



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020014487-8 A2



(22) Data do Depósito: 04/02/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 01/12/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TRATAMENTO DE FI-BROSE CÍSTICA

(51) Int. Cl.: A61K 31/404; A61K 31/443; A61K 31/4439; A61K 31/47; A61P 11/00.

(30) Prioridade Unionista: 05/02/2018 US 62/626,567; 13/04/2018 US 62/657,522.

(71) Depositante(es): VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED.

(72) Inventor(es): CATHY CHU; VARSHA DHAMANKAR; ELINI DOKOU; ERIC L. HASELTINE; SAMUEL MOSKOWITZ; SARAH ROBERTSON; DAVID WALTZ; WEICHAO GEORGE CHEN.

(86) Pedido PCT: PCT US2019016537 de 04/02/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/152940 de 08/08/2019

(85) Data da Fase Nacional: 16/07/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo o Composto (I). A presente invenção também se refere a métodos de tratamento de fibrose cística compreendendo a administração de uma ou mais dessas composições farmacêuticas a um paciente.

Nome do cDNA de Mutação	Nome da Proteína de Mutação	Nome do Legado de Mutação
c.1A>G		M1V
c.84 980-273+1025del-121bb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdelc.2.3
c.91C>T	p.Arg11Cys	R31C
c.119C>T	p.Glu69X	Q39X
c.137C>A	p.Ala16Asp	A60
c.165-1G>A	Sem nome de proteína	297-1G>A
c.166G>A	p.Glu561ys	E56K
c.174-176insA	p.Arg94_ysfsX10	366insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Phe97Ile	I97L
c.220K>T	p.Arg24Tyr	R24W
c.222C>T	p.Arg25X	R25X
c.224G>A	p.Arg26Gln	R26Q
c.224G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.282-263delTTT	p.Leu816fsX22	794delTTT
c.273A-1G>A	Sem nome de proteína	405-1G>A
c.274-1G>A	Sem nome de proteína	406-1G>A
c.274G>A	p.Glu67ys	F67X
c.274G>T	p.Glu67X	F67X
c.292C>T	p.Glu98X	Q98X
c.313delA	p.Ile108SerfsX2	444delA
c.325-327delTATinsG	p.Tyr109GlyfsX4	457TAT>G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.348C>T	p.Arg113Cys	R113C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.360T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.402delA	p.Ile481_Leu485	574delA
c.443T>C	p.Ile148Ile	I148I
c.489A-1G>T	Sem nome de proteína	621+1G>T
c.531delT	p.Ile477MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly198Gln	G198R

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TRATAMENTO DE FIBROSE CÍSTICA**".

[001] Este pedido reivindica prioridade para os pedidos provisórios dos Estados Unidos 62/626.567, depositado em 5 de fevereiro de 2018, e 62/657.522, depositado em 13 de abril de 2018. As divulgações de ambos os pedidos provisórios são incorporadas neste documento por referência na sua totalidade.

[002] Um aspecto da invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo moduladores do Regulador de Condutância Transmembrana de Fibrose Cística (CFTR). A fibrose cística (FC) é uma doença genética recessiva que afeta aproximadamente 70.000 crianças e adultos em todo o mundo. Apesar do progresso no tratamento da FC, não há cura.

[003] Em pacientes com FC, mutações em CFTR expressas endogenamente nos epitélios respiratórios levam à redução da secreção do ânion apical, causando um desequilíbrio no transporte de íons e fluidos. A diminuição resultante no transporte de ânions contribui para o aumento da acumulação de muco no pulmão e infecções microbianas que acabam por causar a morte em pacientes com FC. Além da doença respiratória, os pacientes com FC tipicamente sofrem de problemas gastrointestinais e insuficiência pancreática que, se não forem tratados, resultam em morte. Além disso, a maioria dos homens com fibrose cística é infértil e a fertilidade é reduzida entre as mulheres com fibrose cística.

[004] A análise de sequência do gene CFTR revelou uma variedade de mutações causadoras de doenças (Cutting, GR *et al.* (1990) *Nature* 346: 366-369; Dean, M. *et al.* (1990) *Cell* 61: 863: 870; e Kerem, BS *et al.* (1989) *Science* 245: 1073-1080; Kerem, BS *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 8447-8451). Até o momento, mais de

2.000 mutações no gene da FC foram identificadas; atualmente, o banco de dados CFTR2 contém informações sobre apenas 322 dessas mutações identificadas, com evidências suficientes para definir 281 mutações como causadoras de doenças. A mutação causadora da doença mais prevalente é uma deleção da fenilalanina na posição 508 da sequência de aminoácidos CFTR, e é comumente referida como a mutação F508del. Essa mutação ocorre em aproximadamente 70% dos casos de fibrose cística e está associada a doença grave.

[005] A deleção do resíduo 508 em CFTR impede que a proteína nascente se enovele corretamente. Isso resulta na incapacidade da proteína mutante de sair do retículo endoplasmático (ER) e trafegar para a membrana plasmática. Como resultado, o número de canais CFTR para transporte de ânions presentes na membrana é muito menor do que o observado em células que expressam CFTR do tipo selvagem, isto é, CFTR sem mutações. Além do tráfico comprometido, a mutação resulta em falha na abertura do canal. Juntos, o número reduzido de canais na membrana e o bloqueio defeituoso levam à redução do ânion e ao transporte de fluidos através dos epitélios. (Quinton, PM (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Os canais que são defeituosos devido à mutação F508del ainda são funcionais, embora menos funcionais do que os canais CFTR de tipo selvagem. (Dalemans *et al.* (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk e Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Além de F508del, outras mutações causadoras de doença em CFTR que resultam em tráfico, síntese, e/ou abertura de canal defeituosa podem ser reguladas positiva ou negativamente para alterar a secreção de ânions e modificar a progressão e/ou gravidade da doença.

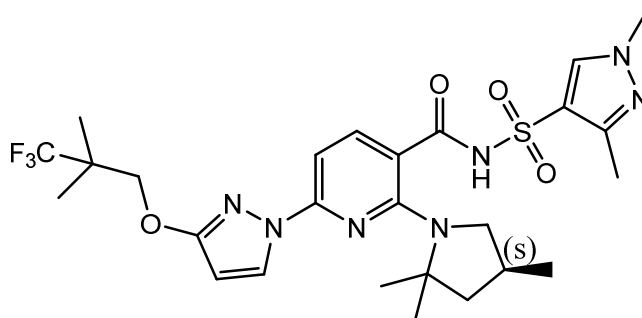
[006] O CFTR é um canal aniônico mediado por cAMP/ATP que é expresso em uma variedade de tipos de células, incluindo células epiteliais absortivas e secretoras, onde regula o fluxo aniônico através da

membrana, bem como a atividade de outras proteínas e canais iônicos. Nas células epiteliais, o funcionamento normal do CFTR é fundamental para a manutenção do transporte de eletrólitos por todo o corpo, incluindo o tecido respiratório e digestivo. O CFTR é composto por aproximadamente 1480 aminoácidos que codificam uma proteína que é constituída por uma repetição em cadeia de domínios transmembrana, cada um contendo seis hélices transmembrana e um domínio de ligação a nucleotídeos. Os dois domínios transmembrana estão ligados por um (R) domínio regulador polar grande com múltiplos sítios de fosforilação que regulam a atividade do canal e o tráfego celular.

[007] O transporte de cloreto ocorre pela atividade coordenada de ENaC e CFTR presentes na membrana apical e na bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  e canais  $\text{Cl}^-$  expressos na superfície basolateral da célula. O transporte ativo secundário de cloreto do lado luminal leva ao acúmulo de cloreto intracelular, que pode então deixar passivamente a célula através dos canais  $\text{Cl}^-$ , resultando em um transporte vetorial. O arranjo do cotransportador  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ , da bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  e dos canais basolaterais de  $\text{K}^+$  na superfície basolateral e CFTR no lado luminal coordenam a secreção de cloreto via CFTR no lado luminal. Como a água provavelmente nunca é ativamente transportada, seu fluxo através dos epitélios depende de pequenos gradientes osmóticos transepiteliais gerados pelo fluxo de sódio e cloreto.

[008] Por conseguinte, existe uma necessidade de novos tratamentos de doenças mediadas por CFTR.

[009] São divulgadas neste documento composições farmacêuticas compreendendo Composto I e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, Composto II e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e Composto III-d ou Composto III e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis. O Composto I pode ser retratado como tendo a seguinte estrutura:

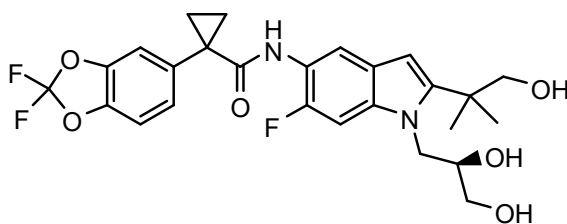


Um nome químico para o Composto I é N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida. O Pedido PCT No. PCT/US2017/065425, incorporado neste documento por referência, divulga o Composto I, um método de preparação do Composto I, um método de preparação da Forma A do Composto I e que o Composto I é um modulador CFTR com um EC<sub>50</sub> de 0,07 µM. Em algumas modalidades, o Composto I é amorfo.

[0010] Em algumas modalidades, o Composto I é a Forma A. Em algumas modalidades, a Forma A cristalina é caracterizada por um difratograma de raios-X pelo método do pó com um sinal de pelo menos um valor dois-theta escolhido dentre 6,6 ± 0,2, 7,6 ± 0,2, 9,6 ± 0,2, 12,4 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 15,2 ± 0,2, 16,4 ± 0,2, 18,2 ± 0,2 e 18,6 ± 0,2. Em algumas modalidades, a Forma A cristalina é caracterizada por um difratograma de raios-X pelo método do pó ter um sinal de pelo menos três valores dois-theta escolhidos dentre 6,6 ± 0,2, 7,6 ± 0,2, 9,6 ± 0,2, 12,4 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 15,2 ± 0,2, 16,4 ± 0,2, 18,2 ± 0,2 e 18,6 ± 0,2. Em algumas modalidades, a Forma A cristalina é caracterizada por um difratógrafo de raios-X pelo método do pó ter um sinal de pelo menos três valores dois-theta escolhidos dentre 6,6 ± 0,2, 9,6 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 15,2 ± 0,2, 18,2 ± 0,2 e 18,6 ± 0,2. Em algumas modalidades, a Forma A cristalina é caracterizada por um difratógrafo de raios-X pelo método do pó ter um sinal de três valores dois-theta dentre 6,6 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 18,2 ± 0,2. Em algumas modalidades, a Forma A cristalina é caracterizada por um difratógrafo de raios-X pelo método

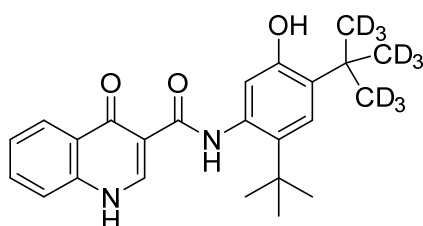
do pó ter um sinal de seis valores dois-theta selecionados dentre  $6,6 \pm 0,2$ ,  $9,6 \pm 0,2$ ,  $13,1 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$  e  $18,6 \pm 0,2$ . Em algumas modalidades, a Forma A cristalina é caracterizada por um difratograma de raios-X pelo método do pó substancialmente semelhante ao da FIG. 4A. Em algumas modalidades, a Forma A cristalina é caracterizada por um difratograma de raios-X pelo método do pó substancialmente semelhante ao da FIG. 4B. Verificou-se que a Forma A cristalina é a forma termodinamicamente mais estável e fornece boa biodisponibilidade.

[0011] O Composto II pode ser retratado como tendo a seguinte estrutura:



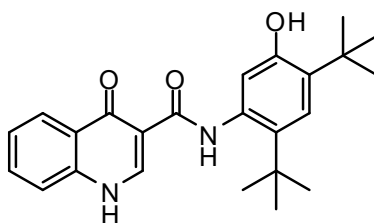
Um nome químico para o Composto II é (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-propil)-6-fluoro-2-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida;

[0012] O Composto III-d pode ser retratado como tendo a seguinte estrutura:



Um nome químico para o Composto III-d é *N*-(2-(terc-butil)-5-hidróxi-4-(2-(metil-d<sub>3</sub>)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida;

[0013] O Composto III pode ser retratado como tendo a seguinte estrutura:



Um nome químico para o Composto III é *N*-(5-hidróxi-2,4-di-*tert*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.

### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0014] **A FIG. 1** é uma lista representativa de mutações genéticas do CFTR.

[0015] **A FIG. 2A** são dados de dissolução para o Composto I.

[0016] **A FIG. 2B** são dados de dissolução para o Composto II.

[0017] **A FIG. 2C** são dados de dissolução para o Composto III-d.

[0018] **A FIG. 3A** mostra a biodisponibilidade do Composto I para o Comprimido 1, Comprimido 2 e Comprimido 3 em um cão.

[0019] **A FIG. 3B** mostra a biodisponibilidade do Composto II para o Comprimido 1, Comprimido 2 e Comprimido 3 em um cão.

[0020] **A FIG. 3C** mostra a biodisponibilidade do Composto III-d para o Comprimido 1, Comprimido 2 e Comprimido 3 em um cão.

[0021] **A FIG. 4A** é uma XRPD da Forma A do Composto 1.

[0022] **A FIG. 4B** é uma XRPD de um comprimido com a composição do Comprimido 4.

[0023] **A FIG. 5A** são dados de dissolução para o Composto I no Comprimido 4.

[0024] **A FIG. 5B** são dados de dissolução para o Composto II no Comprimido 4.

[0025] **A FIG. 5C** são dados de dissolução para o Composto III no Comprimido 4.

[0026] **A FIG. 6A** são dados de dissolução para o Composto I no Comprimido 14.

[0027] **A FIG. 6B** são dados de dissolução para o Composto II no

Comprimido 14.

[0028] **A FIG. 6C** são dados de dissolução para o Composto III no Comprimido 14.

### **Definições**

[0029] Conforme utilizado neste documento, "CFTR" significa regulador da condutância transmembrana na fibrose cística.

[0030] Conforme utilizado neste documento, "mutações" pode se referir a mutações no gene *CFTR* ou na proteína CFTR. Uma "mutação do gene *CFTR*" refere-se a uma mutação no gene *CFTR*, e uma "mutação da proteína CFTR" refere-se a uma mutação na proteína CFTR. Um defeito genético ou mutação, ou uma mudança nos nucleotídeos em um gene em geral, resulta em uma mutação na proteína CFTR traduzida daquele gene, ou uma mudança de estrutura(s).

[0031] O termo "F508del" refere-se a uma proteína CFTR mutante que não possui o aminoácido fenilalanina na posição 508.

[0032] Como usado aqui, um paciente que é "homozigótico" para uma mutação genética particular tem a mesma mutação em cada alelo.

[0033] Como usado aqui, um paciente que é "heterozigótico" para uma mutação genética particular tem essa mutação em um alelo e uma mutação diferente no outro alelo.

[0034] Como usado aqui, o termo "modulador" refere-se a um composto que aumenta a atividade de um composto biológico tal como uma proteína. Por exemplo, um modulador CFTR é um composto que aumenta a atividade do CFTR. O aumento na atividade resultante de um modulador de CFTR inclui, mas não está limitado a compostos que corrigem, potencializam, estabilizam e / ou amplificam o CFTR.

[0035] Conforme utilizado neste documento, o termo "corretor de CFTR" refere-se a um composto que facilita o processo e tráfico de CFTR para aumentar a quantidade de CFTR na superfície celular. O

Composto I, o Composto II e seus sais farmacologicamente aceitáveis divulgados neste documento são corretores CFTR.

[0036] Conforme utilizado neste documento, o termo "potenciador de CFTR" refere-se a um composto que aumenta a atividade de canal da proteína CFTR localizada na superfície celular, resultando em transporte iônico aprimorado. O Composto III-d e o Composto III divulgados neste documento são potenciadores CFTR.

[0037] Conforme utilizado neste documento, o termo "ingrediente farmacêutico ativo" ("API") refere-se a um composto biologicamente ativo.

[0038] Conforme utilizado neste documento, o termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a uma forma salina de um composto desta revelação em que o sal é não tóxico. Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem os derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos apropriados. Os sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, SM Berge, *et al.* descrevem sais farmacologicamente aceitáveis em detalhe em *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19.

