante, un disintegrante, e un riempitivo, in cui ciascuno di questi ingredienti è sostanzialmente privo acqua deionizzata. Ognuno degli ingredienti comprende meno di 5% in peso (ad es., meno di 2% in peso, meno di 1% in peso, meno di 0,75% in peso, meno di 0,5% in peso, o meno di 0,25% in peso) acqua deionizzata per peso dell'ingrediente. Per esempio, la miscela comprende una dispersione solida di Composto 1 amorfo, un legante, un agente di scorrevolezza, un tensioattivo, un lubrificante, un disintegrante, e un riempitivo, in cui ciascuno di questi ingredienti è sostanzialmente privo acqua deionizzata. Ognuno degli ingredienti comprende meno di 5% in peso (ad es., meno di 2% in peso, meno di 1% in peso, meno di 0,75% in peso, meno di 0,5% in peso, o meno di 0,25% in peso) acqua deionizzata per peso dell'ingrediente.

In un'altra realizzazione, la compressione della miscela in una compressa viene eseguita riempiendo una forma (ad esempio uno stampo) con la miscela e applicando una pressione alla miscela. Questo può essere ottenuto usando un pressa a matrice o altri apparati simili. Si noti inoltre che l'applicazione della pressione alla miscela nella forma può essere ripetuta usando la stessa pressione durante ogni compressione o usando differenti pressioni durante le compressioni. In un altro esempio, la miscela viene compressa usando una pressa a matrice che applica una pressione sufficiente per formare una compressa avente una dissoluzione di circa 50% o più a circa 30 minuti (ad esempio, circa 55% o più a circa 30 minuti o circa 60% o più a circa 30 minuti). Ad esempio, la miscela viene compressa usando una pressa a matrice 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 11 Kp, o almeno 21Kp). In alcuni casi, la miscela viene compressa per produrre una durezza della compressa tra circa 6 e 21 Kp.

In alcune realizzazioni, le compresse comprendenti una composizione farmaceutica come descritta qui possono essere rivestite con circa 3,0% in peso di un rivestimento di pellicola comprendente un colorante in peso della compressa. In certi casi, la sospensione o soluzione colorante usata per rivestire le compresse comprende circa il 20% peso/peso di solidi in peso della sospensione o soluzione del colorante. In altri casi, le compresse rivestite possono essere etichettate con un logo, altra immagine o testo.

In un'altra realizzazione, il metodo per produrre una composizione farmaceutica comprende fornire una miscela di una dispersione solida di composto 1 sostanzialmente amorfo, un legante, un agente di scorrevolezza, un tensioattivo, un lubrificante, un disintegrante e un riempitivo; mescolare la miscela fino a quando la miscela è sostanzialmente omogenea e comprimere la miscela in una compressa come descritto sopra o negli Esempi di seguito. Oppure, il metodo per produrre una composizione farmaceutica comprende fornire una miscela di una dispersione solida di Composto 1 amorfo, un legante, un agente di scorrevolezza, un tensioattivo, un lubrificante, un disintegrante e un riempitivo; mescolare la miscela fino a quando la miscela è sostanzialmente omogenea e comprimere la miscela in una compressa come descritto sopra o negli Esempi di seguito. Ad esempio, la miscela viene mescolata agitando, miscelando, scuotendo o simili usando miscelazione a mano, un miscelatore, una mescolatrice, una qualsiasi loro combinazione o simili. Quando gli ingredienti o le combinazioni di ingredienti

vengono aggiunti sequenzialmente, la miscelazione può avvenire tra aggiunte successive, continuamente attraverso l'aggiunta di ingredienti, dopo l'aggiunta di tutti gli ingredienti o combinazioni di ingredienti, o qualsiasi loro combinazione. La miscela viene mescolata fino a quando non ha una composizione sostanzialmente omogenea.

IV. SOMMINISTRAZIONE DI UNA FORMULAZIONE FARMACEUTICA

L'invenzione fornisce una composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate.

La composizione farmaceutica come definita nelle rivendicazioni allegate viene usata per trattare o ridurre la gravità della fibrosi cistica in un paziente che possiede la mutazione $\Delta F508$ del CFTR umano su entrambi gli alleli.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione viene trasformata in una compressa e comprende circa 34,1% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo per peso della dispersione, 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30,5% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30,4% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 0,5% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; e circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione. In alcuni aspetti, la composizione farmaceutica contiene 100 mg di Composto 1. In altre realizzazioni, la composizione farmaceutica contiene 150 mg di Composto 1. In alcuni aspetti ulteriori, la composizione farmaceutica è formata come una compressa e comprende un rivestimento di colorante, un rivestimento di cera, e un logo o testo stampato. In alcune realizzazioni di questo aspetto, la compressa farmaceutica include un rivestimento blu OPADRY® II e un logo o testo di inchiostro a base acqua deionizzata o solvente. In alcuni casi, il rivestimento di colorante è blu OPADRY® II. In alcuni casi, il rivestimento di cera comprende cera Carnauba. In certi aspetti, l'inchiostro per il logo o testo stampati è un inchiostro a base di solvente.

L'uso definito nelle rivendicazioni allegate comprende il ridurre la gravità di fibrosi cistica in un paziente che possiede la mutazione $\Delta F508$ di CFTR umano su entrambi gli alleli, in cui l'uso comprende il somministrare a detto paziente una delle composizioni definite nella presente.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere usata per ridurre la gravità di fibrosi cistica in un paziente. La composizione farmaceutica usata nell'invenzione è formata in una compressa e comprende circa 34,1% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende circa 80% in peso di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo per peso della dispersione, circa 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e circa 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30,5% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30,4% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 0,5% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; e circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione. In alcuni aspetti, la composizione farmaceutica contiene 100 mg di Composto 1. In altre realizzazioni, la composizione farmaceutica contiene 150 mg di Composto 1. In alcuni aspetti ulteriori, la composizione farmaceutica è formata come una compressa e comprende un rivestimento di colorante, un rivestimento di cera, e un logo o testo stampato. In alcune realizzazioni di questo aspetto, la compressa farmaceutica include un rivestimento blu OPADRY® II e un logo o testo di inchiostro a base acqua deionizzata o solvente. In alcuni casi, il rivestimento di colorante è blu OPADRY® II. In alcuni casi, il rivestimento di cera comprende cera Carnauba. In certi aspetti, l'inchiostro per il logo o testo stampati è un inchiostro a base di solvente.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1

sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 15 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 100mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente due volte al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente due volte al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente due volte al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 15 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente due volte al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente due volte al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente due

volte al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente due volte al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente due volte al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente due volte al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta ogni 12 ore. La composizione comprende una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta ogni 12 ore. La composizione comprende una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta ogni 12 ore. La composizione comprende una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o

amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 15 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta ogni 12 ore. La composizione comprende una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta ogni 12 ore. La composizione comprende una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta ogni 12 ore. La composizione comprende una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta ogni 12 ore. La composizione comprende una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta ogni 12 ore. La composizione comprende una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta ogni 12 ore. La composizione comprende una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione viene somministrata per via orale ad un paziente una volta ogni 24 ore.

La composizione farmaceutica definita nelle rivendicazioni allegate per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 15 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o

amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

La composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale ad un paziente una volta al giorno, la composizione comprendente una dispersione solida di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

È fornita la composizione farmaceutica definita nelle rivendicazioni allegate per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui gli usi comprendono il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa comprendente la composizione farmaceutica definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 1 mg (ad es., circa 0,5 mg, circa 0,75 mg, o circa 1 mg) di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

È fornita la composizione farmaceutica definita nelle rivendicazioni allegate per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa comprendente la composizione farmaceutica contenente definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende fino a circa 5 mg (ad es., circa 0,5 mg, circa 0,75 mg, circa 1 mg, circa 2, mg, circa 3 mg, circa 4 mg, o circa 5 mg) di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

È fornita la composizione farmaceutica definita nelle rivendicazioni allegate per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa comprendente la composizione farmaceutica definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende almeno 15 mg (ad es., almeno 25 mg, almeno 35 mg, almeno 40 mg, o almeno 45 mg) di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

a. una dispersione solida comprendente circa 15 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo;

- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

- a. una dispersione solida comprendente circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

- a. una dispersione solida comprendente circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

- a. una dispersione solida comprendente circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

- a. una dispersione solida comprendente circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

- a. una dispersione solida comprendente circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo;

- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

- a. una dispersione solida comprendente circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

- a. una dispersione solida comprendente circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce a una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

a. una dispersione solida comprendente circa 15 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo e HPMCAS;

b. un riempitivo;

c. un disintegrante;

d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

a. una dispersione solida comprendente circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo e HPMCAS;

b. un riempitivo;

c. un disintegrante;

d. un tensioattivo;

e. un legante;

f. un agente di scorrevolezza; e

g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce a una composizione farmaceutica che è definita nelle

rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

- a. una dispersione solida comprendente circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

- a. una dispersione solida comprendente circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce a una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

- a. una dispersione solida comprendente circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo e

HPMCAS;

- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la presente invenzione fornisce a una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una compressa comprendente:

- a. una dispersione solida comprendente circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo e HPMCAS;
- b. un riempitivo;
- c. un disintegrante;
- d. un tensioattivo;
- e. un legante;
- f. un agente di scorrevolezza; e
- g. un lubrificante.

In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale una volta al giorno. In altre realizzazioni, la composizione farmaceutica usata nell'invenzione può essere somministrata per via orale due volte al giorno.

Un altro aspetto della presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 25 mg di Composto 1

sostanzialmente amorfo o amorfo. In alcune realizzazioni, la compressa viene somministrata per via orale al paziente una volta al giorno. In un altro metodo, l'uso comprende il somministrare per via orale ad un paziente due volte al giorno almeno una compressa che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida contiene almeno circa 25 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. Certe compresse utili in questo metodo comprendono una dispersione solida contenente almeno circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. In un altro metodo, la somministrazione include il somministrare per via orale ad un paziente due volte al giorno almeno una compressa che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida contiene almeno circa 50 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. Certe compresse utili in questo metodo comprendono una dispersione solida contenente almeno circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. In un altro metodo, la somministrazione include il somministrare per via orale ad un paziente due volte al giorno almeno una compressa che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida contiene almeno circa 75 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo, Un altro aspetto della presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende almeno circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. In alcune realizzazioni, la compressa viene somministrata per via orale al paziente una volta al giorno. In un altro metodo, la somministrazione comprende il somministrare per via orale ad un paziente due volte al giorno almeno una compressa che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida contiene almeno circa 100 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. Altre compresse utili in questo metodo comprendono una dispersione solida contenente almeno circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. In un altro metodo, la somministrazione include il somministrare per via orale ad un paziente due volte al giorno almeno una compressa che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida contiene almeno circa 150 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. In un altro metodo, la somministrazione include il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa che è definita nelle

rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida contiene almeno circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. In un altro metodo, la somministrazione include il somministrare per via orale ad un paziente una volta al giorno almeno una compressa che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida contiene almeno circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo. In un altro metodo, la somministrazione include il somministrare per via orale ad un paziente due volte al giorno almeno una compressa che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida contiene almeno circa 250 mg di Composto 1 sostanzialmente amorfo o amorfo.

In una realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa inclusa una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende almeno 15 mg (ad es., almeno 25 mg, almeno 35 mg, almeno 40 mg, o almeno 45 mg) di Composto 1 sostanzialmente amorfo.

In una realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa comprendente una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende da circa 30 mg a circa 300 mg (ad es., da circa 40 mg a circa 280 mg o da circa 45 mg a circa 260 mg, o da circa 50 mg a circa 200 mg) di Composto 1 sostanzialmente amorfo. Oppure, il metodo di somministrazione di una composizione farmaceutica include il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa comprendente una composizione farmaceutica contenente una dispersione solida di Composto 1 amorfo, un riempitivo, un legante, un agente di scorrevolezza, un disintegrante, un tensioattivo, e un lubrificante, in cui la dispersione solida comprende da circa 30 mg a circa 300 mg (ad es., da circa 40 mg a circa 280 mg o da circa 45 mg a circa 260 mg, o da circa 50 mg a circa 200 mg) di Composto 1 amorfo.

In un'altra realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad

un paziente una volta al giorno almeno una compressa comprendente una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende almeno 15 mg (ad es., almeno 25 mg, almeno 35 mg, almeno 40 mg, almeno 45 mg, almeno 75 mg, almeno circa 100 mg, almeno circa 150 mg, o almeno 250 mg,) di Composto 1 sostanzialmente amorfo o Composto 1 amorfo. Per esempio, l'uso comprende inoltre il somministrare la composizione farmaceutica per via orale ad un paziente una volta al giorno una compressa comprendente una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende almeno 75 mg (ad es., almeno 100 mg, almeno 125 mg, almeno 140 mg, almeno 150 mg, o almeno 250 mg) di Composto 1 sostanzialmente amorfo o Composto 1 amorfo. In un altro esempio, l'uso comprende inoltre il somministrare la composizione farmaceutica per via orale ad un paziente una volta al giorno una pluralità di compresse (ad es., due compresse, tre compresse, quattro o cinque compresse), in cui ogni compressa comprende una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende almeno 15 mg (ad es., almeno 25 mg, almeno 35 mg, almeno 40 mg, almeno 45 mg, almeno 75 mg, almeno circa 150 mg, o almeno 250 mg,) di Composto 1 sostanzialmente amorfo o Composto 1 amorfo.

In un'altra realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, per l'uso come definito nelle rivendicazioni allegate, in cui l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente due volte al giorno almeno una compressa comprendente una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende almeno 15 mg (ad es., almeno 25 mg, almeno 35 mg, almeno 40 mg, almeno 45 mg, almeno 50 mg, almeno 75 mg, almeno circa 150 mg, o almeno 250 mg,) di Composto 1 sostanzialmente amorfo o Composto 1 amorfo. Per esempio, l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente due volte al giorno una compressa comprendente una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende almeno 75 mg (ad es., almeno 100 mg, almeno 125 mg, almeno 140 mg, almeno 150 mg, o almeno 250 mg) di Composto 1 sostanzialmente amorfo o Composto 1 amorfo. In un altro esempio, l'uso comprende inoltre il somministrare per via orale ad un paziente due volte al giorno una pluralità di compresse (ad es., due compresse,

tre compresse, quattro o cinque compresse), in cui ogni compressa comprende una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende almeno 15 mg (ad es., almeno 25 mg, almeno 35 mg, almeno 40 mg, almeno 45 mg, almeno 50 mg, almeno 75 mg, almeno circa 150 mg, o almeno 250 mg,) di Composto 1 sostanzialmente amorfo o Composto 1 amorfo.

Si noti che gli usi della presente invenzione possono opzionalmente includere la somministrazione orale di una bevanda (acqua, latte o simili), cibo e/o composizioni farmaceutiche aggiuntive compresi API aggiuntivi. Quando l'uso include il somministrare per via orale una bevanda (acqua, latte o simili), cibo (incluso un pasto CF o uno spuntino ad alto contenuto calorico standard ad alto contenuto di grassi) e/o composizioni farmaceutiche aggiuntive compresi API aggiuntivi, la somministrazione orale della bevanda, cibo, e/o API aggiuntivo possono verificarsi contemporaneamente alla somministrazione orale della compressa, prima della somministrazione orale della compressa e/o dopo la somministrazione della compressa. Nell'invenzione, la composizione farmaceutica definita nella rivendicazione 1 per l'uso come nella rivendicazione 1 è somministrata in concomitanza con, prima o dopo una o più di altre terapie desiderate. Ad esempio, in un esempio, l'uso include il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa comprendente una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate e un secondo API. In un altro esempio, l'uso comprende il somministrare per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno almeno una compressa comprendente una composizione farmaceutica che è definita nelle rivendicazioni allegate, in cui la dispersione solida comprende almeno 15 mg (ad esempio, almeno 25 mg, almeno 35 mg, almeno 45 mg o almeno 50 mg) di composto 1 sostanzialmente amorfo o composto 1 amorfo e somministrando per via orale ad un paziente almeno una volta al giorno una seconda composizione farmaceutica comprendente un secondo API. In ancora altri esempi, l'uso include somministrare per via orale ad un paziente ogni 12 ore almeno una compressa comprendente una composizione farmaceutica come descritta nelle rivendicazioni allegate, in cui la compressa viene somministrata circa 30 minuti dopo aver consumato un pasto o spuntino CF ad alto contenuto calorico ricco di grassi.

Le composizioni accettabili farmaceuticamente della presente invenzione sono impiegate in terapie combinate,

cioè le composizioni accettabili farmaceuticamente definite nella rivendicazione 1 sono somministrate in concomitanza con, prima o dopo di, una o più di altre terapie desiderate. La particolare combinazione di terapie (terapeutici o procedure) da impiegare in un regime di combinazione terrà conto della compatibilità delle terapie e/o delle procedure desiderate e dell'effetto terapeutico desiderato da raggiungere. Si comprenderà anche che le terapie impiegate possono ottenere un effetto desiderato per lo stesso disturbo (per esempio, un composto dell'invenzione può essere somministrato in concomitanza con un altro agente usato per trattare lo stesso disturbo), oppure possono ottenere effetti diversi (ad esempio, regolazione di eventuali effetti avversi). Come qui usati, agenti terapeutici aggiuntivi che sono normalmente somministrati per trattare o prevenire una particolare malattia, o condizione, sono noti come "appropriati per la malattia, o condizione, da trattare".

In una realizzazione, l'agente addizionale è scelto tra un agente mucolitico, un broncodilatatore, un antibiotico, un agente anti-infettivo, un agente anti-infiammatorio, un modulatore di CFTR diverso dal Composto 1 della presente invenzione, o un agente nutrizionale.

In una realizzazione, l'agente addizionale è un antibiotico. Antibiotici illustrativi utili nella presente includono tobramicina, inclusa tobramicina in polvere per inalazione (TIP), azitromicina, aztreonam, compresa la forma in aerosol di aztreonam, amikacina, comprese le sue formulazioni liposomiali, ciprofloxacina, incluse le sue formulazioni adatte per la somministrazione per inalazione, levofloxacina, incluse le sue formulazioni in aerosol, e combinazioni di due antibiotici, ad esempio, fosfomicina e tobramicina.

In un'altra realizzazione, l'agente aggiuntivo è un mucolitico. Mucolitici illustrativi utili nella presente includono Pulmozyme®.

In un'altra realizzazione, l'agente aggiuntivo è un broncodilatatore. Broncodilatatori illustrativi includono salbutamolo, metaprotenerolo solfato, pirbuterolo acetato, salmeterolo, o tetrabulina solfato.

In un'altra realizzazione, l'agente addizionale è efficace nel ripristinare il liquido superficiale delle vie respiratorie polmonari. Tali agenti migliorano la circolazione di sali dentro e fuori le cellule, consentendo al muco nelle vie respiratorie del polmone di essere più idratato e, quindi, eliminato più facilmente. Esempi di tali agenti includono soluzione salina ipertonica, denufosol tetrasodio ([[(3S, 5R)-5-(4-ammino-2-ossopirimidin-1-

il)-3-idrossiosolan-2-il]metossi-idrossifosforil][[(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-diossopirimidin-1-il)-3,4-diidrossiosolan-2-il]metossi-idrossifosforil]ossi-idrossifosforil] idrogeno fosfato), o bronchitolo (formulazione inalata di mannitolo).

In un'altra realizzazione, l'agente addizionale è un agente anti-infiammatorio, cioè, un agente che può ridurre l'infiammazione nei polmoni. Esempi di tali agenti utili nella presente includono ibuprofene, acido docosaesanoico (DHA), sildenafil, glutazione inalato, pioglitazone, idrossiclorochina, o simvastatina.

In un'altra realizzazione, l'agente addizionale è un modulatore di CFTR diverso da composto 1, cioè, un agente che ha l'effetto di modulare l'attività di CFTR. Esempi di tali agenti includono ataluren ("PTC124®"; acido 3-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-ossadiazol-3-il]benzoico), sinapultide, lancovutide, depelestat (un inibitore di elastasi di neutrofili ricombinante umano), cobiprostone (acido 7-{(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilpentil]-2-idrossi-6-ossoottaidrociclopenta[b]piran-5-il}eptanoico), o acido (3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbrossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico. In un'altra realizzazione, l'agente addizionale è acido (3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il) ciclopropancarbrossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico.

In un'altra realizzazione, l'agente addizionale è un agente nutrizionale. Esempi di tali agenti includono pancrelipasi (sostituto dell'enzima pancreatico), inclusi Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase®, o Creon®, Liprotomase® (precedentemente Trizyte®), Aquadeks®, o glutazione per inalazione. In una realizzazione, l'agente nutrizionale aggiuntivo è pancrelipasi.

VI. ESEMPI

Affinché l'invenzione qui descritta possa essere compresa più completamente, sono riportati i seguenti esempi.