[0039] Os sais farmacologicamente aceitáveis adequados são, por exemplo, aqueles divulgados em SM Berge, *et al.* *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Por exemplo, a Tabela 1 desse artigo fornece os seguintes sais farmacologicamente aceitáveis:

**Tabela 1:**

Acetato	Iodeto	Benzatina
Benzenossulfonato	Isetionato	Cloroprocaína
Benzoato	Lactato	Colina
Bicarbonato	Lactobionato	Dietanolamina
Bitartarato	Malato	Etilenodiamina
Brometo	Maleato	Meglumina
Edetato de cálcio	Mandelato	Procaína
CaEMilato	Mesilato	Alumínio

Carbonato	Brometo de metil	Cálcio
Cloreto	Metilnitrato	Lítio
Citrato	Metilsulfato	Magnésio
Dicloridrato	Mucato	Potássio
Edetato	Napsilato	Sódio
Edisilato	Nitrato	Zinco
Estolato	Pamoato (Embonato)	
Esilato	Pantotenato	
Fumarato	Fosfato/difosfato	
Gluceptado	Poligalacturonato	
Gluconato	Salicilato	
Glutamato	Estearato	
Glicolil-anarsanilato	Subacetato	
Hexilresorcinato	Succinato	
Hidrabamina	Sulfato	
Bromidrato	Tanato	
Cloridrato	Tartarato	
Hidroxinaftoato	Teociato	
	Triiodeto	

[0040] Exemplos não limitativos de sais de adição ácida farmacêuticamente aceitáveis incluem: sais formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico ou ácido perclórico; sais formados com ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico; e sais formados através do uso de outros métodos utilizados na técnica, tais como troca iônica. Exemplos não limitativos de sais farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, fumarato, gluco-heptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, iodidrato, 2-hidróxi-

etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato e valerato. Sais farmacologicamente aceitáveis derivados de bases apropriadas incluem sais de metal alcalino, metal alcalino-terroso, amônio e sais de  $N^+(\text{alquila } C_{1-4})_4$ . Esta divulgação também prevê a quaternização de quaisquer grupos contendo nitrogênio básico dos compostos divulgados neste documento. Exemplos não limitantes adequados de sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio e magnésio. Além disso, sais farmacologicamente aceitáveis incluem amônio, amônio quaternário e cátions de amina formados usando contra-íons tais como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila inferior e sulfonato de aril. Outros exemplos não limitativos adequados de sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de besilato e glucosamina.

[0041] Conforme utilizado neste documento, o termo "XRPD" se refere ao método de caracterização analítica de difração de raios-X pelo método do pó. Os padrões de XRPD podem ser registrados em condições ambientais na geometria de transmissão ou reflexão usando um difratômetro.

[0042] Conforme utilizado neste documento, os termos "difratograma de raios-X pelo método do pó", "padrão de difração de raios-X pelo método do pó", "padrão de XRPD" referem-se indistintamente a um padrão obtido experimentalmente que traça posições de sinal (na abcissa) versus intensidades de sinal (na ordenada). Para um material amorfo, um difratograma de raios-X pelo método do pó pode incluir um ou mais sinais amplos; e para um material cristalino, um difratograma de raios-X pelo método do pó pode incluir um ou mais sinais, cada um

identificado por seu valor angular conforme medido em graus  $2\theta$  ( $^{\circ} 2\theta$ ), representado na abcissa de um difratograma de raios-X pelo método do pó, que pode ser expresso como "um sinal de ... graus dois theta", "um sinal de [um] valor(es) dois-theta de ..." e/ou "um sinal de pelo menos ... valor(es) dois-theta escolhido(s) dentre ...".

[0043] Um "sinal" ou "pico", conforme utilizado neste documento, refere-se a um ponto no padrão de XRPD onde a intensidade medida em contagens está em um local. Um versado na técnica reconheceria que um ou mais sinais (ou picos) em um padrão de XRPD podem se sobrepor e podem, por exemplo, não ser aparentes a olho nu. De fato, um versado na técnica reconheceria que alguns métodos reconhecidos na técnica são capazes de e adequados para determinar se um sinal existe em um padrão, como o refinamento de Rietveld.

[0044] Conforme utilizado neste documento, "um sinal de ... graus dois-theta", "um sinal de [um] valor[] dois-theta de ..." e/ou "um sinal de pelo menos ... valor(es) dois-theta escolhido(s) dentre ...." referem-se às posições de reflexão de raios-X conforme medidas e observadas em experimentos de difração de raios-X pelo método do pó ( $^{\circ} 2\theta$ ).

[0045] A repetibilidade dos valores angulares está na faixa de  $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$ , ou seja, o valor angular pode estar no valor angular recitado  $+ 0,2$  graus dois-theta, o valor angular  $- 0,2$  graus dois-theta, ou qualquer valor entre esses dois pontos finais (valor angular  $+0,2$  graus dois-theta e valor angular  $-0,2$  graus dois-theta).

[0046] Os termos "intensidades de sinal" e "intensidades de pico" referem-se indistintamente às intensidades de sinal relativas dentro de um determinado difratograma de raios-X pelo método do pó. Os fatores que podem afetar o sinal relativo ou as intensidades de pico incluem a espessura da amostra e a orientação preferida (por exemplo, as partículas cristalinas não são distribuídas aleatoriamente).

[0047] O termo "difratograma de raios-X pelo método do pó com

um sinal em ... valores dois-theta", conforme utilizado neste documento, refere-se a um padrão de XRPD que contém posições de reflexão de raios-X medidas e observadas em experimentos de difração de raios-X pelo método do pó ( $^{\circ} 2\theta$ ).

[0048] Conforme utilizado neste documento, um difratograma de raios-X pelo método do pó é "substancialmente semelhante àquele em [uma determinada] Figura" quando pelo menos 90%, tal como pelo menos 95%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% dos sinais nos dois difratogramas se sobrepõem. Ao determinar "similaridade substancial", um versado na técnica entenderá que pode haver variação nas intensidades e/ou posições de sinal em difratogramas de XRPD, mesmo para a mesma forma cristalina. Assim, aqueles ordinariamente versados na técnica entenderão que os valores máximos de sinal em difratogramas de XRPD (referidos neste documento em graus dois-theta ( $^{\circ}2\theta$ )) geralmente significam o valor relatado  $\pm 0,2$  graus  $2\theta$  do valor relatado, uma variância reconhecida na técnica.

[0049] Conforme utilizado neste documento, uma forma cristalina é "substancialmente pura" quando representa uma quantidade em peso igual ou superior a 90% da soma de todas as formas sólidas em uma amostra, conforme determinado por um método de acordo com a técnica, como XRPD quantitativo. Em algumas modalidades, a forma sólida é "substancialmente pura" quando representa uma quantidade em peso igual ou superior a 95% da soma de todas as formas sólidas em uma amostra. Em algumas modalidades, a forma sólida é "substancialmente pura" quando representa uma quantidade em peso igual ou superior a 99% da soma de todas as formas sólidas em uma amostra.

[0050] Conforme utilizado neste documento, o termo "amorfo" refere-se a um material sólido que não possui ordem de longo alcance na posição das suas moléculas. Sólidos amorfos são geralmente líquidos super-resfriados nos quais as moléculas são dispostas de maneira

aleatória, de modo que não há um arranjo bem definido, por exemplo, empacotamento molecular e nenhuma ordem de longo alcance. Por exemplo, um material amorfo é um material sólido que não possui pico(s) cristalino(s) característico(s) agudo(s) no seu padrão de difração de energia por raios X (XRPD) (isto é, não é cristalino como determinado por XRPD). Em vez disso, um ou mais picos largos (por exemplo, halos) aparecem em seu padrão XRPD. Os picos largos são característicos de um sólido amorfo. Consulte, por exemplo, US 2004/0006237 para uma comparação de XRPDs de um material amorfo e material cristalino.

[0051] Conforme utilizado neste documento, o termo "substancialmente amorfo" refere-se a um material sólido que possui pouca ou nenhuma ordem de longo alcance na posição das suas moléculas. Por exemplo, materiais substancialmente amorfos têm menos de 15% de cristalinidade (por exemplo, menos de 10% de cristalinidade ou menos de 5% de cristalinidade). É também notado que o termo "substancialmente amorfo" inclui o descritor, "amorfo", que se refere a materiais que não possuem cristalinidade (0%).

[0052] Como aqui utilizado, o termo "dispersão" refere-se a um sistema disperso no qual uma substância, a fase dispersa, é distribuída, em unidades discretas, através de uma segunda substância (a fase contínua ou veículo). O tamanho da fase dispersa pode variar consideravelmente (por exemplo, partículas coloidais de dimensão nanométrica, para múltiplos microns no tamanho). Em geral, as fases dispersas podem ser sólidos, líquidos ou gases. No caso de uma dispersão sólida, as fases dispersa e contínua são ambas sólidas. Em aplicações farmacêuticas, uma dispersão sólida pode incluir um fármaco cristalino (fase dispersa), em um polímero amorfo (fase contínua); ou alternativamente, um fármaco amorfo (fase dispersa) em um polímero amorfo (fase contínua). Em algumas modalidades, uma dispersão sólido

da inclui o polímero que constitui a fase dispersa, e o fármaco constitui a fase contínua. Ou, uma dispersão sólida inclui o fármaco que constitui a fase dispersa, e o polímero constitui a fase contínua.

[0053] Os termos "paciente" e "indivíduo" são usados de forma intercambiável e referem-se a um animal incluindo humanos.

[0054] Os termos "dose eficaz" e "quantidade eficaz" são aqui utilizados indistintamente e referem-se à quantidade de um composto que produz o efeito desejado para o qual é administrado (por exemplo, melhoria na CF ou um sintoma de CF, ou diminuição da gravidade da CF ou um sintoma de CF). A quantidade exata de uma dose efetiva vai depender da finalidade do tratamento e será determinável por um veredicto na técnica utilizando-se técnicas conhecidas (consultar, por exemplo, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[0055] Conforme utilizado neste documento, os termos "tratamento", "tratar" e semelhantes significam geralmente a melhoria da FC ou dos seus sintomas ou a diminuição da gravidade da FC ou dos seus sintomas em um indivíduo. "Tratamento", como usado aqui, inclui, mas não está limitado ao seguinte: aumento do crescimento do indivíduo, aumento do ganho de peso, redução do muco nos pulmões, melhora da função pancreática e / ou hepática, redução de infecções pulmonares e / ou reduções na tosse ou falta de ar. As melhorias ou a atenuação da gravidade de qualquer destes sintomas podem ser facilmente avaliadas de acordo com métodos e técnicas padrão conhecidos na técnica.

[0056] Conforme utilizado neste documento, o termo "em combinação com", quando se refere a dois ou mais compostos, agentes, ou ingredientes farmacêuticos ativos adicionais, significa a administração de dois ou mais compostos, agentes ou ingredientes farmacêuticos ativos ao paciente antes de, concomitante com ou subsequente um ao

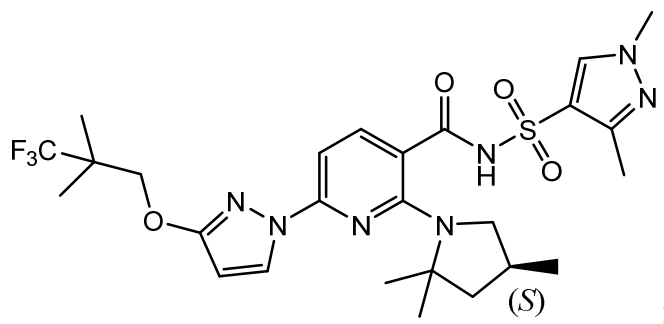
outro.

[0057] O termo "aproximadamente", quando usado em relação a doses, quantidades ou percentagem de peso de ingredientes de uma composição ou forma de dosagem, incluem o valor de uma dose, quantidade ou percentagem de peso especificado ou uma faixa de dose, quantidade ou percentagem em peso que é reconhecido por aqueles de competência comum na técnica para fornecer um efeito farmacológico equivalente ao obtido a partir da dose, quantidade ou percentagem especificada.

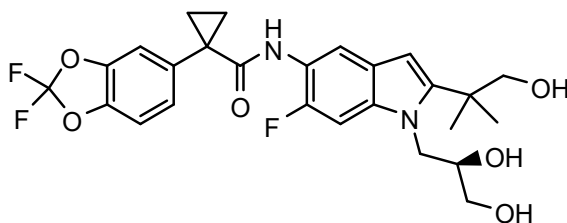
### **Composições Farmacêuticas**

[0058] É divulgada neste documento uma composição farmacêutica que compreende uma primeira dispersão sólida e uma segunda dispersão sólida, em que a composição farmacêutica compreende

(a) 25 mg a 250 mg do Composto I:

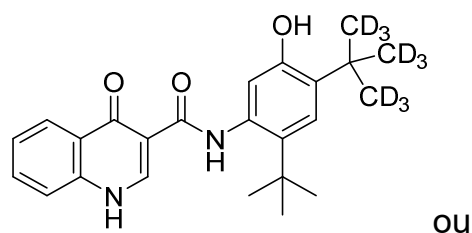


(b) uma primeira dispersão sólida compreendendo 20 mg a 150 mg do Composto II:

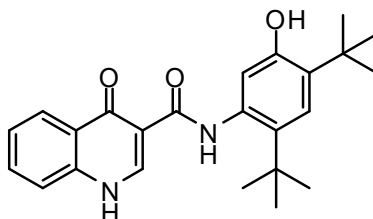


e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) uma segunda dispersão sólida compreendendo 25 mg a 200 mg do Composto III-d:



Composto III:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é um único comprimido.

[0059] Em algumas modalidades, cada um dentre os Composto II e Composto III-d é substancialmente amorfo, de maneira independente. Em algumas modalidades, cada um dentre os Composto II e Composto III-d é cristalino, de maneira independente. Em algumas modalidades, cada um dentre os compostos II e composto III-d ou composto III é uma mistura de formas (cristalina e/ou amorfa), de maneira independente.

### Dispersões Sólidas

[0060] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas (por exemplo, comprimidos) divulgadas neste documento compreendem uma primeira dispersão sólida compreendendo o Composto II e uma segunda dispersão sólida compreendendo o Composto III-d ou Composto III.

[0061] Em algumas modalidades, cada uma dentre as primeira e segunda dispersões sólidas compreende, de maneira independente, uma pluralidade de partículas com um diâmetro médio de partícula de 5 a 100 microns. Em algumas modalidades, cada uma dentre as primeira e segunda dispersões sólidas compreende, de maneira inde-

pendente, uma pluralidade de partículas com um diâmetro médio de partícula de 15 a 40 microns. Em algumas modalidades, cada uma dentre as primeira e segunda dispersões sólidas compreende, de maneira independente, uma pluralidade de partículas com um diâmetro médio de partícula de 15 microns.

[0062] Em algumas modalidades, as primeiras dispersões sólidas e as primeiras dispersões secas por pulverização da divulgação compreendem Composto II substancialmente amorfo, de maneira independente. Em algumas modalidades, as segundas dispersões sólidas e as segundas dispersões secas por pulverização da divulgação compreendem o Composto III-d ou Composto III substancialmente amorfo, de maneira independente.

[0063] Em algumas modalidades, as dispersões sólidas e as dispersões secas por pulverização da divulgação podem compreender outros excipientes, como polímeros e/ou tensoativos. Quaisquer polímeros e tensoativos adequados conhecidos na técnica podem ser usados na divulgação. Certos polímeros e tensoativos exemplares são conforme descritos abaixo.

[0064] As dispersões sólidas de qualquer um dos Compostos II, III-d ou III podem ser preparadas por qualquer método adequado conhecido na técnica, por exemplo, secagem por pulverização, liofilização, fusão a quente ou técnicas de trituração criogênica/moagem criogênica. Por exemplo, consulte WO2015/160787. Tipicamente, tais técnicas de secagem por pulverização, liofilização, fusão a quente ou trituração criogênica/moagem criogênica geram uma forma amorfa de API (por exemplo, Compostos II, III-d ou III).

[0065] A secagem por pulverização é um processo que converte uma alimentação líquida em uma forma particulada seca. Opcionalmente, um processo de secagem secundária, como secagem em leito fluidizado ou secagem a vácuo, pode ser usado para reduzir solventes

residuais a níveis farmacêuticamente aceitáveis. Normalmente, a secagem por pulverização envolve o contato de uma suspensão ou solução líquida altamente dispersa e um volume suficiente de gás quente para produzir a evaporação e a secagem das gotículas de líquido. A preparação a ser seca por pulverização pode ser qualquer solução, suspensão grosseira, pasta, dispersão coloidal ou pasta que pode ser atomizada usando o aparelho de secagem por pulverização selecionado. Em um procedimento, a preparação é pulverizada em uma corrente de gás filtrado quente que evapora o solvente e transporta o produto seco para um coletor (por exemplo, um ciclone). O gás gasto é então exaurido com o solvente ou, alternativamente, o ar gasto é enviado a um condensador para capturar e potencialmente reciclar o solvente. Podem ser usados tipos de aparelhos comercialmente disponíveis para conduzir a secagem por pulverização. Por exemplo, secadores de pulverização comerciais são fabricados por Buchi Ltd. E Niro (por exemplo, a linha PSD de secadores por spray fabricados pela Niro) (ver US 2004/0105820; US 2003/0144257).