A. Produzione di compresse

Intermedio A - Esempio comparativo

Un sistema solvente di metiletilchetone (MEK) e acqua DI, formulato secondo il rapporto 90% in peso MEK/10% in peso acqua deionizzata DI, è stato aggiunto ad un reattore dotato di un agitatore magnetico e circuito termico. In questo sistema solvente, polimero di ipromellosa acetato succinato (HPMCAS) grado HG, disponibile in commercio da Biddle Sawyer Corporation a New York, New York o Shin-Etsu Chemical Co. in

Tokyo, Giappone), sodio lauril solfato (SLS) e N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossammide sono stati aggiunti secondo il rapporto 49,5% in peso di ipromellosa acetato succinato/0,5% in peso di sodio lauril solfato (SLS)/50% in peso N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolina-3-carbossammide. La miscela risultante conteneva 20% in peso di solidi disciolti. Le quantità effettive di ingredienti e quantità di solventi usati per generare questa miscela sono indicate nella Tabella A1, di seguito:

Tabella A1: Ingredienti di dispersione a spray solida per intermedio A

	Unità	Lotto
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide	Kg	9,00
HPMCAS	Kg	8,91
SLS	Kg	0,09
Solidi totali	Kg	18,00
MEK	Kg	64,80
Acqua	Kg	7,20
Solventi totali	Kg	72,00
Peso totale di soluzione da spruzzo	Kg	90,00

La miscela è stata mescolata a temperatura ambiente fino a quando era sostanzialmente omogenea e tutti i componenti erano sostanzialmente disciolti.

Un essiccatore per nebulizzazione, Niro Mobile Minor Spray Dryer con camera estesa, dotato di un atomizzatore a due fluidi da 1,3 mm situato approssimativamente a 5 cm dalla sommità del recipiente di essiccazione per nebulizzazione è stato usato secondo i parametri di essiccazione per nebulizzazione in Tabella A2.

Tabella A2: Parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione usati per generare Intermedio A.

Parametro	Valore
Portata di atomizzazione	10,5 kg/hr

Portata di alimentazione	7 kg/hr
Temperatura d'ingresso	105 °C
Temperatura d'uscita	40 °C ± 5 °C
Temperatura dell'essiccatore sotto vuoto	55 °C
Tempo di essiccazione sotto vuoto	24 ore

Un ciclone inerziale separava il prodotto dal gas di processo e vapori di solventi, e un sacco di filtrazione raccoglieva le particelle fini non separate dal ciclone. Il prodotto risultante è stato trasferito ad un essiccatore a vasca sotto vuoto per essiccare per ridurre i solventi residui ad un livello di meno di circa 5000 ppm e per generare Intermedio secco A.

Intermedio B - esempio comparativo

Un sistema solvente di MEK, acqua deionizzata, e acetone, formulato secondo il rapporto 65% in peso MEK/9% in peso di acqua deionizzata/26% in peso acetone, è stato riscaldato ad una temperatura di 20 - 30 °C in un reattore equipaggiato con un agitatore magnetico e circuito termico. In questo sistema solvente, un copolimero di vinilpirrolidone e vinilacetato-polivinilpirrolidone (PVP/VA-64 disponibile in commercio da Shanghai Lite Chemical Technology Co., Ltd. Shanghai, Cina), SLS, e N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide sono stati aggiunti secondo il rapporto 19,5% in peso PV/PVA-64/0,5% in peso sodio lauril solfato/80% in peso N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide. La risultante miscela conteneva 11,5% in peso di solidi. Le quantità effettive di ingredienti e solventi usati per generare questa miscela sono elencate in Tabella B1, sotto:

Tabella B1: Ingredienti di dispersione per nebulizzazione solida per Intermedio B

	Unità	Lotto 1
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide	Kg	24,00
PVP/VA-64	Kg	5,850
SLS	Kg	0,1500

Solidi totali	Kg	30,00
MEK	Kg	150,1
Acqua	Kg	20,78
Acetone	Kg	60,03
Solventi totali	Kg	230,9
Peso totale di soluzione da nebulizzare	Kg	260,9

La miscela è stata mantenuta ad una temperatura di 20 - 30 °C e mescolata fino a quando era sostanzialmente omogenea e tutti i componenti erano sostanzialmente disciolti.

Un essiccatore per nebulizzazione, Niro Production Minor Spray Dryer, dotato di ugelli di pressione (Spray Systems Maximum Passage serie SK-MFP avente dimensione degli orifici 72), è stato usato in modalità di essiccazione per nebulizzazione normale, seguendo i parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione elencati in Tabella B2, di seguito. L'ugello di nebulizzazione era situato approssimativamente a 5 cm dalla sommità del recipiente di essiccazione per nebulizzazione.

Tabella B2: Parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione usati per generare Intermedio B.

Parametro	Valore
Pressione di alimentazione	30 - 100 bar
Portata di alimentazione	15 - 25 Kg/hr
Temperatura d'ingresso	85 - 125 °C
Temperatura d'uscita	45 - 75 °C
Temperatura dell'essiccatore sotto vuoto	55 °C ± 5 °C
Tempo di essiccazione sotto vuoto	24 ore

Un ciclone ad alta efficienza separava il prodotto umido dal gas di nebulizzazione e vapori di solventi. Il prodotto umido è stato trasferito ad un essiccatore a vasca sotto vuoto per essiccare per ridurre i solventi residui ad un livello di meno di circa 5000 ppm e per generare Intermedio secco B.

Intermedio C:

Un sistema solvente di MEK e acqua deionizzata, formulato secondo il rapporto 90% in peso MEK/10% in peso di acqua deionizzata, è stato riscaldato ad una temperatura di 20 - 30 °C in un reattore, equipaggiato con un agitatore magnetico e circuito termico. In questo sistema solvente, polimero di ipromellosa acetato succinato (HPMCAS) (grado HG), SLS, e N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide sono stati aggiunti secondo il rapporto 19,5% in peso ipromellosa acetato succinato/0,5% in peso SLS/80% in peso N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide. La risultante miscela conteneva 12,5% in peso di solidi. Le quantità effettive di ingredienti e solventi usati per generare questa miscela sono elencate in Tabella C1, di seguito:

Tabella C1: Ingredienti di dispersione per nebulizzazione solida per Intermedio C.

	Unità	Lotto
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide	Kg	24,00
HPMCAS	Kg	5,850
SLS	Kg	0,1500
Solidi totali	Kg	30,00
MEK	Kg	189,0
Acqua	Kg	21,00
Solventi totali	Kg	210,0
Peso totale di soluzione da nebulizzare	Kg	240,0

La miscela è stata mantenuta ad una temperatura di 20 - 30 °C e mescolata fino a quando era sostanzialmente omogenea e tutti i componenti erano sostanzialmente disciolti.

Un essiccatore per nebulizzazione, Niro Production Minor Spray Dryer, dotato di ugelli di pressione (Spray Systems Maximum Passage serie SK-MFP avente dimensione degli orifizi 72), è stato usato in modalità di essiccazione per nebulizzazione normale, seguendo i parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione elencati in Tabella C2, di seguito. L'ugello di nebulizzazione era situato approssimativamente 5

cm dalla sommità del recipiente di essiccazione per nebulizzazione,

Tabella C2: Parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione usati per generare Intermedio C.

Parametro	Valore bersaglio
Pressione di alimentazione	30 - 100 bar
Portata di alimentazione	15 - 25 Kg/hr
Temperatura d'ingresso	85 - 125 °C
Temperatura d'uscita	45 - 75 °C
Temperatura dell'essiccatore sotto vuoto	55 °C (+/-5 °C)
Tempo di essiccazione sotto vuoto	24 ore

Un ciclone ad alta efficienza separava il prodotto umido dal gas di nebulizzazione e vapori di solventi. Il prodotto umido è stato trasferito ad un essiccatore a vasca sotto vuoto per essiccare per ridurre i solventi residui ad un livello di meno di circa 5000 ppm e per generare Intermedio secco C.

Intermedio D:

Un sistema solvente di MEK e Acqua deionizzata, formulato secondo il rapporto 90% in peso MEK/10% in peso di acqua deionizzata, è stato riscaldato ad una temperatura di 20 - 30 °C in un reattore, equipaggiato con un agitatore magnetico e circuito termico. In questo sistema solvente, polimero di ipromellosa acetato succinato (HPMCAS)(grado HG), SLS, e N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide sono stati aggiunti secondo il rapporto 19,5% in peso ipromellosa acetato succinato/0,5% in peso SLS/80% in peso N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide. La risultante miscela conteneva 12,5% in peso di solidi. Le quantità effettive di ingredienti e solventi usati per generare questa miscela sono elencate in Tabella D1, di seguito:

Tabella D1: Ingredienti di dispersione per nebulizzazione solida per Intermedio D.

	Unità	Lotto
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide	Kg	1,60
HPMCAS	Kg	0,390

SLS	Kg	0,010
Solidi totali	Kg	2,00
MEK	Kg	12,6
Acqua	Kg	1,40
Solventi totali	Kg	14,0
Peso totale di soluzione da nebulizzare	Kg	16,0

La miscela è stata mantenuta ad una temperatura di 20 - 30 °C e mescolata fino a quando era sostanzialmente omogenea e tutti i componenti erano sostanzialmente disciolti.

Un essiccatore per nebulizzazione, Niro Mobil Minor Spray Dryer equipaggiato con un ugello a due fluidi da 1,0 mm, è stato usato in modalità di essiccazione per nebulizzazione normale, seguendo i parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione elencati in Tabella D2, seguente.

Tabella D2: Parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione usati per generare Intermedio D.

Parametro	Valore
Rapporto di atomizzazione	1,5
Portata di alimentazione	4,5 - 5,0 Kg/hr
Temperatura d'uscita	60°C
Temperatura dell'essiccatore sotto vuoto	55 °C (+/-5 °C)
Tempo di essiccazione sotto vuoto	192 ore

Un ciclone ad alta efficienza separava il prodotto umido dal gas di nebulizzazione e vapori di solventi. Il prodotto umido conteneva 6,3% di MEK e 0,7% di acqua e aveva una dimensione particellare media di 7µm e una densità apparente di 0,23g/cc. Il prodotto umido è stato trasferito ad un essiccatore a vasca sotto vuoto per essiccare per ridurre i solventi residui ad un livello di meno di circa 5000 ppm e per generare Intermedio secco D. L'intermedio secco D conteneva <0,5% di MEK e 0,3% di acqua.

Intermedio E:

Un sistema solvente di MEK e acqua deionizzata, formulato secondo il rapporto 90% in peso MEK/10% in peso

di acqua deionizzata, è stato riscaldato ad una temperatura di 20 - 30 °C in un reattore, equipaggiato con un agitatore magnetico e circuito termico. In questo sistema solvente, polimero di ipromellosa acetato succinato (HPMCAS)(grado HG), SLS, e N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide sono stati aggiunti secondo il rapporto 19,5% in peso ipromellosa acetato succinato/0,5% in peso SLS/80% in peso N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide. La risultante miscela conteneva 10,5% in peso di solidi. Le quantità effettive di ingredienti e solventi usati per generare questa miscela sono elencate in Tabella E1, di seguito:

Tabella E1: Ingredienti di dispersione per nebulizzazione solida per Intermedio E.

	Unità	Lotto
N-[2,4-Bis(1, 1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide	Kg	43,93
HPMCAS	Kg	10,72
SLS	Kg	0,2750
Solidi totali	Kg	54,93
MEK	Kg	421,8
Acqua	Kg	46,90
Solventi totali	Kg	468,7
Peso totale di soluzione da nebulizzare	Kg	523,6

La temperatura della miscela è stata regolata in un intervallo di 30 - 45 °C e mescolata fino a quando era sostanzialmente omogenea e tutti i componenti erano sostanzialmente disciolti.

Un essiccatore per nebulizzazione, Niro PSD4 Commercial Spray Dryer, dotato di ugelli di pressione (Spray Systems Maximum Passage serie SK-MFP avente dimensione dell'orifizio/anima 54/21, 53/21 o 52/21) equipaggiato con cappuccio "anti-bearding", è stato usato in modalità di essiccazione per nebulizzazione normale, seguendo i parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione elencati in Tabella E2, seguente.

Tabella E2: Parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione usati per generare Intermedio E.

Parametro	Valore
Pressione di alimentazione	20 - 40 bar
Portata di alimentazione	90 - 160 Kg/hr
Temperatura d'ingresso	75 - 125 °C
Temperatura d'uscita	35 - 55 °C
Temperatura dell'essiccatore sotto vuoto	80 °C (+/-5 °C)
Tempo di essiccazione sotto vuoto	156 ore

Un ciclone ad alta efficienza separava il prodotto umido dal gas di nebulizzazione e vapori di solventi. Il prodotto umido conteneva 8,8 - 12,5% in peso. MEK/Acqua una dimensione particellare media di 16 - 24µm e una densità apparente di 0,28 - 0,36g/cc. Il prodotto umido è stato trasferito ad un essiccatore da vuoto a doppio cono in acciaio inossidabile da 350L per essiccare per ridurre i solventi residui ad un livello di meno di circa 5000 ppm e per generare Intermedio secco E. L'intermedio secco E conteneva <0,3% di MEK e 0,8% di acqua.

Intermedio F:

Un sistema solvente di MEK e Acqua deionizzata, formulato secondo il rapporto 90% in peso MEK/10% in peso di acqua deionizzata, è stato riscaldato ad una temperatura di 20 - 30 °C in un reattore, equipaggiato con un agitatore magnetico e circuito termico. In questo sistema solvente, polimero di ipromellosa acetato succinato (HPMCAS)(grado HG), SLS, e N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide sono stati aggiunti secondo il rapporto 19,5% in peso ipromellosa acetato succinato/0,5% in peso SLS/80% in peso N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide. La risultante miscela conteneva 10,5% in peso di solidi. Le quantità effettive di ingredienti e solventi usati per generare questa miscela sono elencate in Tabella F1, di seguito:

Tabella F1: Ingredienti di dispersione per nebulizzazione solida per Intermedio F.

	Unità	Lotto

N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide	Kg	70,0
HPMCAS	Kg	17,1
SLS	Kg	0,438
Solidi totali	Kg	87,5
MEK	Kg	671
Acqua	Kg	74,6
Solventi totali	Kg	746
Peso totale di soluzione da nebulizzare	Kg	833

La temperatura della miscela è stata regolata in un intervallo di 20 - 45 °C e mescolata fino a quando era sostanzialmente omogenea e tutti i componenti erano sostanzialmente disciolti.

Un essiccatore per nebulizzazione, Niro PSD4 Commercial Spray Dryer, equipaggiato con ugello a pressione (Spray Systems Maximum Passage serie SK-MFP avente dimensione dell'orifizio/anima 54/21) equipaggiato con cappuccio "anti-bearding", è stato usato in modalità di essiccazione per nebulizzazione normale, seguendo i parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione elencati in Tabella F2, seguente.

Tabella F2: Parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione usati per generare Intermedio F.

Parametro	Valore
Pressione di alimentazione	20 bar
Portata di alimentazione	92 - 100 Kg/hr
Temperatura d'ingresso	93 - 99 °C
Temperatura d'uscita	53 - 57 °C
Temperatura dell'essiccatore sotto vuoto	80 °C per 2 ore poi 110 °C (+/-5 °C)
Tempo di essiccazione sotto vuoto	20 - 24 ore

Un ciclone ad alta efficienza separava il prodotto umido dal gas di nebulizzazione e vapori di solventi. Il prodotto umido conteneva 8,5 - 9,7% di MEK e 0,56 - 0,83% di acqua e aveva una dimensione particellare

media di 17 - 19µm e una densità apparente di 0,27 - 0,33g/cc. Il prodotto umido è stato trasferito ad un essiccatore sotto vuoto a doppio cono in acciaio inossidabile da 4000L per essiccare per ridurre i solventi residui ad un livello di meno di circa 5000 ppm e per generare Intermedio secco F. L'intermedio secco F conteneva <0,03% di MEK e 0,3% di acqua.

Intermedio G:

Un sistema solvente di MEK e Acqua deionizzata, formulato secondo il rapporto 90% in peso MEK/10% in peso di acqua deionizzata, è stato riscaldato ad una temperatura di 20 - 30 °C in un reattore, equipaggiato con un agitatore magnetico e circuito termico. In questo sistema solvente, polimero di ipromellosa acetato succinato (HPMCAS)(grado HG), SLS, e N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide sono stati aggiunti secondo il rapporto 19,5% in peso di ipromellosa acetato succinato/0,5% in peso SLS/80% in peso di N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide. La risultante miscela conteneva 10,5% in peso di solidi. Le quantità effettive di ingredienti e solventi usati per generare questa miscela sono elencate in Tabella G1, di seguito:

Tabella G1: Ingredienti di dispersione per nebulizzazione solida per Intermedio G.

	Unità	Lotto
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide	Kg	24,0
HPMCAS	Kg	5,85
SLS	Kg	0,15
Solidi totali	Kg	30,0
MEK	Kg	230,1
Acqua	Kg	25,6
Solventi totali	Kg	255,7
Peso totale di soluzione da nebulizzare	Kg	285,7

La temperatura della miscela è stata regolata in un intervallo di 20 - 45 °C e mescolata fino a quando era sostanzialmente omogenea e tutti i componenti erano sostanzialmente disciolti.

Un essiccatore per nebulizzazione, Niro Production Minor Spray Dryer, equipaggiato con ugello a pressione (Spray Systems Maximum Passage serie SK-MFP avente dimensione degli orifici 72) è stato usato in modalità di essiccazione per nebulizzazione normale, seguendo i parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione elencati in Tabella G2, seguente.

Tabella G2: Parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione usati per generare Intermedio G.

Parametro	Valore
Pressione di alimentazione	33 bar
Portata di alimentazione	18 - 24 Kg/hr
Temperatura d'ingresso	82 - 84 °C
Temperatura d'uscita	44 - 46 °C
Temperatura dell'essiccatore sotto vuoto	80 °C per 2 ore poi 110 °C (+/-5 °C)
Tempo di essiccazione sotto vuoto	48 ore

Un ciclone ad alta efficienza separava il prodotto umido dal gas di nebulizzazione e vapori di solventi. Il prodotto umido conteneva 10,8% di MEK e 0,7% di acqua e aveva una dimensione particellare media di 19µm e una densità apparente di 0,32g/cc. Il prodotto umido è stato trasferito ad un essiccatore sotto vuoto a doppio cono in acciaio inossidabile da 4000L per essiccare per ridurre i solventi residui ad un livello di meno di circa 5000 ppm e per generare intermedio secco. L'intermedio secco G conteneva <0,05% di MEK e 0,7% di acqua.

Intermedio H:

Un sistema solvente di MEK e Acqua deionizzata, formulato secondo il rapporto 90% in peso MEK/10% in peso di acqua deionizzata, è stato riscaldato ad una temperatura di 20 - 30 °C in un reattore, equipaggiato con un agitatore magnetico e circuito termico. In questo sistema solvente, polimero di ipromellosa acetato succinato (HPMCAS)(grado HG), SLS, e N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide sono stati aggiunti secondo il rapporto 19,5% in peso ipromellosa acetato succinato/0,5% in peso

SLS/80% in peso N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide. Le quantità effettive di ingredienti e solventi usati per generare questa miscela sono elencate in Tabella HI, di seguito:

Tabella H1: Ingredienti di dispersione per nebulizzazione solida per Intermedio H.

	Unità	Lotto
N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide	Kg	56,0
HPMCAS	Kg	13,65
SLS	Kg	0,35
Solidi totali	Kg	70,0
MEK	Kg	509,73
Acqua	Kg	56,64
Solventi totali	Kg	566,40
Peso totale di soluzione da nebulizzare	Kg	636,40

La temperatura della miscela è stata regolata in un intervallo di 20 - 30 °C e mescolata fino a quando era sostanzialmente omogenea e tutti i componenti erano sostanzialmente disciolti.

Un essiccatore per nebulizzazione, Niro Production Minor Spray Dryer, equipaggiato con ugello a pressione (Spray Systems Maximum Passage serie SK-MFP avente dimensione degli orifici # 52 o # 54, ad es., circa 1,39-1,62 mm) è stato usato in modalità di essiccazione per nebulizzazione normale, seguendo i parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione elencati in Tabella H2, seguente.

Tabella H2: Parametri del procedimento di essiccazione per nebulizzazione usati per generare Intermedio H.

Parametro	Valore
Pressione di alimentazione	20-50 bar
Portata di alimentazione	18 - 24 Kg/hr
Temperatura d'ingresso	-7 fino a 7 °C

Temperatura d'uscita	30 - 70 °C
----------------------	------------

Un ciclone ad alta efficienza separava il prodotto umido dal gas di nebulizzazione e vapori di solventi. Il prodotto umido conteneva approssimativamente 10,8% di MEK e 0,7% di acqua e aveva una dimensione particellare media di circa 19 μ m e una densità apparente di circa 0,33g/cc.

Un ciclone inerziale viene usato per separare l'intermedio seccato per nebulizzazione dal gas di processo e vapori di solventi. La dimensione particellare viene monitorata in linea. L'intermedio seccato per nebulizzazione viene raccolto in un contenitore di intermedio sfuso. Il gas di processo e vapori di solventi vengono fatti passare attraverso un sacco di filtrazione per raccogliere le particelle fini non separate dal ciclone. Il gas risultante viene condensato per rimuovere i vapori di processo e riciclato nel riscaldatore e essiccatore per nebulizzazione. L'intermedio seccato per nebulizzazione verrà conservato a meno di 30°C, se essiccazione secondaria avverrà in meno di 24 ore o tra 2-8°C, se l'essiccazione secondaria avverrà in più di 24 ore.