[0066] Técnicas e métodos para secagem por pulverização podem ser encontrados em Perry's Chemical Engineering Handbook, 6ª Ed., RH Perry, DW Green & JO Maloney, eds.), McGraw-Hill book co. (1984); e Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954).

[0067] A remoção do solvente pode exigir uma etapa de secagem subsequente, como secagem de bandeja, secagem de leito fluido, secagem a vácuo, secagem por micro-ondas, secagem em tambor rotativo ou secagem bicônica a vácuo.

[0068] Em uma modalidade, as dispersões sólidas e as dispersões secas por pulverização da divulgação são secas em leito fluido.

[0069] Em um processo, o solvente inclui um solvente volátil, por exemplo, um solvente com um ponto de ebulição inferior a 100°C. Em

algumas modalidades, o solvente inclui uma mistura de solventes, por exemplo, uma mistura de solventes voláteis ou uma mistura de solventes voláteis e não voláteis. Quando misturas de solventes são usadas, a mistura pode incluir um ou mais solventes não voláteis, por exemplo, onde o solvente não volátil está presente na mistura em menos de 15%, por exemplo, menos de 12%, menos de 10%, menos de 8%, menos de 5%, menos de 3% ou menos de 2%.

[0070] Em alguns processos, os solventes são aqueles solventes em que o(s) API(s) (por exemplo, Composto II e/ou Composto III-d e/ou Composto III) possui(em) solubilidades de pelo menos 10 mg/ml (por exemplo, pelo menos 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml ou mais). Em outros processos, os solventes incluem aqueles solventes em que o(s) API(s) (por exemplo, Composto II e/ou Composto III-d e/ou Composto III) possui(em) uma solubilidade de pelo menos 20 mg/ml.

[0071] Solventes exemplares que poderiam ser testados incluem acetona, ciclohexano, diclorometano ou cloreto de metileno (DCM), N, N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, acetato de etila, éter etílico, ácido acético glacial (HAc), metiletilcetona (MEK), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), éter metila terc-butílico (MTBE), tetra-hidrofurano (THF), pentano, acetonitrila, metanol, etanol, álcool isopropílico, acetato de isopropila e tolueno. Cossolventes exemplares incluem DCM/metanol, acetona/DMSO, acetona/DMF, acetona/água, MEK/água, THF/água, dioxano/água. Em um sistema de dois solventes, os solventes podem estar presentes de 0,1% a 99,9% p/p. Em algumas modalidades preferidas, a água é um cossolvente com acetona, onde a água está presente de 0,1% a 15%, por exemplo, 9% a 11%, por exemplo, 10%. Em algumas modalidades preferidas, a água é um cossolvente com MEK, onde a água está presente de 0,1% a

15%, por exemplo 9% a 11%, por exemplo, 10%. Em algumas modalidades, o sistema de solventes inclui três solventes. Certos solventes exemplares incluem aqueles descritos acima, por exemplo, MEK, DCM, água, metanol, IPA e suas misturas.

[0072] O tamanho de partícula e a faixa de temperatura de secagem podem ser modificados para preparar uma dispersão sólida ideal. Como seria apreciado por profissionais qualificados, um tamanho de partícula pequeno levaria a uma melhor remoção de solvente. Os requerentes descobriram, no entanto, que partículas menores podem resultar em baixa densidade aparente que, em algumas circunstâncias, não fornecem dispersões sólidas ideais para processamento a jusante, como a formação de comprimidos.

[0073] Uma dispersão sólida (por exemplo, uma dispersão seca por pulverização) divulgada neste documento pode opcionalmente incluir um tensoativo. Um tensoativo ou mistura de tensoativo geralmente diminuiria a tensão interfacial entre a dispersão sólida e um meio aquoso. Um tensoativo apropriado ou mistura de tensoativo também pode aumentar a solubilidade aquosa e a biodisponibilidade do(s) API(s) (por exemplo, Composto II e/ou Composto III-d e/ou Composto III) a partir de uma dispersão sólida. Os tensoativos para uso em conexão com a divulgação incluem, mas não estão limitados a, ésteres de ácido graxo de sorbitano (por exemplo, Spans®), ésteres de ácido graxo de polioxietileno sorbitano (por exemplo, Tweens®), lauril sulfato de sódio (SLS), dodecilbenzeno sulfonato de sódio (SDBS) sulfossuccinato de dioctilo de sódio (Docusato de sódio), sal de sódio de ácido dioxicolico (DOSS), Monoestearato de Sorbitano, Triestearato de Sorbitano, Brometo de hexadeciltrimetilamônio (HTAB), N-lauroilsarcosina de Sódio, Oleato de Sódio, Estearmitato de Sódio, Geleato de Sódio, Estearmitato de Sódio 44/14, ácido etilenodiamina tetra-acético (EDTA), vitamina E d-alfa tocoferila polietilenoglicol 1000 succinato

(TPGS), lecitina, ácido glutâmico monossódico monohidratado, Labrasol, glicerídeos caprílicos/cápricos de PEG 8, transcutool, dietilenoglicol monoetila éter, Solutol HS -15, polietilenoglicol/hidroxiestearato, ácido taurocólico, Pluronic F68, Pluronic F108 e Pluronic F127 (ou qualquer outro copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (Pluronics®) ou glicerídeos poliglicolizados saturados (Gelucirs®)). Exemplos específicos de tais tensoativos que podem ser usados em conexão com esta divulgação incluem, mas não estão limitados a, Span 65, Span 25, Tween 20, Capryol 90, Pluronic F108, lauril sulfato de sódio (SLS), Vitamina E TPGS, plurônicos e copolímeros.

[0074] Em algumas modalidades, SLS é usado como um tensoativo na dispersão sólida do Composto III-d e/ou III.

[0075] A quantidade de tensoativo (por exemplo, SLS) em relação ao peso total da dispersão sólida pode estar entre 0,1 - 15% p/p. Por exemplo, é de 0,5% a 10%, tal como de 0,5 a 5%, por exemplo, 0,5 a 4%, 0,5 a 3%, 0,5 a 2%, 0,5 a 1% ou 0,5%.

[0076] Em certas modalidades, a quantidade do tensoativo em relação ao peso total da dispersão sólida é de pelo menos 0,1% ou pelo menos 0,5%. Nessas modalidades, o tensoativo estaria presente em uma quantidade de não mais que 15%, ou não mais que 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% ou 1%. Em algumas modalidades, o tensoativo está em uma quantidade de 0,5% em peso.

[0077] Os tensoativos candidatos (ou outros componentes) podem ser testados quanto à adequação para uso na divulgação de uma maneira semelhante à descrita para o teste de polímeros.

[0078] Um aspecto da divulgação fornece um método para gerar uma dispersão seca por pulverização que compreende (i) fornecer uma mistura de um ou mais APIs e um solvente; e (ii) forçar a mistura através de um bocal e sujeitar a mistura a condições de secagem por pulverização para gerar a dispersão seca por pulverização.

[0079] Outro aspecto da divulgação fornece um método para gerar uma dispersão seca por pulverização que compreende: (i) fornecer uma mistura que compreende um ou mais APIs e um solvente(s); e (ii) forçar a mistura para fora de um bocal sob condições de secagem por pulverização para gerar uma dispersão seca por pulverização.

[0080] Outro aspecto da divulgação fornece um método para gerar uma dispersão seca por pulverização, compreendendo (i) pulverizar uma mistura através de um bocal, em que a mistura compreende um ou mais APIs e um solvente; e (ii) forçar a mistura através de um bocal sob condições de secagem por pulverização para gerar uma partícula que compreende os APIs.

[0081] Outro aspecto da divulgação fornece uma dispersão seca por pulverização compreendendo uma ou mais APIs, em que a dispersão é substancialmente livre de um polímero e em que a dispersão seca por pulverização é gerada por (i) fornecer uma mistura que consiste essencialmente em uma ou mais APIs e um solvente; e (ii) forçar a mistura através de um bocal sob condições de secagem por pulverização para gerar a dispersão seca por pulverização.

[0082] Outro aspecto da divulgação fornece uma dispersão seca por pulverização compreendendo um ou mais APIs, em que a dispersão é gerada por (i) fornecer uma mistura que compreende uma ou mais APIs, um polímero(s) e um solvente(s); e (ii) forçar a mistura através de um bocal sob condições de secagem por pulverização para gerar a dispersão seca por pulverização.

[0083] Outro aspecto da divulgação fornece uma dispersão seca por pulverização compreendendo uma partícula, em que a partícula compreende um ou mais APIs e um polímero(s) e em que a dispersão seca por pulverização é gerada por (i) pulverização de uma mistura através de um bocal, em que a mistura compreende um ou mais APIs e um solvente; e (ii) forçar a mistura através de um bico sob condições

de secagem por pulverização para gerar a dispersão seca por pulverização.

[0084] Outro aspecto da divulgação fornece uma dispersão seca por pulverização compreendendo uma partícula, em que a partícula compreende um ou mais APIs, e a partícula é substancialmente livre de um polímero, e em que a dispersão seca por pulverização é gerada (i) pulverizando uma mistura através de um bocal, em que a mistura compreende um ou mais APIs e um solvente; e (ii) forçar a mistura através de um bocal sob condições de secagem por pulverização para gerar a dispersão seca por pulverização.

[0085] Em algumas modalidades, o um ou mais APIs são selecionados dentre o Composto II, Composto III-d e Composto III.

[0086] Algumas modalidades incluem ainda a secagem da dispersão seca por pulverização. Por exemplo, a dispersão seca por pulverização é seca sob pressão reduzida. Em outros exemplos, a dispersão seca por pulverização é seca a uma temperatura de 50°C a 100°C.

[0087] Em algumas modalidades, o solvente compreende um solvente orgânico polar. Exemplos de solventes orgânicos polares incluem metiletilcetona, THF, DCM, metanol ou IPA, ou qualquer combinação dos mesmos, tal como, por exemplo, DCM/metanol. Em outros exemplos, o solvente compreende ainda água. Por exemplo, o solvente pode ser metiletilcetona/água, THF/água ou metiletilcetona/água/IPA. Por exemplo, a razão do solvente orgânico polar para a água é de 70:30 a 95:5 em volume. Em outros casos, a razão do solvente orgânico polar para a água é 90:10 em volume.

[0088] Algumas modalidades compreendem ainda filtrar a mistura antes que ela seja forçada através do bocal. Essa filtragem pode ser realizada usando qualquer meio de filtro adequado com um tamanho de poro adequado.

[0089] Algumas modalidades compreendem ainda a aplicação de

calor à mistura quando ela entra no bocal. Este aquecimento pode ser realizado usando qualquer elemento de aquecimento adequado.

[0090] Em algumas modalidades, o bocal compreende uma entrada e uma saída, e a entrada é aquecida a uma temperatura que é menor que o ponto de ebulição do solvente.

[0091] Em algumas modalidades, a mistura é forçada através do bocal por um gás pressurizado. Exemplos de gases pressurizados adequados incluem aqueles gases pressurizados que são inertes para o primeiro agente, o segundo agente e o solvente. Em um exemplo, o gás pressurizado compreende nitrogênio elementar.

[0092] Em algumas modalidades, o gás pressurizado tem uma pressão positiva de 90 psi a 150 psi.

[0093] Em algumas modalidades, uma composição farmacologicamente aceitável da divulgação compreendendo API(s) substancialmente amorfos (por exemplo, Composto II, Composto III-d e Composto III) pode ser preparada por técnicas de secagem sem pulverização, como, por exemplo, técnicas de trituração criogênica/moagem criogênica. Uma composição compreendendo API(s) substancialmente amorfos (por exemplo, Composto II, Composto III-d e Composto III) também pode ser preparada por técnicas de extrusão de fusão a quente.

[0094] Em algumas modalidades, as dispersões sólidas (por exemplo, dispersões secas por pulverização) da divulgação compreendem um polímero. Quaisquer polímeros adequados conhecidos na técnica podem ser usados na divulgação. Polímeros adequados exemplares incluem polímeros selecionados de polímeros à base de celulose, polímeros à base de polioxietileno, copolímeros de polietileno-propilenoglicol, polímeros à base de vinil, polímeros à base de PEO-polivinila caprolactama e polímeros à base de polimetacrilato.

[0095] Os polímeros à base de celulose incluem uma metilcelulose, uma hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (hipromelose), um ftalato

de hipromelose (HPMC-P), um acetato succinato de hipromelose e seus copolímeros. Os polímeros à base de polioxietileno incluem um polietileno-propilenoglicol, um polietilenoglicol, um poloxâmero e seus copolímeros. Os polímeros à base de vinila incluem uma polivinilpirrolidina (PVP) e PVP/VA. Os polímeros baseados em PEO-polivinila caprolactama incluem um polietilenoglicol, acetato de polivinila e copolímero de enxerto baseado em polivinilcaprolactama (por exemplo, Soluplus®). Os polímeros à base de polimetacrilato são polímeros catiônicos e aniônicos sintéticos de metacrilatos de dimetilaminoetil, ácido metacrílico e ésteres de ácido metacrílico em razões variáveis. Vários tipos estão disponíveis comercialmente e podem ser obtidos como pó seco, dispersão aquosa ou solução orgânica. Exemplos de tais polímeros à base de polimetacrilato incluem um poli (ácido metacrílico, etila acrilato) (1:1), um copolímero de dimetilaminoetila metacrilato-metilmacrilato e um Eudragit®.

[0096] Em algumas modalidades, o polímero à base de celulose é um acetato succinato de hipromelose (também conhecido como acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose ou HMPCAS) e uma hipromelose (também conhecida como hidroxipropilmetilcelulose ou HPMC), ou uma combinação de acetato succinato de hipromelose e uma hipromelose. HMPCAS está disponível em vários graus com base no conteúdo de grupos acetila e succinoila (% em peso) na molécula de HMPCAS e no tamanho de partícula. Por exemplo, HMPCAS graus L, M e H estão disponíveis. HMPCAS-H é um grau que contém cerca de 10-14% em peso de grupos acetila e cerca de 4-8% em peso de grupos succinoil. Cada grau HMPCAS está disponível em dois tamanhos de partícula, F (fino) e G (granular). HPMC vem em vários tipos (por exemplo, tipos HPMC E, F, J e K). O tipo HPMC E significa que existem cerca de 28-30% de grupos metóxi e cerca de 7-12% de grupos hidroxpropoxi. Existem vários graus de E variando de baixa a alta

viscosidade. Por exemplo, E3 significa que a viscosidade é de cerca de 2,4-3,6 milipascal segundos (mPa·s) para HPMC medida a 2% em água a 20°C; E15 significa que a viscosidade é de cerca de 12-18 mPa·s para o HPMC medida a 2% em água a 20°C; e E50 significa que a viscosidade é de cerca de 40-60 mPa·s para o HPMC medida a 2% em água a 20°C.

[0097] Em algumas modalidades, o polímero à base de celulose é um acetato succinato de hipromelose e uma hipromelose, ou uma combinação de acetato succinato de hipromelose e uma hipromelose.

[0098] Em algumas modalidades, o polímero à base de celulose é hipromelose E15, acetato de hipromelose succinato L ou acetato de hipromelose succinato H.

[0099] Em algumas modalidades, o polímero à base de polioxietileno ou copolímero de polietileno-propilenoglicol é um polietilenoglicol ou um plurônico.

[00100] Em algumas modalidades, o polímero à base de polioxietileno ou copolímero de polietileno-propileno glicol é polietileno glicol 3350 ou poloxâmero 407.

[00101] Em algumas modalidades, o polímero à base de vinila é um polímero à base de vinilpolivinilpirrolidina, como polivinilpirrolidina K30 ou polivinilpirrolidina VA 64.

[00102] Em algumas modalidades, o polímero de polimetacrilato é Eudragit L100-55 ou Eudragit® E PO.

[00103] Em algumas modalidades, o(s) polímero(s) são selecionados de polímeros celulósicos, como HPMC e/ou HPMCAS.

[00104] Em uma modalidade, um polímero é capaz de se dissolver em meio aquoso. A solubilidade dos polímeros pode ser independente do pH ou dependente do pH. Os últimos incluem um ou mais polímeros entéricos. O termo "polímero entérico" refere-se a um polímero que é preferencialmente solúvel no ambiente menos ácido do intestino em

relação ao ambiente mais ácido do estômago, por exemplo, um polímero que é insolúvel em meio aquoso ácido, mas solúvel quando o pH é acima de 5-6. Um polímero apropriado é química e biologicamente inerte. Para melhorar a estabilidade física das dispersões sólidas, a temperatura de transição vítrea (Tg) do polímero é a mais alta possível. Por exemplo, polímeros que têm uma temperatura de transição vítrea pelo menos igual ou superior à temperatura de transição vítrea do API. Outros polímeros têm uma temperatura de transição vítrea que está dentro de 10 a 15°C do API.