L'essiccazione secondaria avviene caricando un essiccatore biconico da 4000-L avente una temperatura della camicia tra circa 20-30°C con l'intermedio essiccato per nebulizzazione. La pressione del vuoto, la temperatura della camicia e lo spurgo dell'azoto sono impostati tra circa -0,8 psig e circa -1,0 psig, tra circa 80 - 120°C e tra circa 0,5-8,0 m³/h, rispettivamente. L'agitazione è fissata a 1 gpm. Campioni sfusi dell'intermedio essiccato per nebulizzazione vengono provati per MEK (GC), ogni 4 ore fino ad essiccazione. Il tasso di essiccazione di MEK è monitorato in linea da GC-MS, calibrato per concentrazione di MEK. Al raggiungimento di un *plateau* nell'essiccazione del MEK residuo, il riscaldamento nell'essiccatore biconico viene interrotto mentre si continua la rotazione fino a quando l'intermedio essiccato per nebulizzazione raggiunge una temperatura inferiore o uguale a 50°C.

Sebbene gli Intermedi da A a H siano descritti sopra come formati, in parte, mescolando gli ingredienti di dispersione solida per nebulizzazione con applicazione di calore per formare una miscela omogenea, gli ingredienti di dispersione solida per nebulizzazione possono anche essere miscelati senza applicazione di calore per formare una miscela degli ingredienti di dispersione solida per nebulizzazione.

Esempio 1: Compresa illustrativa 1 (Formulata per avere 25 mg di Composto 1) - esempio comparativo

Un lotto di compresse da 3/8" a nucleo tondo è stato formulato per avere approssimativamente 25 mg di Composto 1 per compressa usando le quantità di ingredienti elencate in Tabella 1, seguente.

Tabella 1: Ingredienti per Compressa illustrativa 1.

Formulazione compressa	Dose percentuale %P/P	Dose (mg)	Lotto (g)
Intermedio A	15,29%	51,23	512,5
Cellulosa microcristallina	35,00%	117,25	1172
Lattosio	43,85%	146,00	1460
Sodio croscarmellosa	5,000%	16,75	167,5
SLS	0,500%	1,675	16,75
Biossido di silicio colloidale	0,125%	0,4188	4,188
Stearato di magnesio	0,50%	1,675	16,75
Totale	100%	335	3350

Intermedio A, cellulosa microcristallina (FMC MCC Avicel® PH102, disponibile in commercio da FMC BioPolymer Corporation di Philadelphia, PA), lattosio (Foremost FastFlo® Lattosio #316 disponibile in commercio da Foremost Farms USA di Baraboo, WI), sodio croscarmellosa (FMC Ac-Di-Sol®, disponibile in commercio da FMC BioPolymer Corporation di Philadelphia, PA), SLS, e biossido di silicio colloidale (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide, disponibile in commercio da Cabot Corporation di Alpharetta, GA) sono stati setacciati attraverso un setaccio a maglia 20 per rimuovere grumi.

Ognuno degli ingredienti setacciati è stato aggiunto ad una mescolatrice a V da 16 quarti nel seguente ordine:

- 1) lattosio;
- 2) SLS;
- 3) sodio croscarmellosa;
- 4) biossido di silicio colloidale;
- 5) Intermedio A; e
- 6) cellulosa microcristallina PH101

La miscela è stata mescolata per 25 minuti in una mescolatrice a V a 20-24 gpm. Stearato di magnesio è stato setacciato attraverso un setaccio a maglia 30 per rimuovere grumi, e aggiunto alla miscela, che è stata mescolata per altri 3 minuti.

Una volta completata la miscela finale, la miscela è stata trasferita ad una Pressa per compresse rotativa Piccola B-Tooling, a 10 postazioni (semi-lavorata) per compressione. Compressione della miscela in compresse generava compresse tonde da 3/8" aventi approssimativamente 25 mg di N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossammide.

Esempio 2: Compresa illustrativa 2 (Formulata per avere 50 mg di Composto 1) - esempio comparativo

Un lotto di compresse da 3/8" a nucleo tondo è stato formulato per avere circa 50 mg di Composto 1 per compressa usando le quantità di ingredienti elencate in Tabella 2, seguente.

Tabella 2: Ingredienti per Compresa illustrativa 2.

Formulazione compressa	Dose percentuale %P/P	Dose (mg)	Lotto (g)
Intermedio A	30,60%	102,50	1025,0
Cellulosa microcristallina	25,00%	83,75	837,5
Lattosio	38,28%	128,23	1282,3
Sodio croscarmellosa	5,000%	16,75	167,5
SLS	0,500%	1,675	16,75
Biossido di silicio colloidale	0,125%	0,4188	4,188
Stearato di magnesio	0,50%	1,675	16,75
Totale	100%	335	3350

Intermedio A, cellulosa microcristallina, lattosio, sodio croscarmellosa, SLS, e biossido di silicio colloidale sono stati setacciati attraverso un setaccio a maglia 20 per rimuovere grumi, e ognuno degli ingredienti setacciati è stato aggiunto ad una mescolatrice a V da 16 quarti nel seguente ordine:

- 1) lattosio;
- 2) SLS;

- 3) sodio croscarmellosa;
- 4) biossido di silicio colloidale;
- 5) Intermedio A; e
- 6) cellulosa microcristallina PH101

La miscela è stata mescolata per 25 minuti in una mescolatrice a V a 20-24 gpm. Stearato di magnesio è stato setacciato attraverso un setaccio a maglia 30 per rimuovere grumi, e aggiunto alla miscela, che è stata mescolata per altri 3 minuti.

Una volta completata la miscela finale, la miscela è stata trasferita ad una pressa per compresse rotativa Piccola B-Tooling, a 10 postazioni (semi-lavorata) per compressione. Compressione della miscela in compresse generava compresse tonde da 3/8" aventi approssimativamente 50 mg di N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossamide.

Esempio 3: Compresa illustrativa 3 (Formulata con polimero di PVP/VA per avere 150 mg di Composto 1) - esempio comparativo

Un lotto di compresse a forma di "caplet" è stato formulato per avere circa 150 mg di Composto 1 per compressa usando le quantità di ingredienti elencate in Tabella 3, seguente.

Tabella 3: Ingredienti per Compresa illustrativa 3.

Formulazione compressa	Dose percentuale %P/P	Dose (mg)	Lotto (g)
Intermedio B	40,000%	187,50	240,00
Cellulosa microcristallina	27,063%	126,86	162,38
Lattosio	27,063%	126,86	162,38
Sodio croscarmellosa	3,000%	14,06	18,00
SLS	0,500%	2,34	3,00
Biossido di silicio colloidale	1,000%	4,69	6,00
Colorante	0,375%	1,76	2,25
Stearato di magnesio	1,000%	4,69	6,00

Totale	100%	469	600
--------	------	-----	-----

Una miscela di scorrevolezza di biossido di silicio colloidale (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide) e SLS è stata prodotta mescolando a mano questi due ingredienti, nelle quantità riportate in Tabella 3, e filtrando la miscela risultante attraverso un setaccio a maglia 70. Una miscela colorata di colorante (Colorcon Blue #1 Aluminum Lake #5516) e sodio croscarmellosa (FMC Ac-Di-Sol®) è stata prodotta mescolando a mano questi due ingredienti, nelle quantità riportate in Tabella 3, e filtrando la miscela risultante attraverso un setaccio a maglia 70. La miscela di agenti di scorrimento e la miscela di colori sono state mescolate a mano e aggiunte ad un contenitore di mescolamento da 2 L. Intermedio B è stato aggiunto a questa miscela nel contenitore di mescolamento da 2 L, e i contenuti del contenitore di mescolamento da 2 L sono stati mescolati a mano e filtrati attraverso un setaccio a maglia 30. La risultante miscela è stata mescolata su una mescolatrice Turbula per 20 minuti ad un regime di 22 gpm.

La cellulosa microcristallina (FMC MCC Avicel® PH102) e lattosio (Foremost FastFlo® Lattosio #316) sono stati filtrati ognuno attraverso un setaccio a maglia 30 e aggiunti al contenitore di mescolamento. La risultante miscela è stata mescolata su una mescolatrice Turbula per 20 minuti ad un regime di 22 gpm.

Stearato di magnesio è stato filtrato attraverso un setaccio a maglia 70 e aggiunto alla miscela nel contenitore di mescolamento, e la risultante miscela è stata mescolata per 5 minuti ad un regime di 22 gpm.

La risultante miscela è stata pressata in compresse usando un elemento alimentato per gravità lavorato con serie di utensili per "caplet" di tipo B da 0,64" × 0,32" per produrre una compressa avente una durezza iniziale di circa 8 Kp ± 15%.

Esempio 4: Compresa illustrativa 4 (Formulata con Polimero HPMCAS per avere 150 mg di Composto 1)

Un lotto di compresse a forma di "caplet" è stato formulato per avere circa 150 mg di Composto 1 per compressa usando le quantità di ingredienti elencate in Tabella 4, seguente.

Tabella 4: Ingredienti per Compresa illustrativa 4.

Formulazione compressa	Dose percentuale %P/P	Dose (mg)	Lotto (g)
Intermedio C	34,091%	187,50	204,55

Cellulosa microcristallina	30,017%	165,09	180,10
Lattosio	30,017%	165,09	180,10
Sodio croscarmellosa	3,000%	16,50	18,00
SLS	0,500%	2,75	3,00
Biossido di silicio colloidale	1,000%	5,50	6,00
Colorante	0,375%	2,06	2,25
Stearato di magnesio	1,000%	5,50	6,00
Totale	100%	550	600

Una miscela di scorrevolezza di biossido di silicio colloidale (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide) e SLS è stata prodotta mescolando a mano questi due ingredienti, nelle quantità riportate in Tabella 4, e filtrando la miscela risultante attraverso un setaccio a maglia 70. Una miscela colorata comprendente colorante (Colorcon Blue #1 Aluminum Lake #5516) e sodio croscarmellosa (FMC Ac-Di-Sol®) è stata prodotta mescolando a mano questi due ingredienti, nelle quantità riportate in Tabella 4, e filtrando la miscela risultante attraverso un setaccio a maglia 70. La miscela di agenti di scorrimento e la miscela di colori sono state mescolate a mano e aggiunte ad un contenitore di mescolamento da 2 L. Intermedio C è stato aggiunto a questa miscela nel contenitore di mescolamento da 2 L, e i contenuti contenitore di mescolamento da 2 L sono stati mescolati a mano e filtrati attraverso un setaccio a maglia 30. La risultante miscela è stata mescolata su una mescolatrice Turbula per 20 minuti ad un regime di 22 gpm.