[00105] Além disso, a higroscopicidade dos polímeros é tão baixa, por exemplo, menos de 10%. Para fins de comparação neste pedido, a higroscopicidade de um polímero ou composição é caracterizada a 60% de umidade relativa. Em algumas modalidades preferidas, o polímero tem menos de 10% de absorção de água, por exemplo, menos de 9%, menos de 8%, menos de 7%, menos de 6%, menos de 5%, menos de 4%, menos de 3% ou menos de 2% de absorção de água. A higroscopicidade também pode afetar a estabilidade física das dispersões sólidas. Geralmente, a umidade adsorvida nos polímeros pode reduzir grandemente a Tg dos polímeros, bem como as dispersões sólidas resultantes, o que reduzirá ainda mais a estabilidade física das dispersões sólidas como descrito acima.

[00106] Em uma modalidade, o polímero é um ou mais polímero(s) solúvel(is) em água ou polímero(s) parcialmente solúvel(is) em água. Polímeros solúveis em água ou parcialmente solúveis em água incluem, mas não estão limitados a, derivados de celulose (por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC)) ou etilcelulose; polivinilpirrolidonas (PVP); polietilenoglicóis (PEG); álcoois polivinílicos (PVA); acrilatos, tais como polimetacrilato (por exemplo, Eudragit® E); ciclodextrinas (por exemplo,  $\beta$ -ciclodextrina) e copolímeros e seus derivados, incluindo por exemplo PVP-VA (polivinilpirrolido-

na-acetato de vinila).

[00107] Em algumas modalidades, o polímero é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), como HPMC E50, HPMC E15 ou HPMC E3.

[00108] Conforme discutido neste documento, o polímero pode ser um polímero entérico dependente do pH. Tais polímeros entéricos dependentes de pH incluem, mas não estão limitados a, derivados de celulose (por exemplo, acetato ftalato de celulose (CAP)), ftalatos de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), carboximetilcelulose (CMC) ou um sal deste (por exemplo, um sal de sódio, tal como (CMC-Na)); Trimelitato de acetato de celulose (CAT), ftalato de acetato de hidroxipropilcelulose (HPCAP), ftalato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAP) e ftalato de acetato de metilcelulose (MCAP) ou polimetacrilatos (por exemplo, Eudragit® S). Em algumas modalidades, o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS). Em algumas modalidades, o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose de grau HG (HPMCAS-HG).

[00109] Em ainda outra modalidade, o polímero é um copolímero de polivinilpirrolidona, por exemplo, copolímero de avinilpirrolidona/acetato de vinila (PVP/VA).

[00110] Em modalidades em que o Composto II, Composto III-d ou Composto III formam uma dispersão sólida com um polímero, por exemplo, com um polímero HPMC, HPMCAS ou PVP/VA, a quantidade de polímero em relação ao peso total da dispersão sólida varia de 0,1% a 99% em peso. A menos que especificado de outra forma, as porcentagens de fármaco, polímero e outros excipientes, conforme descrito em uma dispersão, são fornecidas em porcentagens em peso. A quantidade de polímero é tipicamente de pelo menos 20% e de preferência pelo menos 30%, por exemplo, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45% ou 50% (por exemplo, 49,5%). A quantidade é

tipicamente 99% ou menos, e de preferência 80% ou menos, por exemplo 75% ou menos, 70% ou menos, 65% ou menos, 60% ou menos, ou 55% ou menos. Em uma modalidade, o polímero está em uma quantidade de até 50% do peso total da dispersão (e ainda mais especificamente, entre 40% e 50%, tal como 49%, 49,5% ou 50%).

[00111] Em algumas modalidades, o API (por exemplo, Composto II, Composto III-d ou Composto III) e o polímero estão presentes em quantidades aproximadamente iguais em peso, por exemplo, cada um dentre o polímero e o fármaco constituem a metade do peso percentual da dispersão. Por exemplo, o polímero está presente em 49,5% em peso e o Composto II, Composto III-d ou Composto III está presente em 50% em peso. Em outra modalidade, o Composto II, o Composto III-d ou o Composto III está presente em uma quantidade maior do que a metade do peso percentual das dispersões. Por exemplo, o polímero está presente em 20% em peso e o Composto II, Composto III-d ou Composto III está presente em 80% em peso. Em outras modalidades, o polímero está presente em 19,5% em peso e o Composto II, Composto III-d ou Composto III está presente em 80% em peso.

[00112] Em algumas modalidades, o API (por exemplo, Composto II, Composto III-d ou Composto III) e o polímero combinados representam 1% a 20% p/p de conteúdo sólido total da solução de secagem por pulverização antes da secagem por pulverização. Em algumas modalidades, o composto II, o composto III-d ou o composto III e o polímero combinado representam 5% a 15% p/p do conteúdo sólido total da solução de secagem por pulverização antes da secagem por pulverização. Em algumas modalidades, o Composto II, Composto III-d ou Composto III e o polímero combinados representam 11% p/p de conteúdo sólido total da solução de secagem por pulverização antes da secagem por pulverização.

[00113] Em algumas modalidades, a dispersão inclui ainda outros

ingredientes secundários, como um tensoativo (por exemplo, SLS). Em algumas modalidades, o tensoativo está presente em menos de 10% da dispersão, por exemplo, menor que 9%, menor que 8%, menor que 7%, menor que 6%, menor que 5%, menor que 4%, menor que 3%, menor que 2%, 1% ou 0,5%.

[00114] Em modalidades que incluem um polímero, o polímero está presente em uma quantidade eficaz para estabilizar a dispersão sólida. Estabilizar inclui inibir ou prevenir a cristalização de um API (por exemplo, Composto II, Composto III-d ou Composto III). Tal estabilização inibiria a conversão do API da forma amorfa para a forma cristalina. Por exemplo, o polímero evitaria pelo menos uma porção (por exemplo, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou mais) do API da conversão de uma forma amorfa em uma forma cristalina. A estabilização pode ser medida, por exemplo, medindo a temperatura de transição vítrea da dispersão sólida, medindo a quantidade de material cristalino, medindo a taxa de relaxamento do material amorfo ou medindo a solubilidade ou biodisponibilidade do API.

[00115] Em algumas modalidades, os polímeros para uso na divulgação têm uma temperatura de transição vítrea não inferior a 10-15°C mais baixa do que a temperatura de transição vítrea de API. Em alguns casos, a temperatura de transição vítrea do polímero é maior do que a temperatura de transição vítrea de API e, em geral, pelo menos 50°C mais alta do que a temperatura de armazenamento desejada do medicamento. Por exemplo, pelo menos 100°C, pelo menos 105°C, pelo menos 105°C, pelo menos 110°C, pelo menos 120°C, pelo menos 130°C, pelo menos 140°C, pelo menos 150°C, pelo menos 160°C, pelo menos 160°C ou mais.

[00116] Em algumas modalidades, os polímeros para uso na divulgação têm solubilidade semelhante ou melhor em solventes adequa-

dos para processos de secagem por pulverização em relação ao de um API (por exemplo, Composto II, Composto III-d ou Composto III). Em algumas modalidades, o polímero se dissolverá em um ou mais dos mesmos solventes ou sistemas de solventes que o API.

[00117] Em algumas modalidades, os polímeros para uso na divulgação podem aumentar a solubilidade de um API (por exemplo, Composto II, Composto III-d ou Composto III) em meio aquoso e fisiologicamente relativo, seja em relação à solubilidade do API na ausência de polímero ou em relação à solubilidade do API quando combinado com um polímero de referência. Por exemplo, os polímeros podem aumentar a solubilidade do Composto II, Composto III-d ou Composto III, reduzindo a quantidade de Composto II amorfo, Composto III-d ou Composto III que se converte em uma forma(s) cristalina(s), seja a partir de uma dispersão sólida amorfa ou de uma suspensão líquida.

[00118] Em algumas modalidades, os polímeros para uso na divulgação podem diminuir a taxa de relaxamento da substância amorfa.

[00119] Em algumas modalidades, os polímeros para uso na divulgação podem aumentar a estabilidade física e/ou química de um API (por exemplo, Composto II, Composto III-d ou Composto III).

[00120] Em algumas modalidades, os polímeros para uso na divulgação podem melhorar a capacidade de fabricação de um API (por exemplo, Composto II, Composto III-d ou Composto III).

[00121] Em algumas modalidades, os polímeros para uso na divulgação podem melhorar uma ou mais propriedades de manuseio, administração ou armazenamento de um API (por exemplo, Composto II, Composto III-d ou Composto III).

[00122] Em algumas modalidades, os polímeros para uso na divulgação têm pouca ou nenhuma interação desfavorável com outros componentes farmacêuticos, por exemplo, excipientes.

[00123] A adequação de um polímero candidato (ou outro compo-

nente) pode ser testada usando os métodos de secagem por pulverização (ou outros métodos) descritos neste documento para formar uma composição amorfa. A composição candidata pode ser comparada em termos de estabilidade, resistência à formação de cristais ou outras propriedades e comparada com uma preparação de referência, por exemplo, uma preparação de Composto I, Composto II, Composto III-d ou Composto III amorfo puro. Por exemplo, uma composição candidata pode ser testada para determinar se ela inibe o tempo para o início da cristalização mediada por solvente ou a conversão percentual em um determinado momento sob condições controladas, em pelo menos 50%, 75% ou 100%, bem como a preparação de referência ou uma composição candidata pode ser testada para determinar se possui biodisponibilidade ou solubilidade melhorada em relação ao Composto I, Composto II, Composto III-d ou Composto III cristalino.

[00124] Em algumas modalidades, a primeira dispersão sólida compreende um polímero de celulose. Por exemplo, a primeira dispersão sólida compreende hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Em algumas modalidades, a primeira dispersão sólida compreende uma razão em peso de HPMC para Composto II variando de 1:10 a 1:1. Em alguns casos, a razão em peso de HPMC para Composto II é de 1:3 a 1:5.

[00125] Em algumas modalidades, a segunda dispersão sólida compreende um polímero de celulose. Por exemplo, a segunda dispersão sólida compreende acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS).

[00126] Em algumas modalidades, cada uma dentre as primeira e segunda dispersões sólidas compreende uma pluralidade de partículas com um diâmetro médio de partícula de 5 a 100 microns. Em algumas modalidades, as partículas têm um diâmetro médio de partícula de 5 a 30 microns. Em algumas modalidades, as partículas têm um diâmetro

médio de partícula de 15 microns.

[00127] Em algumas modalidades, a primeira dispersão sólida compreende de 70% em peso a 90% em peso (por exemplo, de 75% em peso a 85% em peso) do Composto II.

[00128] Em algumas modalidades, a segunda dispersão sólida compreende de 70% em peso a 90% em peso (por exemplo, de 75% em peso a 85% em peso) do Composto III-d ou III.

[00129] Em algumas modalidades, cada uma dentre as primeira e segunda dispersões sólidas é uma dispersão seca por pulverização.

[00130] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica divulgada neste documento compreende ainda um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como veículos, adjuvantes ou carreadores farmacologicamente aceitáveis.

[00131] Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>a</sup> edição, 2005, ed. DB Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick e JC Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, o conteúdo de cada um dos quais é incorporado neste documento por referência, divulgam vários veículos usados na formulação de composições farmacologicamente aceitáveis e técnicas conhecidas para a sua preparação. Exceto na medida em que qualquer meio carreador convencional seja incompatível com os compostos da divulgação, tal como por produzir qualquer efeito biológico indesejável ou outrossim interagir de um modo prejudicial com qualquer outro componente da composição farmacologicamente aceitável, a sua utilização está contemplada estando dentro do âmbito desta divulgação.

[00132] Em uma modalidade, a composição farmacêutica da divulgação compreende um ou mais agentes de preenchimento, um desintegrante e um lubrificante.

[00133] Os agentes de preenchimento adequados para as compo-

sições farmacêuticas divulgadas neste documento são compatíveis com os outros ingredientes das composições farmacêuticas, ou seja, eles não reduzem substancialmente a solubilidade, a dureza, a estabilidade química, a estabilidade física ou a atividade biológica das composições farmacêuticas. Agentes de preenchimento exemplares incluem: celuloses, celuloses modificadas, (por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose hidroximetilcelulose, hidroxipropilcelulose), acetato de celulose, celulose microcristalina, fosfatos de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, amidos (por exemplo, amido de milho, amido de batata), açúcares (por exemplo, manitol, lactose, sacarose ou semelhantes) ou qualquer combinação dos mesmos. Em uma modalidade, o agente de preenchimento é celulose microcristalina.

[00134] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas compreendem um ou mais agentes de preenchimento em uma quantidade de pelo menos 5% em peso (por exemplo, pelo menos 20% em peso, pelo menos 30% em peso ou pelo menos 40% em peso) em peso da composição farmacêutica. Por exemplo, as composições farmacêuticas compreendem de 10% em peso a 60% em peso (por exemplo, de 20% em peso a 55% em peso, de 25% em peso a 50% em peso, ou de 27% em peso a 45% em peso) de agente de preenchimento, em peso da composição farmacêutica. Em outro exemplo, as composições farmacêuticas compreendem pelo menos 20% em peso (por exemplo, pelo menos 30% em peso ou pelo menos 40% em peso) de celulose microcristalina, por exemplo MCC Avicel PH102 ou Avicel PH101, em peso da composição farmacêutica. Em ainda outro exemplo, as composições farmacêuticas compreendem de 10% em peso a 60% em peso (por exemplo, de 20% em peso a 55% em peso ou de 25% em peso a 45% em peso) de microcelulose, em peso da composição farmacêutica.

[00135] Desintegrantes adequados para as composições farmacêu-

ticas divulgadas neste documento podem aumentar a dispersão das composições farmacêuticas e são compatíveis com os outros ingredientes das composições farmacêuticas, ou seja, eles não reduzem substancialmente a estabilidade química, a estabilidade física, a dureza ou a atividade biológica das composições farmacêuticas. Desintegrantes exemplares incluem croscarmelose de sódio, glicolato de amido de sódio, crospovidona ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade, o desintegrante é croscarmelose de sódio.

[00136] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas distribuídas neste documento compreendem desintegrante em uma quantidade de 10% em peso ou menos (por exemplo, 7% em peso ou menos, 6% em peso ou menos, ou 5% em peso ou menos) em peso da composição farmacêutica. Por exemplo, as composições farmacêuticas compreendem de 1% em peso a 10% em peso (por exemplo, de 1,5% em peso a 7,5% em peso ou de 2,5% em peso a 6% em peso) de desintegrante, em peso da composição farmacêutica. Em outro exemplo, as composições farmacêuticas compreendem 10% em peso ou menos (por exemplo, 7% em peso ou menos, 6% em peso ou menos, ou 5% em peso ou menos) de croscarmelose de sódio, em peso da composição farmacêutica. Em ainda outro exemplo, as composições farmacêuticas compreendem de 1% em peso a 10% em peso (por exemplo, de 1,5% em peso a 7,5% em peso ou de 2,5% em peso a 6% em peso) de croscarmelose de sódio, em peso da composição farmacêutica. Em alguns exemplos, as composições farmacêuticas compreendem de 0,1% em peso a 10% em peso (por exemplo, de 0,5% em peso a 7,5% em peso ou de 1,5% em peso a 6% em peso) de desintegrante, em peso da composição farmacêutica. Em outras modalidades adicionais, as composições farmacêuticas compreendem de 0,5% em peso a 10% em peso (por exemplo, de 1,5% em peso a 7,5% em peso ou de 2,5% em peso a 6% em peso) de desintegrante,

em peso da composição farmacêutica.

[00137] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem um lubrificante. Um lubrificante pode prevenir a adesão de um componente de mistura a uma superfície (por exemplo, a superfície de uma tigela de mistura, um rolo de granulação, uma matriz de compressão e/ou punção). Um lubrificante também pode reduzir o atrito entre as partículas dentro do granulado e melhorar a compressão e ejeção de composições farmacêuticas comprimidas de um granulador e/ou prensa de molde. Um lubrificante adequado para as composições farmacêuticas divulgadas neste documento é compatível com os outros ingredientes das composições farmacêuticas, ou seja, eles não reduzem substancialmente a solubilidade, a dureza, ou a atividade biológica das composições farmacêuticas. Lubrificantes exemplares incluem estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearato de sódio, ácido esteárico, estearato de alumínio, leucina, beenato de glicerila, óleo vegetal hidrogenado ou qualquer combinação dos mesmos. Em uma modalidade, o lubrificante é o estearato de magnésio.