La cellulosa microcristallina (FMC MCC Avicel® PH102) e lattosio (Foremost FastFlo® Lattosio #316) sono stati filtrati ognuno attraverso un setaccio a maglia 30 e aggiunti al contenitore di mescolamento. La risultante miscela è stata mescolata su una mescolatrice Turbula per 20 minuti ad un regime di 22 gpm.

Stearato di magnesio è stato filtrato attraverso un setaccio a maglia 70 e aggiunto alla miscela nel contenitore di mescolamento, e la risultante miscela è stata mescolata per 5 minuti ad un regime di 22 gpm.

La risultante miscela è stata pressata in compresse usando una compressa press lavorato con serie di utensili per "caplet" di tipo B da 0,64" × 0,32" per produrre una compressa avente una durezza iniziale di circa 9,5 Kp ±

15%.

Esempio 5: Compresa illustrativa 5 (Formulata con Polimero HPMCAS per avere 150 mg di Composto 1)

Un lotto di compresse a forma di "caplet" è stato formulato per avere circa 150 mg di Composto 1 per compressa usando le quantità di ingredienti elencate in Tabella 5, seguente.

Tabella 5: Ingredienti per Compresa illustrativa 5.

Formulazione compressa	Dose percentuale %P/P	Dose (mg)	Lotto (g)
Intermedio G	34,564%	190,10	21000,00
Cellulosa microcristallina	29,968%	164,82	18207,62
Lattosio	29,968%	164,82	18207,62
Sodio croscarmellosa	3,000%	16,50	1822,71
SLS	0,500%	2,75	303,78
Biossido di silicio colloidale	1,000%	5,50	607,57
Stearato di magnesio	1,000%	5,50	607,57
Totale	100%	550	607560

Una miscela di biossido di silicio colloidale (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide), SLS, sodio croscarmellosa (FMC Ac-Di-Sol®), e approssimativamente 10% del lattosio (Foremost FastFlo® Lattosio #316) fornita in Tabella 5 è stata prodotta mescolando questi ingredienti in una mescolatrice a V per fornire circa 125 inversioni. Questa miscela, Pre-miscela 1, è stata macinata con mulino a cono attraverso un setaccio a maglia 40, raccolta e conservata per uso successivo.

Approssimativamente 20% del lattosio (Foremost FastFlo® Lattosio #316) riportato in Tabella 5 è stato macinato con mulino a cono attraverso un setaccio a maglia 30, raccolto e conservato per uso successivo come Pre-miscela 2. Intermedio G è stato filtrato attraverso un setaccio a maglia 30, raccolto e conservato per uso successivo come Pre-miscela 3. La cellulosa microcristallina (FMC MCC Avicel® PH102) è stata filtrata attraverso un setaccio a maglia 30, raccolta e conservata per uso successivo come Pre-miscela 4.

Una mescolatrice a V è stata caricata con Pre-miscela 2, il restante 70% del lattosio (Foremost FastFlo®

Lattosio #316) riportato in Tabella 3, Pre-mescola 3, Pre-mescola 1, e Pre-mescola 4, in tale ordine, e mescolata per circa 500 inversioni. La miscela mescolata è stata provata per l'uniformità.

Stearato di magnesio è stato filtrato attraverso un setaccio a maglia 70 e aggiunto alla miscela nel contenitore di mescolamento, e la risultante miscela è stata mescolata per fornire circa 125 inversioni.

La risultante miscela è stata pressata in compresse usando una pressa Killian T100 lavorata con serie di utensili per "caplet" di tipo B da 0,64" × 0,32" per produrre una compressa avente una durezza iniziale di circa 11 Kp ± 20%.

Esempio 6: Compressa illustrativa 6 (Formulata con Polimero HPMCAS per avere 100 mg di Composto 1)

Un lotto di compresse a forma di "caplet" è stato formulato per avere circa 100 mg di Composto 1 per compressa usando le quantità di ingredienti elencate in Tabella 6, seguente.

Tabella 6: Ingredienti per Compressa illustrativa 6.

Formulazione compressa	Dose percentuale %P/P	Dose (mg)	Lotto (g)
Intermedio G	34,564%	126,73	9000,06
Cellulosa microcristallina	29,968%	109,88	7803,32
Lattosio	29,968%	109,88	7803,32
Sodio croscarmellosa	3,000%	11,00	781,17
SLS	0,500%	1,83	130,19
Biossido di silicio colloidale	1,000%	3,67	260,39
Stearato di magnesio	1,000%	3,67	260,39
Totale	100%	367	26040

Una miscela di biossido di silicio colloidale (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide), SLS, sodio croscarmellosa (FMC Ac-Di-Sol®), e approssimativamente 10% del lattosio (Foremost FastFlo® Lattosio #316) riportato in Tabella 6 è stata prodotta mescolando questi ingredienti in una mescolatrice a V per fornire circa 125 inversioni. Questa miscela, Pre-mescola 1, è stata macinata con mulino a cono attraverso un setaccio a maglia 40, raccolta e conservata per uso successivo.

Approssimativamente 20% del lattosio (Foremost FastFlo® Lattosio #316) riportato in Tabella 6 è stato macinato con mulino a cono attraverso un setaccio a maglia 30, raccolto e conservato per uso successivo come Pre-mescola 2. Intermedio G è stato filtrato attraverso un setaccio a maglia 30, raccolto e conservato per uso successivo come Pre-mescola 3. La cellulosa microcristallina (FMC MCC Avicel® PH102) è stata filtrata attraverso un setaccio a maglia 30, raccolta e conservata per uso successivo come Pre-mescola 4.

Una mescolatrice a V è stata caricata con Pre-mescola 2, il restante 70% del lattosio (Foremost FastFlo® Lattosio #316) riportato in Tabella 3, Pre-mescola 3, Pre-mescola 1, e Pre-mescola 4, in tale ordine, e mescolata per circa 500 inversioni. La miscela mescolata è stata provata per l'uniformità.

Stearato di magnesio è stato filtrato attraverso un setaccio a maglia 70 e aggiunto alla miscela nel contenitore di mescolamento, e la risultante miscela è stata mescolata per fornire circa 125 inversioni.

La risultante miscela è stata pressata in compresse usando una pressa Killian T100 lavorata con serie di utensili per "caplet" di tipo B da 0,64" × 0,32" per produrre una compressa avente una durezza iniziale di circa 11 Kp ± 20%.

Esempio 7: Compresse illustrative 7 e 8 (compressa 5 e 6 con Rivestimento a spruzzo)

Un lotto di compresse a forma di "caplet" da Esempio 5 e 6 è stato rivestito a spruzzo con OPADRY® II (Blu, Colorcon) fino ad un aumento di peso di circa 3,0% usando una vasca di rivestimento da 24" configurata con i parametri in Tabella 7 seguita da stampa del logo usando Opacode® WB (nero, Colorcon),

Tabella 7: Parametri di procedimento di rivestimento a spruzzo

Parametri di rivestimento vasca da 24"	Obiettivo
Carico vasca (kg)	15
Temperatura d'ingresso (°C)*	*
Velocità vasca (gpm)	14
Tempo di oscillazione	TBD
# di Ugelli a spruzzo	2
Contenuto di solidi (%p/p)	20

Distanza ugello-letto (pollici)	6
Flusso d'aria in entrata (cfm)	250, 300**
Regime di nebulizzazione (g/min)	70
Temperatura dello scarico (°C)	50
Pressione di atomizzazione (psi)	25
Pressione modello (psi)	25

* Temperatura d'ingresso è monitorata per raggiungere la temperatura di scarico desiderata. La temperatura d'ingresso iniziale dovrebbe essere impostata a circa 75°C per raggiungere la temperatura di scarico desiderata.

** Il flusso d'aria in entrata desiderato era di 250, 300 per Compresa 7 e Compresa 8, rispettivamente.

La sospensione di OPADRY® II è stata preparata misurando una quantità di acqua deionizzata che quando combinata con OPADRY® II produceva un contenuto totale di solidi di 20 %p/p. L'acqua è stata mescolata in un *vortex* seguita da aggiunta di OPADRY® II per un periodo di approssimativamente 5 minuti. Una volta inumidita la polvere di OPADRY® II, il mescolamento è stato proseguito per garantire che tutto il materiale solido fosse ben disperso. La sospensione viene poi caricata in uno strumento di rivestimento a vasca da 24" Thomas usando condizioni di rivestimento descritte in Tabella 7.

Nuclei di compresse vengono posti nella vasca di rivestimento e pre-riscaldati. La temperatura d'ingresso è stata aumentata da temperatura ambiente a circa 55°C e poi aumentata secondo necessità per fornire la temperatura dello scarico in Tabella 7. Il procedimento di rivestimento è stato eseguito con dispersione di rivestimento al 20% p/p OPADRY® II (85 Series Blue) per ottenere un aumento di peso obiettivo di circa 3%. Le compresse rivestite sono state poi lasciate rotolare per circa 2 minuti senza spruzzatura. La temperatura del letto è stata poi lasciata raffreddare a circa 35°C.

Una volta rivestite con OPADRY® II, le compresse vengono poi etichettate usando una stampante per compresse Hartnett Delta caricata con Opacode® WB.

Esempio 8: Compresa illustrativa 9 (Formulata con Polimero HPMCAS per avere 100 mg di Composto 1)

Un lotto di compresse a forma di "caplet" è stato formulato per avere circa 100 mg di Composto 1 per compressa

usando le quantità di ingredienti elencate in Tabella 8, seguente.

Tabella 8: Ingredienti per Compresa illustrativa 9.

Formulazione compressa	Dose percentuale %P/P	Dose (mg)	Lotto (g)
Intermedio F	34,09%	125,1	23,86
Cellulosa microcristallina	30,51%	112,0	21,36
Lattosio	30,40%	111,6	21,28
Sodio croscarmellosa	3,000%	11,01	2,100
SLS	0,500%	1,835	0,3500
Biossido di silicio colloidale	0,500%	1,835	0,3500
Stearato di magnesio	1,000%	3,670	0,7000
Totale	100%	367	70

Il biossido di silicio colloidale (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide) e la cellulosa microcristallina (FMC MCC Avicel® PH102) sono stati fatti passare attraverso un setaccio a maglia 30.

La sodio croscarmellosa (FMC Ac-Di-Sol®), SLS, Intermedio F, e lattosio (Foremost FastFlo® Lattosio #316) sono stati anche passati, individualmente nel precedente ordine, attraverso lo stesso setaccio a maglia 30. Uno spurgo di azoto è stato usato quando si setacciava Intermedio F. I componenti setacciati sono stati caricati in una mescolatrice a V di 10 piedi cubici, che è stata spurgata con azoto, e mescolata per circa 180 (+/- 10) inversioni.