[00138] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas compreendem um lubrificante em uma quantidade de 5% em peso ou menos (por exemplo, 4,75% em peso, 4,0% em peso ou menos, ou 3,00% em peso ou menos, ou 2,0% em peso ou menos) em peso da composição farmacêutica. Por exemplo, as composições farmacêuticas compreendem de 5% em peso a 0,10% em peso (por exemplo, de 4,5% em peso a 0,5% em peso ou de 3% em peso a 1% em peso) de lubrificante, em peso da composição farmacêutica. Em outro exemplo, as composições farmacêuticas compreendem 5% em peso ou menos (por exemplo, 4,0% em peso ou menos, 3,0% em peso ou menos, ou 2,0% em peso ou menos, ou 1,0% em peso ou menos) de estearato de magnésio, em peso da composição farmacêutica. Em ainda outro

exemplo, as composições farmacêuticas compreendem de 5% em peso a 0,10% em peso (por exemplo, de 4,5% em peso a 0,15% em peso ou de 3,0% em peso a 0,50% em peso) de estearato de magnésio, em peso da composição farmacêutica.

[00139] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento são comprimidos.

[00140] Quaisquer dispersões secas por pulverização adequadas do Composto II, Composto III-d e Composto III podem ser usadas para as composições farmacêuticas divulgadas neste documento. Algumas exemplos para o Composto II e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser encontrados em WO 2011/119984 e WO 2014/015841, todos os quais são incorporados neste documento por referência. Alguns exemplos para o Composto III e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser encontrados em WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731, e WO 2013/130669, todos os quais são incorporados neste documento por referência.

[00141] As composições farmacêuticas compreendendo o Composto II e o Composto III são divulgadas na Publicação PCT N° WO 2015/160787, incorporada neste documento por referência. Uma modalidade exemplificativa é mostrada na seguinte Tabela 2:

**Tabela 2.** Comprimido exemplificativo compreendendo 100 mg de Composto II e 150 mg de Composto III.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
intragranular	Composto II SDD (dispersão seca por pulverização) (80% em peso de Composto II, 20% em peso de HPMC)	125
	Composto III SDD (80% em peso do Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS-HG; 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,5
	Celulose microcristalina	131,4
	Croscarmelose de Sódio	29,6
	<b>Total</b>	<b>473,5</b>
Extragranular	Celulose microcristalina	112,5
	Estearato de Magnésio	5,9
	<b>Total</b>	<b>118,4</b>
<b>Comprimido total não revestido</b>		<b>591,9</b>
Revestimento de película	Opadry	17,7
<b>Comprimido totalmente revestido</b>		<b>609,6</b>

[00142] As composições farmacêuticas compreendendo o Composto III são divulgadas na Publicação PCT N° WO 2010/019239, incorporada neste documento por referência. Uma modalidade exemplificativa é mostrada na seguinte Tabela 3:

**Tabela 3:** Ingredientes para o Comprimido Exemplificativo do Composto III.

<b>Formulação de Comprimido</b>	<b>Dose Percentual % p./p.</b>	<b>Dose (mg)</b>	<b>Lote (g)</b>
Composto III SDD (80% em peso do Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS-HG; 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	34,1%	187,5	23,9
Celulose microcristalina	30,5%	167,8	21,4
Lactose	30,4%	167,2	21,3
Croscarmelose de sódio	3%	16,5	2,1
SLS	0,5%	2,8	0,4
Dióxido de silício coloidal	0,5%	2,8	0,4
Estearato de magnésio	1%	5,5	0,7
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>550</b>	<b>70</b>

[00143] Composições farmacêuticas adicionais compreendendo o Composto III são divulgadas na Publicação PCT N° WO 2013/130669, incorporada neste documento por referência. Minicomprimidos exemplificativos (~2 mm de diâmetro, ~2 mm de espessura, cada minicomprimido pesando 6,9 mg) foram formulados para ter 50 mg de Composto III por 26 mini-comprimidos e 75 mg de Composto III por 39 minicomprimidos usando as quantidades de ingredientes citados na Tabela 4, abaixo.

**Tabela 4:** Ingredientes para mini-comprimidos para potência de 50 mg e 75 mg

<b>Formulação de Comprimido</b>	<b>Dose Percentual % p./p.</b>	<b>Dose (mg) Potência de 50 mg</b>	<b>Dose (mg) Potência de 75 mg</b>	<b>Lote (g)</b>
Composto III SDD (80% em peso do Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS-HG; 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	35	62,5	93,8	1753,4
Manitol	13,5	24,1	36,2	675,2
Lactose	41	73,2	109,8	2050,2
Sucralose	2,0	3,6	5,4	100,1
Croscarmelose de sódio	6,0	10,7	16,1	300,1
Dióxido de silício coloidal	1,0	1,8	2,7	50,0
Estearato de magnésio	1,5	2,7	4,0	74,2
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>178,6</b>	<b>268</b>	<b>5003,2</b>

[00144] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
<b>intragranular:</b>	
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III-d, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
celulose microcristalina	75 a 85 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	25 a 35 mg

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
<b>extragranular:</b>	
celulose microcristalina	115 a 120 mg
estearato de magnésio	3 a 7 mg

[00145] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
<b>intragranular:</b>	
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III-d, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 25 mg
<b>extragranular:</b>	
celulose microcristalina	85 a 95 mg
estearato de magnésio	2 a 6 mg

[00146] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III-d, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	25 a 35 mg
celulose microcristalina	195 a 200 mg
estearato de magnésio	3 a 7 mg

[00147] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III-d, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 25 mg
celulose microcristalina	85 a 95 mg
estearato de magnésio	2 a 6 mg

[00148] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III-d, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 30 mg
celulose microcristalina	135 a 145 mg
estearato de magnésio	2 a 6 mg

[00149] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III-d, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	35 a 40 mg
lactose mono-hidratada	105 a 115 mg
celulose microcristalina	220 a 230 mg
dióxido de silício coloidal	1 a 5 mg
estearato de magnésio	4 a 7 mg

[00150] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III-d, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 30 mg
lactose mono-hidratada	40 a 50 mg
celulose microcristalina	90 a 100 mg
dióxido de silício coloidal	1 a 5 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00151] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III-d, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 30 mg
celulose microcristalina	135 a 145 mg
dióxido de silício coloidal	1 a 5 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00152] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III-d, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 30 mg
celulose microcristalina	135 a 145 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00153] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
<b>intragranular:</b>	
Composto I	90 a 110 mg

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
celulose microcristalina	75 a 85 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	25 a 35 mg
<b>extragranular:</b>	
celulose microcristalina	115 a 120 mg
estearato de magnésio	3 a 7 mg

[00154] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
<b>intragranular:</b>	
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 25 mg
celulose microcristalina	85 a 90 mg
<b>extragranular:</b>	
celulose microcristalina	115 a 120 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00155] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
<b>intragranular:</b>	
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 25 mg
<b>extragranular:</b>	
celulose microcristalina	85 a 95 mg
estearato de magnésio	2 a 6 mg

[00156] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
<b>intragranular:</b>	
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 25 mg
<b>extragranular:</b>	
celulose microcristalina	270 a 275 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00157] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
intragranular:	
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 25 mg
celulose microcristalina	85 a 90 mg
extragranular:	
croscarmelose de sódio (CCS)	5 a 10 mg
celulose microcristalina	105 a 115 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00158] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
intragranular:	
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
celulose microcristalina	105 a 115 mg
extragranular:	
croscarmelose de sódio (CCS)	25 a 35 mg
celulose microcristalina	85 a 90 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00159] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas

divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
<b>intragranular:</b>	
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
celulose microcristalina	195 a 200 mg
<b>extragranular:</b>	
croscarmelose de sódio (CCS)	25 a 35 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00160] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
<b>intragranular:</b>	
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	12 a 17 mg
celulose microcristalina	60 a 70 mg
<b>extragranular:</b>	
Composto I	90 a 110 mg
celulose microcristalina	95 a 105 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00161] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
<b>intragranular:</b>	
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	10 a 20 mg
celulose microcristalina	60 a 70 mg
<b>extragranular:</b>	
Composto I	90 a 110 mg
celulose microcristalina	195 a 205 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00162] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	25 a 35 mg
celulose microcristalina	195 a 205 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00163] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 25 mg
celulose microcristalina	200 a 210 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00164] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 25 mg
celulose microcristalina	85 a 95 mg
estearato de magnésio	2 a 6 mg

[00165] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	20 a 25 mg
celulose microcristalina	270 a 275 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00166] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	25 a 35 mg
celulose microcristalina	195 a 205 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00167] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
croscarmelose de sódio (CCS)	25 a 35 mg
celulose microcristalina	195 a 205 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00168] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	25 a 35 mg
celulose microcristalina	195 a 200 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00169] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	12 a 17 mg
celulose microcristalina	160 a 170 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00170] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas

divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>mg por composição farmacêutica</b>
Composto I	90 a 110 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto II, 20% em peso de hipromelose	60 a 65 mg
dispersão sólida contendo 80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de acetato succinato de hipromelose e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	90 a 95 mg
croscarmelose de sódio (CCS)	10 a 20 mg
celulose microcristalina	260 a 270 mg
estearato de magnésio	2 a 7 mg

[00171] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p) (com base no peso total da composição farmacêutica)</b>
Composto (I)	12% em peso a 30% em peso
Composto (II)	5% em peso a 15% em peso
Composto III-d ou Composto (III)	10% em peso a 25% em peso
Croscarmelose de sódio	3% em peso - 8% em peso
Celulose microcristalina	20% em peso a 45% em peso
Estearato de magnésio	0,5% em peso a 2% em peso

[00172] Em algumas modalidades, as composição farmacêutica divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p) (com base no peso total da composição farmacêutica)</b>
Composto (I)	18% em peso a 23% em peso
Composto (II)	8% em peso a 12% em peso
Composto III-d ou Composto (III)	13% em peso a 18% em peso
Croscarmelose de sódio	3% em peso - 7% em peso
Celulose microcristalina	35% em peso a 45% em peso
Estearato de magnésio	0,5% em peso a 1,5% em peso

[00173] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	15% em peso a 25% em peso
Composto (II)	5% em peso a 10% em peso
Composto III-d ou Composto (III)	7% em peso a 15% em peso
Croscarmelose de sódio	3% em peso - 7% em peso
Celulose microcristalina	30% em peso a 50% em peso
Estearato de magnésio	0,5% em peso a 1,5% em peso

[00174] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	20% em peso a 25% em peso
Composto (II)	7% em peso a 15% em peso
Composto III-d ou Composto (III)	15% em peso a 20% em peso
Croscarmelose de sódio	3% em peso - 7% em peso
Celulose microcristalina	15% em peso a 25% em peso
Estearato de magnésio	0,5% em peso a 1,5% em peso

[00175] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	20% em peso a 25% em peso
Composto (II)	7% em peso a 15% em peso
Composto III-d ou Composto (III)	15% em peso a 20% em peso
Croscarmelose de sódio	3% em peso - 7% em peso
Celulose microcristalina	25% em peso a 35% em peso
Estearato de magnésio	0,5% em peso a 1,5% em peso

[00176] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	22% a 28% em peso
Composto (II)	10% em peso a 15% em peso
Composto III-d ou Composto (III)	15% em peso a 25% em peso
Croscarmelose de sódio	3% em peso - 7% em peso
Celulose microcristalina	15% em peso a 25% em peso
Estearato de magnésio	0,5% em peso a 1,5% em peso

[00177] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	15% em peso a 20% em peso
Composto (II)	7% em peso a 15% em peso
Composto III-d ou Composto (III)	10% em peso a 15% em peso
Croscarmelose de sódio	3% em peso - 5% em peso
Celulose microcristalina	45% em peso a 55% em peso
Estearato de magnésio	0,5% em peso a 1,5% em peso

[00178] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	20,5±0,5
Composto (II)	10,2±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	15,4±0,5
Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
Celulose microcristalina	40,5±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00179] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG (intragranular)</b>	Composto (I)	20,5±0,5
	Composto (II)	10,2±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	15,4±0,5
	Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
	Celulose microcristalina	16,5±0,5
<b>EG (Extragranular)</b>	Celulose microcristalina	24,0±0,5
	Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00180] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	26,9±0,5
Composto (II)	16,8±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	25,3±0,5
Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
Celulose microcristalina	24,0±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00181] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (I)	26,9±0,5
	Composto (II)	16,8±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	25,3±0,5
	Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
<b>EG</b>	Celulose microcristalina	24,0±0,5
	Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00182] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	23,4±0,5
Composto (II)	11,7±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	17,6±0,5
Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
Celulose microcristalina	33,0±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00183] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (I)	23,42±0,5
	Composto (II)	11,7±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	17,6±0,5
	Celulose microcristalina	33,0±0,5
	Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
<b>EG</b>	Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00184] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	20,5±0,5
Composto (II)	10,3±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	15,4±0,5
Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
Celulose microcristalina	40,5±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00185] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (I)	20,5±0,5
	Composto (II)	10,3±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	15,4±0,5
	Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
	Celulose microcristalina	16,5±0,5
<b>EG</b>	Celulose microcristalina	24,0±0,5
	Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00186] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	20,5±0,5
Composto (II)	12,8±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	19,2±0,5
Croscarmelose de sódio	4,5±0,5

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Celulose microcristalina	40,0±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00187] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (I)	20,5±0,5
	Composto (II)	12,8±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	19,2±0,5
	Croscarmelose de sódio	4,5±0,5
	Celulose microcristalina	18,0±0,5
<b>EG</b>	Celulose microcristalina	24,0±0,5
	Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00188] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	26,9±0,5
Composto (II)	13,5±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	20,2±0,5
Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
Celulose microcristalina	24,0±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00189] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (I)	26,9±0,5
	Composto (II)	13,5±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	20,2±0,5
	Croscarmelose de sódio	6,00±0,5
<b>EG</b>	Celulose microcristalina	24,0±0,5
	Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00190] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	18,0±0,5
Composto (II)	9,0±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	13,5±0,5
Croscarmelose de sódio	4,0±0,5
Celulose microcristalina	49,0±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00191] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (I)	18,0±0,5
	Composto (II)	9,0±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	13,5±0,5
	Croscarmelose de sódio	4,0±0,5
<b>EG</b>	Celulose microcristalina	49,0±0,5
	Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00192] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas

divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	20,5±0,5
Composto (II)	10,3±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	15,4±0,5
Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
Celulose microcristalina	40,5±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00193] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (I)	20,5±0,5
	Composto (II)	10,3±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	15,4±0,5
	Croscarmelose de sódio	4,5±0,5
	Celulose microcristalina	18,0±0,5
<b>EG</b>	Croscarmelose de sódio	1,5±0,5
	Celulose microcristalina	22,5±0,5
	Estearato de magnésio	1,00±0,5

[00194] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (I)	20,5±0,5
	Composto (II)	12,8±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	19,2±0,5
	Celulose microcristalina	22,5±0,5

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>EG</b>	Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
	Celulose microcristalina	18,0±0,5
	Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00195] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (I)	20,5±0,5
	Composto (II)	10,3±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	15,4±0,5
	Croscarmelose de sódio	4,5±0,5
	Celulose microcristalina	18 ± 0,5
<b>EG</b>	Croscarmelose de sódio	1,5±0,5
	Celulose microcristalina	22,5±0,5
	Estearato de magnésio	1±0,5

[00196] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total do comprimido)
<b>IG</b>	Composto (I)	20,5±0,5
	Composto (II)	10,3±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	15,4±0,5
	Croscarmelose de sódio	4,5±0,5
	Celulose microcristalina	18,0±0,5
<b>EG</b>	Croscarmelose de sódio	1,5±0,5
	Celulose microcristalina	22,5±0,5
	Estearato de magnésio	1,00±0,5

[00197] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (I)	20,5±0,5
	Composto (II)	10,2±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	15,4±0,5
	Celulose microcristalina	40,5±0,5
<b>EG</b>	Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
	Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00198] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	22,7±0,5
Composto (II)	11,3±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	17,0±0,5
Croscarmelose de sódio	3,4±0,5
Celulose microcristalina	37,6±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00199] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (II)	11,3±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	17,0±0,5
	Croscarmelose de sódio	3,4±0,5
	Celulose microcristalina	14,9±0,5

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>EG</b>	Composto (I)	22,7±0,5
	Celulose microcristalina	22,7±0,5
	Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00200] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	18,4±0,5
Composto (II)	9,2±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	13,8±0,5
Croscarmelose de sódio	2,7±0,5
Celulose microcristalina	49,0±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00201] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
<b>IG</b>	Composto (II)	9,2±0,5
	Composto III-d ou Composto (III)	13,8±0,5
	Croscarmelose de sódio	2,7±0,5
	Celulose microcristalina	12,1±0,5
<b>EG</b>	Composto (I)	18,4±0,5
	Celulose microcristalina	36,9±0,5
	Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00202] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	15,6±0,5
Composto (II)	9,8±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	14,6±0,5
Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
Lactose mono-hidratada	17,5±0,5
Celulose microcristalina	35,0±0,5
Dióxido de silício coloidal	0,5±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00203] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	23,4±0,5
Composto (II)	11,7±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	17,6±0,5
Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
Lactose mono-hidratada	10,8±0,5
Celulose microcristalina	21,7±0,5
Dióxido de silício coloidal	0,5±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00204] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	23,4±0,5
Composto (II)	11,7±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	17,6±0,5
Croscarmelose de sódio	6,0±0,5