Lo stearato di magnesio è stato filtrato attraverso un setaccio a maglia 40 nel contenitore di mescolamento e mescolato per fornire circa 54 inversioni.

La risultante miscela è stata pressata in compresse usando una pressa 36 Fette 2090 completamente lavorata con serie di utensili da 0,568" x 0,2885" per "caplet" tipo B per produrre una compressa avente una durezza obiettivo iniziale di circa 10 Kp ± 20%.

Esempio 9: Compresa illustrativa 10 (Compresa 9 con rivestimento a spruzzo)

Un lotto di compresse a forma di "caplet" da Esempio 8 è stato rivestito a spruzzo con OPADRY® II (Blue, Colorcon) fino ad un aumento di peso di circa 3,0% usando una vasca di rivestimento da 24" configurata con i

parametri in Tabella 9 seguita da rivestimento con cera e poi stampa usando Opacode® S-1-17823 (Nero a base solvente, Colorcon).

Tabella 9: Parametri di procedimento di rivestimento a spruzzo

Parametri di rivestimento vasca da 24"	Obiettivo
Carico vasca (kg)	14
Temperatura d'ingresso (°C)*	*
Velocità vasca (gpm)	10
Tempo di oscillazione (sec)	
# di Ugelli a spruzzo	2
Contenuto di solidi (%p/p)	20
Distanza ugello-letto (pollici)	6
Flusso d'aria in entrata (cfm)	300
Regime di nebulizzazione (g/min)	35
Temperatura dello scarico (°C)	50
Pressione di atomizzazione (psi)	42

* Temperatura d'ingresso è monitorata per raggiungere la temperatura di scarico desiderata. La temperatura d'ingresso iniziale dovrebbe essere impostata a circa 75°C per ottenere la temperatura di scarico desiderata.

La sospensione di OPADRY® II è stata preparata misurando una quantità di acqua deionizzata che quando combinata con OPADRY® II produceva un contenuto totale di solidi di 20 %p/p. L'acqua è stata mescolata in un *vortex* seguita da aggiunta di OPADRY® II per un periodo di approssimativamente 5 minuti. Una volta inumidita la polvere di OPADRY® II, il mescolamento è stato proseguito per garantire che tutto il materiale solido fosse ben disperso. La sospensione viene poi caricata in uno strumento di rivestimento a vasca da 24" Thomas usando condizioni di rivestimento descritte in Tabella 9.

Comprese non rivestite vengono poste nella vasca di rivestimento e pre-riscaldate. La temperatura di ingresso è stata aumentata da temperatura ambiente a circa 55°C e poi aumentata secondo necessità per fornire la

temperatura dello scarico in Tabella 9. Il procedimento di rivestimento è stato eseguito con dispersione di rivestimento al 20% p/p OPADRY® II (85 Series Blue) per ottenere un aumento di peso obiettivo di circa 3%. Le compresse rivestite sono state poi lasciate rotolare per circa 2 minuti senza spruzzatura. La temperatura del letto è stata poi lasciata raffreddare a circa 35°C.

In seguito a raffreddamento, la polvere di cera Carnauba è stata pesata nella quantità di circa 0,01% p/p del peso di nucleo di compressa di partenza. Con il flusso d'aria spento, la polvere di cera carnauba è stata spruzzata uniformemente sul letto di compressa. Il letto della vasca è stato attivato alla velocità indicata in Tabella 9. Dopo 5 minuti, il flusso d'aria è stato acceso (senza riscaldare) alla impostazione indicata in Tabella 9. Dopo circa un minuto il flusso d'aria e la vasca sono stati spenti.

Una volta rivestite con OPADRY® II, le compresse vengono poi etichettate usando una stampante per compresse Hartnett Delta caricata con Opacode® S-1-17823.

Esempio 10: Compressa illustrativa 11 (Formulata con Polimero HPMCAS per avere 150 mg di Composto 1)

Un lotto di compresse a forma di "caplet" è stato formulato per avere circa 150 mg di Composto 1 per compressa usando le quantità di ingredienti elencate in Tabella 11, seguente.

Tabella 10: Ingredienti per Compressa illustrativa 11.

Formulazione compressa	Dose percentuale %P/P	Dose (mg)	Lotto (g)
Intermedio F	34,09%	187,5	23,86
Cellulosa microcristallina	30,51 %	167,8	21,36
Lattosio	30,40%	167,2	21,28
Sodio croscarmellosa	3,000%	16,50	2,100
SLS	0,500%	2,750	0,3500
Biossido di silicio colloidale	0,500%	2,750	0,3500
Stearato di magnesio	1,000%	5,500	0,7000
Totale	100%	550	70

Il biossido di silicio colloidale (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide) e la cellulosa microcristallina (FMC MCC Avicel® PH102) sono stati fatti passare attraverso un setaccio a maglia 30.

La sodio croscarmellosa (FMC Ac-Di-Sol®), SLS, Intermedio F, e lattosio (Foremost FastFlo® Lattosio #316) sono stati anche passati, individualmente nel precedente ordine, attraverso lo stesso setaccio a maglia 30. Uno spurgo di azoto è stato usato quando si setacciava Intermedio F. I componenti setacciati sono stati caricati in una mescolatrice a V di 10 piedi cubici, che è stata spurgata con azoto, e mescolata per circa 180 (+/- 10) inversioni.

Lo stearato di magnesio è stato filtrato attraverso un setaccio a maglia 40 nel contenitore di mescolamento e mescolato per fornire circa 54 inversioni.

La risultante miscela è stata pressata in compresse usando una pressa 36 Fette 2090 completamente lavorata con serie di utensili da 0,568" x 0,2885" per "caplet" tipo B per produrre una compressa avente una durezza obiettivo iniziale di circa 10 Kp ± 20%.

Esempio 11: Compressa illustrativa 12 (Compressa 11 con Rivestimento a spruzzo)

Un lotto di compresse a forma di "caplet" da Esempio 10 è stato rivestito a spruzzo con OPADRY® II (Blue, Colorcon) fino ad un aumento di peso di circa 3,0% usando una vasca di rivestimento da 24" configurata con i parametri in Tabella 11 seguita da rivestimento con cera e poi stampa usando Opacode® S-1-17823 (Nero a base solvente, Colorcon),

Tabella 11: Parametri di procedimento di rivestimento a spruzzo

Parametri di rivestimento vasca da 24"	Obiettivo
Carico vasca (kg)	14
Temperatura d'ingresso (°C)*	*
Velocità vasca (gpm)	10
Tempo di oscillazione (sec)	2-5 sec ogni 60 sec
# di Ugelli a spruzzo	2
Contenuto di solidi (%p/p)	20
Distanza ugello-letto (pollici)	6

Flusso d'aria in entrata (cfm)	300
Regime di nebulizzazione (g/min)	35
Temperatura dello scarico (°C)	50
Pressione di atomizzazione (psi)	42

* Temperatura d'ingresso è monitorata per raggiungere la temperatura di scarico desiderata. La temperatura d'ingresso iniziale dovrebbe essere impostata a circa 75°C per ottenere la temperatura di scarico desiderata.

La sospensione di OPADRY® II è stata preparata misurando una quantità di acqua deionizzata che quando combinata con OPADRY® II produceva un contenuto totale di solidi di 20 %p/p. L'acqua è stata mescolata in un vortex seguita da aggiunta di OPADRY® II per un periodo di approssimativamente 5 minuti. Una volta inumidita la polvere di OPADRY® II, il mescolamento è stato proseguito per garantire che tutto il materiale solido fosse ben disperso. La sospensione viene poi caricata in uno strumento di rivestimento a vasca da 24" Thomas usando condizioni di rivestimento descritte in Tabella 11.

Comprese non rivestite vengono poste nella vasca di rivestimento e pre-riscaldati. La temperatura di ingresso è stata aumentata da temperatura ambiente a circa 55°C e poi aumentata secondo necessità per fornire la temperatura dello scarico in Tabella 11. Il procedimento di rivestimento è stato eseguito con dispersione di rivestimento al 20% p/p OPADRY® II (85 Series Blue) per ottenere un aumento di peso obiettivo di circa 3%. Le compresse rivestite sono state poi lasciate rotolare per circa 2 minuti senza spruzzatura. La temperatura del letto è stata poi lasciata raffreddare a circa 35°C.

In seguito a raffreddamento, la polvere di cera Carnauba è stata pesata nella quantità di circa 0,01% p/p del peso di nucleo di compressa di partenza. Con il flusso d'aria spento, la polvere di cera carnauba è stata spruzzata uniformemente sul letto di compressa. Il letto della vasca è stato attivato alla velocità indicata in Tabella 11. Dopo 5 minuti, il flusso d'aria è stato acceso (senza riscaldare) alla impostazione indicata in Tabella 11. Dopo circa un minuto il flusso d'aria e la vasca sono stati spenti.

Una volta rivestite con OPADRY® II, le compresse vengono poi etichettate usando una stampante per compresse Hartnett Delta caricata con Opacode® S-1-17823.

Esempio 12: Compresse illustrative 13 (Formulate con Polimero HPMCAS per avere 150 mg di Composto 1)

Un lotto di compresse a forma di "caplet" è formulata per avere circa 150 mg di Composto 1 per compressa usando le quantità di ingredienti elencate in Tabella 12, seguente.

Tabella 12: Ingredienti per Compresse illustrative 13.

Formulazione compressa	Dose percentuale %P/P
Intermedio H	34,1%
Cellulosa microcristallina	30,5%
Lattosio	30,4%
Sodio croscarmellosa	3,000%
SLS	0,500%
Biossido di silicio colloidale	0,500%
Stearato di magnesio	1,000%
Totale	100%

Il biossido di silicio colloidale (Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide) e la cellulosa microcristallina (FMC MCC Avicel® PH102) vengono passati attraverso un setaccio a maglia 30.

La sodio croscarmellosa (FMC Ac-Di-Sol®), SLS, Intermedio H, e lattosio (Foremost FastFlo® Lattosio #316) vengono anche passati, individualmente nel precedente ordine, attraverso lo stesso setaccio a maglia 30. Uno spurgo di azoto viene usato quando si setaccia Intermedio H. I componenti setacciati vengono caricati in una mescolatrice a V di 10 piedi cubici, che viene spurgata con azoto, e mescolata per circa 180 (+/- 10) inversioni.

Lo stearato di magnesio viene filtrato attraverso un setaccio a maglia 40 nel contenitore di mescolamento e mescolato per fornire circa 54 inversioni.