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Celulose microcristalina	32,5±0,5
Dióxido de silício coloidal	0,5±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00205] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Componente</b>	<b>Composição (% p/p)</b> (com base no peso total da composição farmacêutica)
Composto (I)	23,4±0,5
Composto (II)	11,7±0,5
Composto III-d ou Composto (III)	17,6±0,5
Croscarmelose de sódio	6,0±0,5
Celulose microcristalina	33,0±0,5
Estearato de magnésio	1,0±0,5

[00206] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

(A) uma porção intragranular que compreende:

(a) 10 mg a 110 mg do Composto I;

(b) 25 mg a 70 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) 85 mg a 195 mg, de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de um acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida;

(d) 10 mg a 45 mg de croscarmelose de sódio; e

- (e) 40 mg a 115 mg de celulose microcristalina; e
- (B) uma porção extragranular que compreende:
- (f) 55 mg a 165 mg de celulose microcristalina; e
- (g) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00207] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

- (A) uma porção intragranular que compreende:
  - (a) 95 mg a 105 mg de Composto I;
  - (b) 60 mg a 65 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida;
  - (c) 185 mg a 190 mg, de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de um acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida;
  - (d) 35 mg a 45 mg de croscarmelose de sódio;
  - (e) 105 mg a 115 mg de celulose microcristalina; e
- (B) uma porção extragranular que compreende:
  - (f) 155 mg a 165 mg de celulose microcristalina; e
  - (g) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00208] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

- (A) uma porção intragranular que compreende:
  - (a) 45 mg a 55 mg de Composto I;
  - (b) 25 mg a 55 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilce-

lulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida;

(c) 90 mg a 100 mg, de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de um acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida;

(d) 15 mg a 25 mg de croscarmelose de sódio;

(e) 50 mg a 60 mg de celulose microcristalina; e

(B) uma porção extragranular que compreende:

(f) 75 mg a 85 mg de celulose microcristalina; e

(g) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00209] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

(A) uma porção intragranular que compreende:

(a) 45 mg a 55 mg de Composto I;

(b) 60 mg a 65 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida;

(c) 185 mg a 190 mg, de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de um acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida;

(d) 30 mg a 40 mg de croscarmelose de sódio;

(e) 90 mg a 100 mg de celulose microcristalina; e

(B) uma porção extragranular que compreende:

(f) 130 mg a 145 mg de celulose microcristalina; e

(g) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00210] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

(A) uma porção intragranular que compreende:

(a) 20 mg a 30 mg de Composto I;

(b) 30 mg a 35 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida;

(c) 90 mg a 100 mg, de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de um acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida;

(d) 15 mg a 25 mg de croscarmelose de sódio;

(e) 45 mg a 50 mg de celulose microcristalina; e

(B) uma porção extragranular que compreende:

(f) 65 mg a 70 mg de celulose microcristalina; e

(g) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00211] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

(A) uma porção intragranular que compreende:

(a) 20 mg a 30 mg de Composto I;

(b) 60 mg a 65 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida;

(c) 185 mg a 190 mg, de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso

total da segunda dispersão sólida; 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de um acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida;

(d) 35 mg a 45 mg de croscarmelose de sódio;

(e) 80 mg a 90 mg de celulose microcristalina; e

(B) uma porção extragranular que compreende:

(f) 120 mg a 130 mg de celulose microcristalina; e

(g) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00212] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

(A) uma porção intragranular que compreende:

(a) 10 mg a 15 mg do Composto I;

(b) 25 mg a 35 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida;

(c) 90 mg a 100 mg, de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de um acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida;

(d) 10 mg a 20 mg de croscarmelose de sódio;

(e) 40 mg a 50 mg de celulose microcristalina; e

(B) uma porção extragranular que compreende:

(f) 60 mg a 65 mg de celulose microcristalina; e

(g) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00213] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Nome do Material</b>	<b>mg por comprimido</b>
<b>Intragranular</b>	Composto I	100,0±0,5
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5±0,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	93,8±0,5
	Croscarmelose de sódio	29,3±0,5
	Celulose microcristalina	80,5±0,5
<b>extragranular</b>	Celulose microcristalina	117,1±0,5
	Estearato de magnésio	4,9±0,5
	Revestimento	14,6±0,5

[00214] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
intragranular	Composto I	100,0±0,5
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5±0,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,6±0,5
	Croscarmelose de Sódio	29,3±0,5
	Celulose microcristalina	80,5±0,5
Extragranular	Celulose microcristalina	117,1±0,5
	Estearato de Magnésio	4,9±0,5

[00215] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
intragranular	Composto I	100,0±0,5
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,4±0,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,6±0,5
	Croscarmelose de Sódio	22,3±0,5
Extragranular	Celulose microcristalina	89,1±0,5
	Estearato de Magnésio	3,7±0,5

[00216] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Composto I	100±0,5
Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5±0,5
Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,6±0,5
Celulose microcristalina	140,9±0,5
Croscarmelose de Sódio	25,6±0,5
Estearato de magnésio	4,3±0,5

[00217] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
intragranular	Composto I	100±0,5
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5±0,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,5±0,5
	Croscarmelose de sódio	40±0,5
	Celulose microcristalina	110±0,5
Extragranular	Celulose microcristalina	160±0,5
	Estearato de magnésio	6,7±0,5
	Revestimento de película	20±0,5

[00218] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
intragranular	Composto I	50±0,5
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	31,2±0,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	93,7±0,5
	Croscarmelose de sódio	20±0,5
	Celulose microcristalina	55±0,5
Extragranular	Celulose microcristalina	80±0,5
	Estearato de magnésio	3,3±0,5
	Revestimento de película	10±0,5

[00219] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
intragranular	Composto I	50±0,5
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5±0,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,5±0,5
	Croscarmelose de sódio	34,3± 0,5
	Celulose microcristalina	94,3± 0,5
Extragranular	Celulose microcristalina	137,1±0,5
	Estearato de magnésio	5,7±0,5
	Revestimento de película	17,1±0,5

[00220] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
intragranular	Composto I	25±0,5
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	31,2±0,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	93,7±0,5
	Croscarmelose de sódio	17,1±0,5
	Celulose microcristalina	47,1±0,5

	Ingrediente	Quantidade por comprimido (mg)
Extragranular	Celulose microcristalina	68,6±0,5
	Estearato de magnésio	2,9±0,5
	Revestimento de película	8,6±0,5

[00221] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	Ingrediente	Quantidade por comprimido (mg)
intragranular	Composto I	25±0,5
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5±0,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,5±0,5
	Croscarmelose de sódio	31,4±0,5
	Celulose microcristalina	86,4±0,5
Extragranular	Celulose microcristalina	125,7±0,5
	Estearato de magnésio	5,2±0,5
	Revestimento de película	15,7±0,5

[00222] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento compreendem:

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
intragranular	Composto I	12,5±0,5
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	31,2±0,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	93,7±0,5
	Croscarmelose de sódio	15,7±0,5
	Celulose microcristalina	43,2±0,5
Extragranular	Celulose microcristalina	62,9±0,5
	Estearato de magnésio	2,6±0,5
	Revestimento de película	7,9±0,5

[00223] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas divulgadas neste documento são comprimidos.

### ***Processos de fabricação de comprimidos***

[00224] Os comprimidos da divulgação podem ser produzidos compactando ou comprimindo uma mistura ou composição, por exemplo, pó ou grânulos, sob pressão para formar uma forma tridimensional estável (por exemplo, um comprimido). Conforme utilizado neste documento, "comprimido" inclui formas de unidade de dosagem farmacêutica comprimida de todas as formas e tamanhos, quer revestidos ou não revestidos. Em algumas modalidades, os métodos de preparação dos comprimidos aqui divulgados compreendem (a) misturar o Composto I e a primeira e a segunda dispersões sólidas para formar uma primeira mistura; e (b) comprimir uma mistura de comprimido compreendendo a primeira mistura em um comprimido. Conforme utilizado neste documento, o termo "mistura" inclui misturar, unir e combinar. Em algumas modalidades, a mistura de comprimidos compreende ainda um ou

mais excipientes farmacologicamente aceitáveis e os métodos compreendem ainda misturar a primeira mistura com o referido um ou mais excipientes para formar a mistura de comprimidos. A mistura da primeira mistura com um ou mais excipientes pode ser realizada em uma ou mais etapas. Em uma modalidade, um ou mais excipientes são misturados para formar uma segunda mistura; e a primeira e a segunda misturas são misturadas para formar a mistura de comprimidos antes da etapa de compressão. Em uma modalidade, um ou mais excipientes podem ser misturados com a primeira mistura em mais de uma parte, por exemplo, alguns excipientes misturados com a primeira mistura primeiro e os outros excipientes seguidos posteriormente. Em algumas modalidades, os comprimidos divulgados neste documento são uma parte intragranular e uma parte extragranular, conforme descrito acima, e um ou mais excipientes incluídos na parte intragranular são misturados para formar uma segunda mistura e um ou mais excipientes incluídos em as partes extragranulares são misturadas para formar uma terceira mistura e a primeira mistura é combinada com a segunda mistura, e as primeira e segunda misturas combinadas são combinadas com a terceira mistura para formar uma mistura de comprimido.

[00225] Em algumas modalidades, os métodos de preparação dos comprimidos divulgados neste documento compreendem: (a) misturar o Composto I e a primeira e a segunda dispersões sólidas para formar uma primeira mistura; (b) misturar a primeira mistura com um ou mais dentre celulose microcristalina, croscarmelose de sódio e estearato de magnésio para formar uma mistura de comprimido; e (c) comprimir a mistura do comprimido em um comprimido.

[00226] Em algumas modalidades, os métodos de preparação dos comprimidos divulgados neste documento compreendem:

(a) misturar o Composto I e a primeira e a segunda dispersões sólidas descritas acima para formar uma primeira mistura; (b)

misturar um ou mais dentre celulose microcristalina, croscarmelose de sódio e estearato de magnésio em uma parte intragranular para formar uma segunda mistura; (c) misturar um ou mais dentre celulose microcristalina, croscarmelose de sódio e estearato de magnésio em uma parte extragranular para formar uma terceira mistura; (d) misturar a primeira, segunda e terceira misturas para formar uma mistura de comprimidos; e (e) comprimir a mistura de comprimidos compreendendo a primeira, segunda e terceira misturas em um comprimido. Note-se que as etapas (a), (b) e (c) podem ocorrer em qualquer ordem.

[00227] Em algumas modalidades, os métodos divulgados neste documento compreendem ainda o revestimento do comprimido.

[00228] Em algumas modalidades, os métodos divulgados neste documento compreendem ainda a granulação da primeira, segunda e/ou terceira misturas antes da compressão da mistura de comprimidos. Quaisquer métodos adequados conhecidos na técnica para granulação e compressão de composições farmacêuticas podem ser usados. Note-se que a etapa (a) pode ocorrer antes da etapa (b) ou a etapa (b) pode ocorrer antes da etapa (a).

#### Granulação e Compressão

[00229] Em algumas modalidades, formas sólidas, incluindo pós compreendendo um ou mais APIs (por exemplo, Composto I, Composto II, Composto III-d e/ou Composto III) e os excipientes farmacêuticamente aceitáveis incluídos (por exemplo, agente de preenchimento, diluente, desintegrante, tensoativo, deslizante, aglutinante, lubrificante ou qualquer combinação dos mesmos) pode ser submetido a um processo de granulação a seco. O processo de granulação a seco faz com que o pó se aglomere em partículas maiores com um tamanho adequado para processamento posterior. A granulação a seco pode melhorar a fluidez de uma mistura para produzir comprimidos que atendam à demanda de variação de massa ou uniformidade de conte-

údo.

[00230] Em algumas modalidades, as formulações podem ser produzidas usando uma ou mais etapas de mistura e granulação a seco. A ordem e o número da mistura por granulação. Pelo menos um dos excipientes e o(s) API(s) podem ser indivíduos a granulação a seco ou granulação úmida de alto cisalhamento ou granulação úmida de parafuso duplo antes da compressão em comprimidos. A granulação a seco pode ser realizada por um processo mecânico, que transfere energia para a mistura sem qualquer uso de quaisquer substâncias líquidas (nem na forma de soluções aquosas, soluções à base de solutos orgânicos ou misturas dos mesmos) em contraste com os processos de granulação úmida, também contemplado neste documento. Geralmente, o processo mecânico requer compactação, como a fornecida pela compactação a rolo. Um exemplo de método alternativo para granulação a seco é o slugging. Em algumas modalidades, podem ser usadas granulações úmidas em vez da granulação a seco.

[00231] Em algumas modalidades, a compactação por rolo é um processo de granulação que compreende a compactação mecânica de uma ou mais substâncias. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de pós é prensada, ou seja, compactada por rolo, entre dois rolos rotativos para fazer uma folha sólida que é subsequentemente triturada em uma peneira para formar um material particulado. Neste material particulado, um contato mecânico próximo entre os ingredientes pode ser obtido. Um exemplo de equipamento de compactação a rolo é o Minipactor® a Gerteis 3W-Polygran da Gerteis Maschinen + Processengineering AG.

[00232] Em algumas modalidades, a compressão do comprimido de acordo com a divulgação pode ocorrer sem qualquer uso de quaisquer substâncias líquidas (nem na forma de soluções aquosas, soluções à base de solutos orgânicos ou misturas dos mesmos), ou seja, um pro-

cesso de granulação a seco. Em uma modalidade típica, o núcleo ou comprimido resultante tem uma resistência à tração na faixa de 0,5 MPa a 3,0 MPa; como 1,0 a 2,5 MPa, como na faixa de 1,5 a 2,0 MPa.

[00233] Em algumas modalidades, os ingredientes são pesados de acordo com a fórmula definida neste documento. Em seguida, todos os ingredientes intragranulares são peneirados e bem misturados. Os ingredientes podem ser lubrificados com um lubrificante adequado, por exemplo, estearato de magnésio. A próxima etapa pode compreender a compactação/fragmentação da mistura em pó e dos ingredientes dimensionados. Em seguida, as misturas compactadas ou fragmentadas são moídas em grânulos e podem, opcionalmente, ser peneiradas para obter o tamanho desejado. Em seguida, os grânulos podem ser ainda misturados ou lubrificados com, por exemplo, estearato de magnésio. Em seguida, a composição granular da divulgação pode ser comprimida em punções adequados em várias formulações farmacêuticas de acordo com a divulgação. Opcionalmente, os comprimidos podem ser revestidos com um revestimento de película.

[00234] Outro aspecto da divulgação fornece um método para a produção de uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de uma composição compreendendo um ou mais APIs (por exemplo, Composto I, Composto II, Composto III-d e/ou Composto III); e um ou mais excipientes selecionados de: um ou mais agentes de preenchimento, um diluente, um aglutinante, um deslizante, um tensoativo, um lubrificante, um desintegrante e compressão da composição em um comprimido.

### Revestimento

[00235] Em algumas modalidades, os comprimidos aqui divulgados podem ser revestidos com um revestimento de filme e opcionalmente rotulados com um logotipo, outra imagem e/ou texto usando uma tinta adequada. Em ainda outras modalidades, os comprimidos divulgados

neste documento podem ser revestidos com um revestimento de película, encerados e opcionalmente rotulados com um logotipo, outra imagem e/ou texto usando uma tinta adequada. Revestimentos e tintas adequados para filmes são compatíveis com os outros ingredientes dos comprimidos, por exemplo, eles não reduzem substancialmente a solubilidade, a estabilidade química, a estabilidade física, a dureza ou a atividade biológica dos comprimidos. Os corantes e tintas adequados podem ser de qualquer cor e são à base de água ou à base de solvente. Em uma modalidade, os comprimidos divulgados neste documento são revestidos com um corante e, em seguida, rotulados com um logotipo, outra imagem e/ou texto usando uma tinta adequada.

[00236] Em algumas modalidades, os comprimidos divulgados neste documento são revestidos com uma película que compreende 2-6% em peso do peso do comprimido não revestido. Em algumas modalidades, a película compreende um ou mais corantes e/ou pigmentos. Em algumas modalidades, os comprimidos divulgados neste documento são revestidos com uma película que compreende um ou mais corantes e/ou pigmentos e em que a película compreende 2 - 5% em peso do peso do comprimido não revestido. Em algumas modalidades, os comprimidos divulgados neste documento são revestidos com uma película que compreende um ou mais corantes e/ou pigmentos e em que a película compreende 2 - 4% em peso do peso do comprimido não revestido. Os comprimidos coloridos podem ser rotulados com um logotipo e um texto indicando a concentração do ingrediente ativo no comprimido usando uma tinta adequada.

### ***Métodos de Tratamento***

[00237] Os comprimidos divulgados neste documento podem ser administrados uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia. Em algumas modalidades, um ou mais dos comprimidos são administrados por dosagem. Em algumas modalidades, dois comprimidos por

dose são administrados. Em algumas modalidades, dois comprimidos por dose são administrados uma vez por dia. Em algumas modalidades, dois comprimidos por dose são administrados duas vezes por dia. Uma quantidade eficaz dos APIs (por exemplo, Composto (I)) é administrada ao paciente com ou usando um ou mais comprimidos divulgados neste documento.

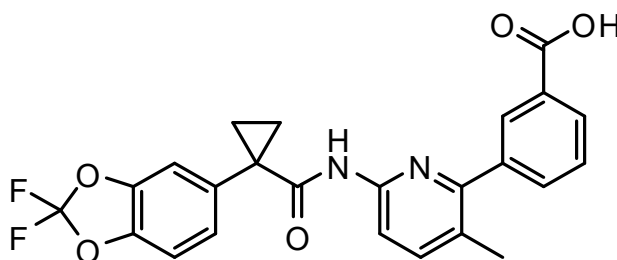
[00238] Os comprimidos divulgados neste documento são úteis para o tratamento da fibrose cística.

[00239] Em alguns aspectos, os comprimidos divulgados neste documento podem ser usados em terapias de combinação. Em algumas modalidades, os comprimidos divulgados neste documento podem ser administrados simultaneamente, antes ou após, pelo menos, um ingrediente farmacêutico ativo ou procedimentos médicos.

[00240] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas são um comprimido. Em algumas modalidades, os comprimidos são adequados para administração oral.

[00241] Os comprimidos divulgados neste documento, opcionalmente com ingredientes farmacêuticos ativos adicionais ou procedimentos médicos, são úteis para o tratamento de fibrose cística em um paciente.

[00242] Os compostos I, II, III-d e III são conforme representados acima. O composto IV é representado como tendo a seguinte estrutura:



[00243] Um nome químico para o Composto IV é ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico.

[00244] Uma mutação de CFTR pode afetar a quantidade de CFTR, ou seja, o número de canais de CFTR na superfície da célula, ou pode impactar a função de CFTR, ou seja, a capacidade funcional de cada canal abrir e transportar íons. Mutações que afetam a quantidade de CFTR incluem mutações que causam síntese defeituosa (defeito de Classe I), mutações que causam processamento e tráfego defeituosos (defeito de Classe II), mutações que causam síntese reduzida de CFTR (defeito de Classe V) e mutações que reduzem a estabilidade superficial CFTR (defeito de classe VI). Mutações que afetam a função CFTR incluem mutações que causam gating defeituoso (defeito de Classe III) e mutações que causam condutância defeituosa (defeito de Classe IV). Algumas mutações CFTR exibem características de várias classes.

[00245] Em algumas modalidades, são divulgados neste documento métodos de tratamento, redução da gravidade ou tratamento sintomático da fibrose cística em um paciente, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto, o sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou um análogo deuterado de qualquer um dos precedentes; ou uma composição farmacêutica desta divulgação a um paciente, tal como um humano, em que o referido paciente tenha fibrose cística. Em algumas modalidades, o paciente possui um genótipo F508del/função mínima (MF), genótipo F508del/F508del (homozigótico para a mutação F508del), genótipo F508del/de gating ou genótipo F508del/de função residual (RF). Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico e possui uma mutação F508del.

[00246] Conforme utilizado neste documento, "mutações com função mínima (MF)" se referem a mutações no gene CFTR associadas à função CFTR mínima (proteína CFTR com pouco ou nenhum funcionamento) e incluem, por exemplo, mutações associadas a defeitos graves na capacidade do canal CFTR de abrir e fechar, conhecida

como abertura de canal defeituosa ou "mutações de gating"; mutações associadas a defeitos graves no processamento celular de CFTR e sua distribuição na superfície celular; mutações associadas a nenhuma (ou mínima) síntese de CFTR; e mutações associadas a defeitos graves na condutância do canal. A Tabela C abaixo inclui uma lista não exclusiva de mutações de função mínima do CFTR, que são detectáveis por um ensaio de genotipagem aprovado pela FDA. Em algumas modalidades, uma mutação é considerada uma mutação MF se atender a pelo menos 1 dos 2 critérios a seguir:

(1) plausibilidade biológica de nenhuma proteína traduzida (sequência genética prediz a ausência completa de proteína CFTR), ou

(2) testes in vitro que suportam a falta de resposta ao Composto II, ao Composto III ou à combinação do Composto II e do Composto III e à evidência de gravidade clínica em base populacional (conforme relatado em grandes registros de pacientes).

[00247] Em algumas modalidades, as mutações de função mínima são aquelas que resultam em pouca ou nenhuma proteína CFTR que funciona e não respondem in vitro ao Composto II, Composto III ou à combinação do Composto II e Composto III.

[00248] Em algumas modalidades, as mutações de função mínima são aquelas que não respondem in vitro ao Composto II, Composto III ou à combinação do Composto II e Composto III. Em algumas modalidades, as mutações de função mínima são mutações baseadas em testes in vitro, que atenderam aos seguintes critérios em experimentos in vitro:

- transporte de cloreto de linha de base que era <10% do CFTR de tipo selvagem e
- um aumento no transporte de cloreto <10% acima da linha de base após a adição de TEZ, IVA ou TEZ/IVA no ensaio.

[00249] Em algumas modalidades, pacientes com pelo menos uma mutação de função mínima exibem evidências de gravidade clínica, conforme definido como:

- cloreto de suor médio > 86 mmol/L, e
- prevalência de insuficiência pancreática (IP) >50%.

[00250] Pacientes com um genótipo F508del/função mínima são definidos como pacientes que são heterozigóticos F508del-CFTR com um segundo alelo CFTR contendo uma mutação mínima da função. Em algumas modalidades, pacientes com um genótipo F508del/função mínima são pacientes que são heterozigóticos F508del-CFTR com um segundo alelo CFTR contendo uma mutação que resulta em uma proteína CFTR com função CFTR mínima (função CFTR com pouca ou nenhuma função) e que não responde in vitro ao Composto II, Composto III ou à combinação de Composto II e Composto III.

[00251] Em algumas modalidades, as mutações mínimas de função podem ser determinadas usando 3 fontes principais:

- plausibilidade biológica para a mutação responder (ou seja, classe de mutação)
  - evidência de gravidade clínica em base populacional (por registro de paciente CFTR2; acessado em 15 de fevereiro de 2016)
    - cloreto de suor médio > 86 mmol/L, e
    - prevalência de insuficiência pancreática (IP) >50%
  - teste in vitro
    - mutações resultando em transporte de cloreto de linha de base <10% de CFTR de tipo selvagem foram consideradas função mínima
    - mutações que resultam em transporte de cloreto <10% de CFTR do tipo selvagem após a adição do Composto II e/ou do Composto III foram consideradas não responsivas.

[00252] Conforme utilizado neste documento, as "mutações de fun-

ção residual" referem-se a mutações de Classe II a V que possuem algum transporte residual de cloreto e resultam em um fenótipo clínico menos grave. Mutações de função residual são mutações no gene CFTR que resultam em quantidade ou função de proteína reduzida na superfície celular, que podem produzir atividade parcial de CFTR.

[00253] Exemplos não limitativos de mutações no gene CFTR conhecidas por resultar em um fenótipo de função residual incluem uma mutação na função residual de CFTR selecionada entre 2789+5G→A, 3849 +1 OkbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K e K1060T. Por exemplo, mutações de CFTR que causam *splicing* defeituoso de mRNA, como 2789+507 A, resultam em síntese de proteína reduzida, mas distribuem algum CFTR funcional à superfície da célula para fornecer função residual. Outras mutações de CFTR que reduzem a condutância e/ou a abertura, como R117H, resultam em uma quantidade normal de canais de CFTR na superfície da célula, mas o nível funcional é baixo, resultando em função residual. Em algumas modalidades, a mutação da função residual de CFTR é selecionada a partir de R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K ou K1060T. Em algumas modalidades, a mutação da função residual de CFTR é selecionada dentre R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K ou A1067T.

[00254] A função CFTR residual pode ser caracterizada no nível celular (*in vitro*) usando ensaios baseados em células, como um ensaio FRT (Van Goar, F. *et al.* (2009) PNAS Vol. 106, No. 44, 18825-18830; e Van Goor, F. *et al.* (2011) PNAS Vol. 108, No. 46, 18843-18846), para medir a quantidade de transporte de cloreto através dos

canais CFTR mutados. Mutações na função residual resultam em uma redução, mas não na eliminação completa do transporte de íons dependentes de CFTR. Em algumas modalidades, as mutações de função residual resultam em pelo menos cerca de 10% de redução da atividade de CFTR em um ensaio de FRT. Em algumas modalidades, as mutações de função residual resultam em até cerca de 90% de redução na atividade de CFTR em um ensaio de FRT.

[00255] Os pacientes com um genótipo de função F508del/residual são definidos como pacientes que são heterozigóticos F508del-CFTR com um segundo alelo CFTR que contém uma mutação que resulta na redução da quantidade de proteína ou função na superfície celular que pode produzir atividade parcial de CFTR.

[00256] Os pacientes com um genótipo de mutação F508del/de gating são definidos como pacientes que são heterozigóticos F508del-CFTR com um segundo alelo CFTR que contém uma mutação associada a um defeito de gating e clinicamente demonstraram ser responsáveis ao Composto III. Exemplos de tais mutações incluem: G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P e G1349D.

[00257] Em algumas modalidades, os métodos de tratamento, redução da gravidade ou tratamento de modo sintomático da fibrose cística revelados neste documento produzem, cada um, independentemente, um aumento no transporte de cloreto acima da linha de base de transporte de cloreto do paciente.

[00258] Em algumas modalidades, nos métodos de tratamento, redução da gravidade ou tratamento de modo sintomático da fibrose cística revelados neste documento, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação causadora de FC. Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mu-

tação causadora de FC, e espera-se que seja e/ou responda a qualquer um dos novos compostos divulgados neste documento, tais como o Composto I, Composto II, Compostos III e/ou genótipos do Composto IV baseados em dados in vitro e/ou clínicos. Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação causadora de FC, e espera-se que seja e/ou responda a quaisquer combinações de (i) os novos compostos revelados neste documento, tal como o Composto I e (ii) o Composto II e/ou o Composto III e/ou genótipos do Composto IV com base em dados in vitro e/ou clínicos.

[00259] Em algumas modalidades, nos métodos de tratamento, redução da gravidade ou tratamento de modo sintomático da fibrose cística revelados neste documento, o paciente possui uma mutação genética de CFTR selecionada a partir de qualquer uma das mutações listadas na Tabela A.

**Tabela A. Mutações na FC**

078delT
1078delT
11234V
1154insTC
1161delC
1213delT
1248+1G→A
1249-1G→A
124del23bp
1259insA
1288insTA
1341+1G->A
1342-2A->C
1461ins4

1471delA
1497delGG
1507del
1525-1G→A
1525-2A→G
1548delG
1577delTA
1609del CA
1677delTA
1716G/A
1717-1G→A
1717-8G→A
1782delA
1811+1.6kbA->G
1811+1G->C
1811+1.6kbA→G
1811+1G→C
1812-1G->A
1898+1G->A
1812-1G→A
1824delA
182delT1119delA
185+1G→T
1898+1G->T
1898+1G→A
1898+1G→C
1898+3A->G
1898+5G->T
1924del7
1949del84
2043delG
2055del9→A
2105-2117del13insAGAAA

2118del14
2143delT
2183AA->G+
2183AA→G
2183AA→G <sup>a</sup>
2183delAA->G#
2183delAA→G
2184delA
2184insA
2307insA
2347delG
2556insAT
2585delT
2594delGT
2622+1G->A
2622+1G->A
2659delC
2711delT
271delT
2721del11
2732insA
2789+2insA
2789+5G→A
2790-1G→C
2790-1G->C
2869insG
2896insAG
2942insT
2957delT
296+1G→A
2991del32
3007delG
3028delA

3040G→C
306insA
306insA1138insG
3120G→A
3121-1G→A
3121-2A→G
3121-977_3499+248 del2515
3132delTG
3141del9
3171delC
3195del6
3199del6
3272-26A->G
3500-2A→G
3600+2insT
365-366insT
3659delC
3667ins4
3737delA
3791delC
3821delT
3849+10kbC→T
3849+10kbC->T
3850-1G→A
3850-3T->G
3850-1G->A
3876delA
3878delG
3905insT
3905insT
394delTT
4005+1G->A
4005+2T->C

4005+1G→A
4005+IG->A
4010del4
4015delA
4016insT
4021dupT
4040delA
405+1G→A
405+3A→C
405+IG->A
406-1G→A
406-IG->A
4209TGTT->A
4209TGTT→AA
4279insA
4326delTC
4374+1G→T
4374+IG->T
4382delA
4428insGA
442delA
457TAT→G
541delC
574delA
5T
621+1G→T
621+3A->G
663delT
663delT1548delG
675del4
711+1G->T
711+3A->G
711+1G→T

711+3A→G
711+5G→A
712-1G->T
7T
852del22
935delA
991del5
A1006E
A120T
A234D
A349V
A455E
A613T
A46D
A46Db
A559T
A559Tb
A561E
C276X
C524R
C524X
CFTRdel2,3
CFTRdele22-23
D110E
D110H
D1152H
D1270N
D192G
D443Y
D513G
D579G
D614G
D836Y

D924N
D979V
E1104X
E116K
E1371X
E193K
E193X
E403D
E474K
E56K
E585X
E588V
E60K
E822K
E822X
E831X
E92K
E92X
F1016S
F1052V
F1074L
F1099L
F191V
F311del
F311L
F508C
F508del
F575Y
G1061R
G1069R
G1244E
G1249R
G126D

G1349D
G149R
G178R
G194R
G194V
G27R
G27X
G314E
G330X
G458V
G463V
G480C
G542X
G550X
G551D
G551S
G576A
G622D
G628R
G628R(G->A)
G970D
G673X
G85E
G91R
G970R
G970R
H1054D
H1085P
H1085R
H1375P
H139R
H199R
H199Y

H609R
H939R
I1005R
I1027T
I1234V
I1269N
I1366N
I148T
I175V
I3336K
I502T
I506S
I506T
I507del
I507del
I601F
I618T
I807M
I980K
IVS14b+5G->A
K710X
K710X
K710X
L102R
L1065P
L1077P
L1077Pb
L1254X
L1324P
L1335P
L138ins
L1480P
L15P

L165S
L206W
L218X
L227R
L320V
L346P
L453S
L467P
L467Pb
L558S
L571S
L732X
L927P
L967S
L997F
M1101K
M1101R
M152V
M1T
M1V
M265R
M470V
M952I
M952T
N1303K
P205S
P574H
P5L
P67L
P750L
P99L
Q1100P
Q1291H

Q1291R
Q1313X
Q1382X
Q1411X
Q1412X
Q220X
Q237E
Q237H Q452P
Q290X
Q359K/T360K
Q39X
Q414
Q414X
E585X
Q493X
Q525X
Q552X
Q685X
Q890X
Q890X
Q98R
Q98X
R1066C R1066H
R1066M
R1070Q
R1070W
R1102X
R1158X
R1162L
R1162X
R117C

R117G
R117H
R117L
R117P
R1283M
R1283S
R170H
R258G
R31C
R31L
R334L
R334Q
R334W
R347H
R347L
R347P
R352Q
R352W
R516G
R553Q
R553X
R560K
R560S
R560T
R668C
R709X
R74W
R751L
R75Q
R75X
R764X
R792G
R792X

R851X
R933G
S1118F
S1159F
S1159P
S1196X
S1235R
S1251N
S1255P
S1255X
S13F
S341P
S434X
S466X
S489X
S492F
S4X
S549N
S549R
S549R(A->C)
S549R(T->G)
S589N
S737F
S912L
S912X
S945L
S977F
T1036N
T1053I
T1246I
T338I
T604I

V1153E
V1240G
V1293G
V201M
V232D
V456A
V456F
V520F
V562I
V754M
W1089X
W1098C
W1098R
W1098X
W1204X
W1282R
W1282X
W361R
W401X
W496X
W57G
W57R
W57X
W846X
Y1014C
Y1032C
Y1092X
Y109N
Y122X
Y161D
Y161S
Y563D
Y563N

Y569C
Y569D
Y569Db
Y849X
Y913C
Y913X

[00260] Em algumas modalidades, nos métodos de tratamento, a diminuição da gravidade ou o tratamento sintomático da fibrose cística divulgados neste documento, o paciente possui uma mutação genética de CFTR selecionada dentre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, 621+3A->G, 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT->A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G->A), G91R, G970D, H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, M1T, M1V, M265R, M952I,

M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G, R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L, R334L, R334Q, R347L, R352W, R516G, R553Q, R751L, R792G, R933G, S1118F, S1159F, S1159P, S13F, S549R(A->C), S549R(T->G), S589N, S737F, S912L, T1036N, T1053I, T1246I, T604I, V1153E, V1240G, V1293G, V201M, V232D, V456A, V456F, V562I, W1098C, W1098R, W1282R, W361R, W57G, W57R, Y1014C, Y1032C, Y109N, Y161D, Y161S, Y563D, Y563N, Y569C e Y913C.