La risultante miscela viene compressa in compresse usando una pressa 36 Fette 2090 completamente lavorata con serie di utensili da 0,568" x 0,2885" per "caplet" tipo B per produrre una compressa avente una durezza obiettivo iniziale di circa 10 Kp ± 20%.

Esempio 13: Compresse illustrative 14 (Compresse 13 con Rivestimento a spruzzo)

Un lotto di compresse a forma di "caplet" da Esempio 12 viene rivestita a spruzzo con OPADRY® II (Blue, Colorcon) fino ad un aumento di peso di circa 3,0% usando una vasca di rivestimento Thomas da 48" configurata con i parametri in Tabella 13 seguita da rivestimento con cera e poi stampa usando Opacode® S-1-17823 (Nero a base solvente, Colorcon).

Tabella 13: Parametri di procedimento di rivestimento a spruzzo

Parametri di rivestimento vasca da 48"	Obiettivo
Carico vasca (kg)	Fino a 120
Temperatura d'ingresso (°C)*	*
# di Ugelli a spruzzo	4
Contenuto di solidi (%p/p)	20
Distanza ugello-letto (pollici)	7-7,5
Flusso d'aria in entrata (cfm)	1050-2400
Regime di nebulizzazione (ml/min)	203-290
Temperatura dello scarico (°C)	40-65
Pressione di atomizzazione (slpm)	145

* Temperatura d'ingresso è monitorata per raggiungere la temperatura di scarico desiderata. La temperatura d'ingresso iniziale dovrebbe essere impostata a circa 50-75°C per ottenere la temperatura di scarico desiderata.

La sospensione di OPADRY® II viene preparata misurando una quantità di acqua deionizzata che quando combinata con OPADRY® II produceva un contenuto totale di solidi di 20 %p/p. L'acqua è stata mescolata in un *vortex* seguita da aggiunta di OPADRY® II per un periodo di approssimativamente 5 minuti. Una volta inumidita la polvere di OPADRY® II, il mescolamento viene proseguito per garantire che tutto il materiale solido sia ben disperso. La sospensione viene poi caricata in uno strumento di rivestimento a vasca Thomas da 48" usando condizioni di rivestimento descritte in Tabella 13. In altri esempi, la sospensione può essere rivestita con uno strumento di rivestimento a vasca da 24" Thomas.

Compresse non rivestite vengono poste nella vasca di rivestimento e pre-riscaldate. La temperatura di ingresso

viene aumentata da temperatura ambiente a circa 55°C e poi aumentata secondo necessità per fornire la temperatura dello scarico in Tabella 13. Il procedimento di rivestimento viene eseguito con dispersione di rivestimento al 20% p/p OPADRY® II (85 Series Blue) per ottenere un aumento di peso obiettivo di circa 3%. Le compresse rivestite vengono poi lasciate rotolare per circa 2 minuti senza spruzzatura. La temperatura del letto viene poi lasciata raffreddare a circa 35°C.

In seguito a raffreddamento, la polvere di cera Carnauba viene pesata nella quantità di circa 0,01% p/p del peso di nucleo di compressa di partenza. Con il flusso d'aria spento, la polvere di cera carnauba viene spruzzata uniformemente sul letto di compressa. Il letto della vasca viene attivato alla velocità indicata in Tabella 13. Dopo 5 minuti, il flusso d'aria viene acceso (senza riscaldare) alla impostazione indicata in Tabella 13. Dopo circa un minuto il flusso d'aria e la vasca vengono spenti.

Una volta rivestite con OPADRY® II, le compresse vengono poi etichettate usando una stampante per compresse Hartnett Delta caricata con Opacode® S-1-17823.

B. Somministrazione di formulazioni farmaceutiche

Esempio 14: Somministrazione illustrativa A

A pazienti umani viene somministrata per via orale una formulazione farmaceutica secondo la Tabella 14:

Tabella 14: Somministrazione illustrativa A di formulazioni farmaceutiche della presente invenzione.

Frequenza di dosaggio (al giorno)	Descrizione della compressa	Condizioni
Una sola somministrazione	3 compresse da 50 mg di esempio 2	Somministrate con 240 ml di acqua in condizioni di digiuno
Una sola somministrazione	compressa da 150 mg di esempio 3	Somministrata con 240 ml di acqua in condizioni di digiuno
Una sola somministrazione	compressa da 150 mg di esempio 3	Somministrata con 240 ml di acqua, 30 minuti dopo l'inizio di una colazione ricca di grassi

Una sola somministrazione	compressa da 150 mg di esempio 4	Somministrata con 240 ml di acqua in condizioni di digiuno
Una sola somministrazione	compressa da 150 mg di esempio 4	Somministrata con 240 ml di acqua, 30 minuti dopo l'inizio di una colazione ricca di grassi

Le formulazioni farmaceutiche vengono somministrate ai soggetti tra le 7:00 e le 9:00 del mattino e la formulazione farmaceutica viene somministrata all'incirca nello stesso momento (entro una finestra di 1 ora) in ciascuna occasione di dosaggio. Per le somministrazioni che si verificano durante il digiuno del paziente, il cibo è consentito 4 ore dopo la somministrazione della formulazione farmaceutica. Per le somministrazioni che consentono l'alimentazione, la colazione viene somministrata circa 30 minuti prima del dosaggio e viene consumata in circa 25 minuti. In ciascuna di queste somministrazioni, il paziente viene istruito a non sdraiarsi per 4 ore dopo aver assunto il farmaco in studio.

Esempio 15: Somministrazione illustrativa B

A pazienti umani viene somministrata per via orale una formulazione farmaceutica secondo la Tabella 15:

Tabella 15: Somministrazione illustrativa B di formulazioni farmaceutiche della presente invenzione.

Frequenza di dosaggio	Dosaggio
intervalli di 12 ore	Compressa da 25 mg di esempio 1
intervalli di 12 ore	1 compressa da 25 mg di Esempio 1, e 1 compressa da 50 mg di Esempio 2
intervalli di 12 ore	3 compresse da 50 mg di Esempio 2
intervalli di 12 ore	5 compresse da 50 mg di Esempio 2
intervalli di 12 ore	compressa da 150 mg di Esempio 5
intervalli di 12 ore	compressa da 100 mg di Esempio 6

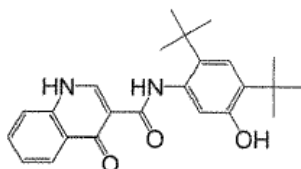
Le formulazioni farmaceutiche vengono somministrate ai pazienti approssimativamente ogni 12 ore.

Esempio 16: Profilo di dissoluzione di diverse compresse illustrative

Facendo riferimento alla figura 1, i profili di dissoluzione di varie compresse illustrative sono illustrati graficamente. Si noti che ciascuna delle compresse illustrative illustrate nella Figura 1 si scioglie almeno al 50% a circa 30 minuti.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente circa 34,1% in peso di una dispersione solida per peso della composizione, in cui la dispersione comprende 80% in peso di N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-idrossifenil]-1,4-diidro-4-ossochinolin-3-carbossamide sostanzialmente amorfa o amorfa (Composto 1)



Composto 1

per peso della dispersione, 19,5% in peso di HPMCAS per peso della dispersione, e 0,5% in peso SLS per peso della dispersione; circa 30,5% in peso di cellulosa microcristallina per peso della composizione; circa 30,4% in peso di lattosio per peso della composizione; circa 3% in peso di sodio croscarmellosa per peso della composizione; circa 0,5% in peso di SLS per peso della composizione; circa 0,5% in peso di biossido di silicio colloidale per peso della composizione; circa 1% in peso di stearato di magnesio per peso della composizione;

in cui la composizione farmaceutica è formata in una compressa;

per uso nel trattare o ridurre la gravità di fibrosi cistica in un paziente;

in cui detto uso comprende il somministrare la composizione farmaceutica insieme, precedentemente, o successivamente a una o più di altre terapie desiderate; e

in cui il paziente possiede un recettore transmembrana di fibrosi cistica (CFTR) con una mutazione $\Delta F508$ su entrambi gli alleli.

2. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui la composizione farmaceutica contiene 150 mg di Composto 1.

3. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui la composizione farmaceutica contiene 100 mg di Composto 1.

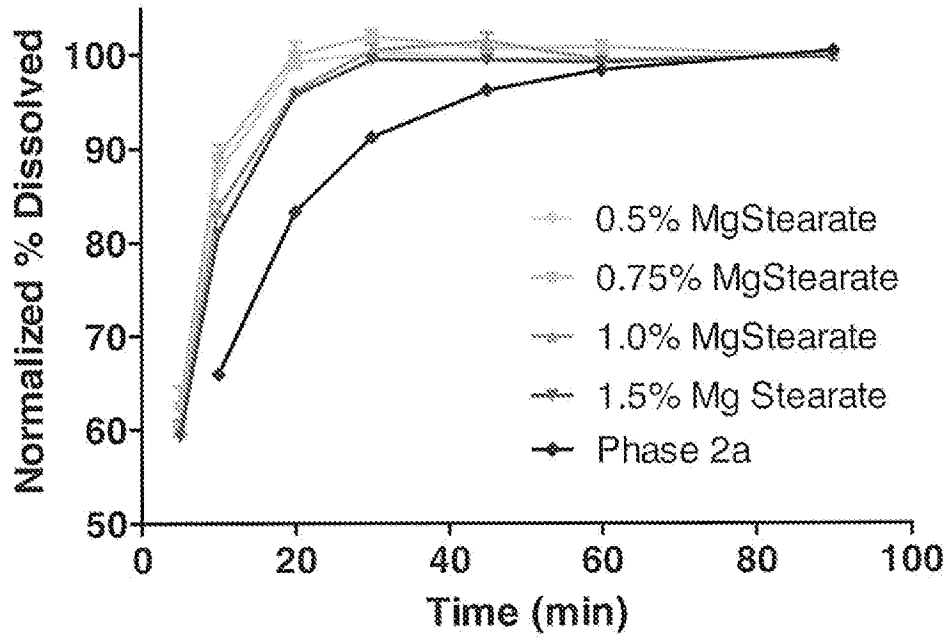
4. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'altro agente terapeutico desiderato comprende un agente addizionale scelto tra un agente mucolitico, broncodilatatore, un antibiotico, un agente

anti-infettivo, un agente anti-infiammatorio, un modulatore di CFTR diverso da Composto 1, o un agente nutrizionale.

5. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 4, in cui l'altro agente terapeutico desiderato è un modulatore di CFTR diverso da composto 1.

6. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 5, in cui l'altro agente terapeutico desiderato è acido (3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbrossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico.

FIGURE 1



EX4974R - LEGENDE

Fig. 1

Figure	Figura
normalized % dissolved	% disciolta normalizzata
MgStearate	Mg Stearato
Phase 2a	Fase 2a
time (min)	tempo (minuti)