[00261] Em algumas modalidades, o paciente possui pelo menos uma mutação de combinação escolhida dentre: G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G.

[00262] Em algumas modalidades, o paciente possui pelo menos uma mutação combinada escolhida dentre: 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT->A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G->A), G91R, G970D,

H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, M1T, M1V, M265R, M952I, M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G, R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L, R334L, R334Q, R347L, R352W, R516G, R553Q, R751L, R792G, R933G, S1118F, S1159F, S1159P, S13F, S549R(A->C), S549R(T->G), S589N, S737F, S912L, T1036N, T1053I, T1246I, T604I, V1153E, V1240G, V1293G, V201M, V232D, V456A, V456F, V562I, W1098C, W1098R, W1282R, W361R, W57G, W57R, Y1014C, Y1032C, Y109N, Y161D, Y161S, Y563D, Y563N, Y569C e Y913C.

[00263] Em algumas modalidades, nos métodos de tratamento, redução da gravidade ou tratamento de modo sintomático da fibrose cística divulgados neste documento, o paciente possui uma mutação genética de CFTR selecionada de G551D. Em algumas modalidades, o paciente é homocigótico para a mutação genética de G551D. Em algumas modalidades, o paciente é heterocigótico para a mutação genética de G551D. Em algumas modalidades, o paciente é heterocigótico para a mutação genética de G551D, tendo a mutação G551D em um alelo e qualquer outra mutação causadora de FC no outro alelo. Em algumas modalidades, o paciente é heterocigótico para a mutação genética G551D em um alelo e a outra mutação causadora de FC no outro alelo é qualquer um dos F508del, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, ΔI507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, ou 711+1G->T. Em algumas modalidades, o paciente é heterocigótico para a mutação genética de G551D e a outra mutação genética de CFTR é F508del. Em al-

gumas modalidades, o paciente é heterozigótico para a mutação genética de G551D, e a outra mutação genética de CFTR é R117H.

[00264] Em algumas modalidades, nos métodos de tratamento, redução da gravidade ou tratamento de modo sintomático da fibrose cística divulgados neste documento, o paciente possui uma mutação genética de CFTR selecionada de F508del. Em algumas modalidades, o paciente é homozigótico para a mutação genética F508del. Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para a mutação genética F508del em que o paciente possui a mutação genética de F508del em um alelo e qualquer mutação causadora de FC no outro alelo. Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação causadora de FC, incluindo, mas não se limitando a G551D, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A,  $\Delta$ I507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA ou 711+1G->T. Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é G551D. Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é R117H.

[00265] Em algumas modalidades, o paciente tem pelo menos uma mutação de combinação escolhida entre:

D443Y; G576A; R668C,

F508C; S1251N,

G576A; R668C,

G970R; M470V,

R74W; D1270N,

R74W; V201M e

R74W; V201M; D1270N.

[00266] Em algumas modalidades, nos métodos para tratar, reduzir

a gravidade ou tratar sintomaticamente a fibrose cística revelada neste documento, o paciente possui uma mutação de CFTR selecionada dentre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V e G1069R. Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de CFTR selecionada dentre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R e S1251N. Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de CFTR selecionada dentre E193K, F1052V e G1069R. Em algumas modalidades, o método produz um aumento no transporte de cloreto em relação ao transporte de cloreto de linha de base do paciente.

[00267] Em algumas modalidades, nos métodos para tratar, reduzir a gravidade ou tratar sintomaticamente a fibrose cística divulgada neste documento, o paciente possui uma mutação de CFTR selecionada dentre R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N e D1152H.

[00268] Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de CFTR selecionada dentre 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G. Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de CFTR selecionada dentre 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G e 3849+10kbC->T. Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de CFTR selecionada dentre 2789 +5G-> A

e 3272-26A-> G.

[00269] Em algumas modalidades, no método para tratar, reduzir a gravidade de, ou tratar sintomaticamente a fibrose cística divulgada neste documento, o paciente possui pelo menos uma mutação genética de CFTR escolhida dentre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G, e mutações de CFTR humanas escolhidas dentre F508del, R117H e G551D.

[00270] Em algumas modalidades, nos métodos para tratar, reduzir a gravidade ou tratar sintomaticamente a fibrose cística divulgada neste documento, o paciente possui uma mutação genética de CFTR escolhida dentre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-

3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, 621+3A->G e uma mutação de CFTR escolhida dentre F508del, R117H e G551D; e mutações de CFTR escolhida dentre F508del, R117H e G551D.

[00271] Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de CFTR escolhida dentre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V e G1069R, e uma mutação de CFTR humana escolhida dentre F508del, R117H e G551D. Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de CFTR escolhida dentre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R e S1251N, e uma mutação de CFTR humana escolhida dentre F508del, R117H e G551D. Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de CFTR escolhida dentre E193K, F1052V e G1069R, e uma mutação de CFTR humana escolhida dentre F508del, R117H e G551D.

[00272] Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de CFTR escolhida dentre R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N e D1152H, e uma mutação de CFTR humana escolhida dentre F508del, R117H e G551D.

[00273] Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de CFTR escolhida dentre 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G, e uma mutação CFTR humana escolhida dentre F508del, R117H e G551D. Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de

CFTR escolhida dentre 1717-1G->A, 1811+1,6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G e 3849+10kbC->T, e uma mutação de CFTR humana escolhida dentre F508del, R117H e G551D. Em algumas modalidades, o paciente possui uma mutação genética de CFTR escolhida dentre 2789+5G->A e 3272-26A->G e uma mutação de CFTR humana escolhida de F508del, R117H.

[00274] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico tendo uma mutação causadora de FC em um alelo e uma mutação causadora de FC no outro alelo. Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del, e a outra mutação causadora de CFTR é qualquer mutação causadora de FC, incluindo, mas não se limitando a F508del em um alelo CFTR e uma mutação de CFTR no segundo alelo CFTR que está associado a uma função mínima de CFTR, função de CFTR residual ou um defeito na atividade de abertura do canal CFTR.

[00275] Em algumas modalidades, a mutação que causa CF é selecionada da Tabela A. Em algumas modalidades, a mutação que causa CF é selecionada da Tabela B. Em algumas modalidades, a mutação que causa CF é selecionada da Tabela C. Em algumas modalidades, a mutação que causa CF é selecionada a partir da FIG. 3. Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico com uma mutação causadora de CF em um alelo CFTR selecionado dentre as mutações listadas na tabela da FIG. 3 e uma mutação que causa CF no outro alelo CFTR é selecionada dentre as mutações CFTR listadas na Tabela B:

**Tabela B: Mutações de CFTR**

Q39X	Q890X	2183AA→G
W57X	S912X	CFTRdel2,3
E60X	W1089X	3659delC
R75X	Y1092X	394delTT
E92X	E1104X	2184insA
Q98X	R1158X	3905insT
Y122X	R1162X	2184delA
L218X	S1196X	1078delT
Q220X	W1204X	1154insTC
C276X	S1255X	2183delAA→G
Q290X	W1282X	2143delT
G330X	Q1313X	1677delTA
W401X	621+1G→T	3876delA
Q414X	711+1G→T	2307insA
S434X	711+5G→A	4382delA
S466X	712-1G→T	4016insT
S489X	405+1G→A	2347delG
Q493X	405+3A→C	3007delG
W496X	406-1G→A	574delA
Q525X	621+1G→T	2711delT
G542X	1248+1G→A	3791delC
Q552X	1341+1G→A	CFTRdele22-23
R553X	1717-1G→A	457TAT→G
E585X	1811+1.6kbA→G	2043delG
G673X	1811+1G→C	2869insG
R709X	1812-1G→A	3600+2insT
K710X	1898+1G→A	3737delA
L732X	2622+1G→A	4040delA
R764X	3120+1G→A	541delC
R785X	3120G→A	A46D
R792X	3850-1G→A	T338I
E822X	4005+1G→A	R347P
W846X	4374+1G→T	L927P
R851X	663delT	G85E

S341P	R1070W
L467P	F1074L
I507del	D1152H
V520F	D1270N
A559T	G178R
R560T	S549N
R560S	S549R
A561E	G551D
Y569D	G551S
L1065P	G1244E
R1066C	S1251N
R1066M	S1255P
L1077P	G1349D
H1085R	
M1101K	
N1303K	
3849+10kbC→T	
3272-26A→G	
711+3A→G	
E56K	
P67L	
R74W	
D110E	
D110H	
R117C	
L206W	
R347H	
R352Q	
A455E	
D579G	
E831X	
S945L	
S977F	
F1052V	

**Tabela C: Mutações de CFTR**

<b>Crítérios</b>	<b>Mutação</b>					
Mutações de truncamento ou mutações nonsense	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X	
	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X	
	Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X	
	W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X	
	E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X	
	• %PI >50% e/ou SwCl <sup>-</sup> >86 mmol/L	R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
	E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X	
	• sem proteína de comprimento completo	Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
	Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X	
	E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X	
L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X		
Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X		
Mutações Splice ou Mutações Splice Canônicas	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A	
	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G	
	405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT	
	• %PI >50% e/ou SwCl <sup>-</sup> >86 mmol/L	405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
	406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A	
	• nenhum ou pouco mRNA maduro	621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
	711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G		
Mutações de frameshift pequenas (≤3 nucleotídeos) por inserções/deleções (ins/del)	182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA	
	306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG	
	365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT	
	394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT	
	442delA	1213delT	2183AA→G <sup>a</sup>	2957delT	4021dupT	
	444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA	
	457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA	
	• %PI >50% e/ou SwCl <sup>-</sup> >86 mmol/L	541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
	574delA	1497delGG	2347delG	3659delC		
	• proteína adulta e/ou truncada	663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
935delA	1609del CA	2594delGT	3791delC			
1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT			
Mutações de frameshift não-pequenas (>3 nucleotídeos) por inserções/deleções (ins/del)	CFTRdele2,3		1461ins4		2991del32	
	CFTRdele22,23		1924del7		3667ins4	
	124del23bp		2055del9→A		4010del4	
	852del22		2105- 2117del13insAGAAA		4209TGTT→AA	
	991del5		2721del11			

Cr�terios	Muta�o			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• %PI &gt;50% e/ou SwCl<sup>-</sup> &gt;86 mmol/L</li> <li>• prote�na adulta- rada e/ou truncada</li> </ul>				
Muta�es de Classe A46D <sup>b</sup>	V520F	Y569D <sup>b</sup>	N1303K	
II, III, IV n�o res- ponsivas ao Com- posto III sozinho ou em combina�o em combina�o com o Composto II ou o Composto IV/ou muta�es Missense que:	G85E	A559T <sup>b</sup>	L1065P	
	R347P	R560T	R1066C	
	L467P <sup>b</sup>	R560S	L1077P <sup>b</sup>	
	I507del	A561E	M1101K	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• %PI&gt;50% e/ou SwCl &gt;86 mmol/L</li> </ul>				
E				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• N�o responsivas in vitro ao Composto III sozinho ou em combina�o com o Composto II ou Composto IV</li> </ul>				

Nota: %PI: percentagem de pacientes heterozigóticos *F508del-CFTR* no registro de pacientes de CFTR2 que são insuficientes pancreáticos; SwCl<sup>-</sup>: cloreto de suor médio de pacientes heterozigóticos *F508del-CFTR* no registro de pacientes de CFTR2

<sup>a</sup>Também conhecido como 2183delAA→G.

<sup>b</sup>Dados não publicados.

[00276] Em algumas modalidades, o paciente está: com genótipos *F508del//MF* (F/MF) (heterozigóticos para *F508del* e uma muta o de MF que não se espera responder a moduladores de CFTR, tal como o Composto III); com genótipo *F508del//F508del* (F/F) (homozigótico para *F508del*); e/ou com genótipos de *F508del//de gating* (F/G) (heterozigóticos para *F508del* e uma muta o de gating conhecida por ser responsiva a modulador de CFTR (por exemplo, responsiva ao Composto III). Em algumas modalidades, o paciente com genótipos *F508del//MF* (F/MF) possui uma muta o de MF que não se espera que responda ao Composto II, Composto III, e ambos o Composto II e Composto III. Em algumas modalidades, o paciente com genótipos *F508del//MF* (F/MF) possui qualquer uma das muta es de MF na Tabela C.

[00277] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação causadora de FC, incluindo mutações de truncagem, mutações de splice, mutações de frameshift pequenas ( $\leq 3$  nucleotídeos) por inserções ou deleções (ins/del); mutações de frameshift não pequenas ( $> 3$  nucleotídeos) por inserções ou deleções (ins/del); e mutações de Classe II, III, IV não responsivas ao Composto III isoladamente ou em combinação com o Composto II ou Composto IV.

[00278] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é uma mutação truncada. Em algumas modalidades específicas, a mutação de truncagem é uma mutação de truncagem listada na Tabela C.

[00279] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é uma mutação de splice. Em algumas modalidades específicas, a mutação de splice é uma mutação de splice listada na Tabela C.

[00280] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética CFTR é uma mutação de mudança de estrutura de pequena ( $\leq 3$  nucleotídeos) de inserção ou deleção (ins/del). Em algumas modalidades específicas, a mutação de frameshift pequena ( $\leq 3$  nucleotídeos) por inserções ou deleções (ins/del) é uma mutação de frameshift pequena ( $\leq 3$  nucleotídeos) por inserções ou deleções (ins/del) listada na Tabela C.

[00281] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação causadora de FC que seja e/ou responda, com base em dados in vitro e/ou clínicos, a qualquer combinação de (i) novo composto escolhido dentre os divulgados neste documento (por exemplo, compostos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e seus derivados deuterados), e (ii) o Composto II e/ou o Com-

posto III e/ou o Composto IV.

[00282] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação causadora de FC que seja e/ou responda, com base em dados in vitro e/ou clínicos, à combinação tripla de um novo composto escolhidos dentre os divulgados neste documento (por exemplo, compostos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), ou (V), e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e seus derivados deuterados), e Composto II e Composto III.

[00283] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética CFTR é uma mutação de mudança de estrutura não pequena (>3 nucleotídeos) de inserção ou deleção (ins/del). Em algumas modalidades específicas, a mutação de mudança de estrutura não pequena (>3 nucleotídeos) de inserção ou deleção (ins/del) é uma mutação de mudança de estrutura não pequena (>3 nucleotídeos) de inserção ou deleção (ins/del) listada na Tabela 5B.

[00284] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é uma mutação de Classe II, III, IV que não responde ao Composto III sozinho ou em combinação com o Composto II ou Composto IV. Em algumas modalidades, as mutações de Classe II, III, IV não responsivas ao Composto III isoladamente ou em combinação com o Composto II ou o Composto IV são uma mutação de Classe II, III, IV não responsiva ao Composto III sozinho ou em combinação com o Composto II ou Composto IV listados na Tabela C.

[00285] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação listada na Tabela C.

[00286] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação, mas diferente de F508del, listada na Tabela A, B, C e FIG. 3.

[00287] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del, e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação listada na Tabela A. Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação listada na Tabela B. Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del, e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação listada na Tabela C. Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico para F508del e a outra mutação genética de CFTR é qualquer mutação listada na FIG. 3.

[00288] Em algumas modalidades, o paciente é homozigótico para F508del.

[00289] Em algumas modalidades, o paciente é heterozigótico, tendo uma mutação causadora de FC em um alelo CFTR selecionada dentre as mutações listadas na tabela da FIG. 3 e outra mutação causadora de FC no outro alelo CFTR selecionada dentre as mutações de CFTR listadas na Tabela C.

[00290] Em algumas modalidades, a composição descrita neste documento é útil para tratar, reduzir a gravidade ou tratar sintomaticamente a fibrose cística em pacientes que exibem atividade de CFTR residual na membrana apical de epitélios respiratórios e não respiratórios. A presença de atividade de CFTR residual na superfície epitelial pode ser prontamente detectado usando métodos conhecidos na técnica, por exemplo, técnicas eletrofisiológicas, bioquímicas ou histoquímicas padrão. Tais métodos identificam a atividade de CFTR usando técnicas eletrofisiológicas *in vivo* ou *ex vivo*, medição de concentrações de concentrações de Cl<sup>-</sup> sudoríparas ou salivares, ou técnicas bioquímicas ou histoquímicas *ex vivo* para monitorar a densidade da superfície celular. Usando esses métodos, a atividade residual de CFTR pode ser prontamente detectada para pacientes heterozigóticos ou homozigóticos para uma variedade de mutações diferentes, inclu-

do pacientes heterozigotos para a mutação mais comum, F508del, bem como outras mutações, como a mutação G551D, ou a mutação R117H. Em algumas modalidades, as composições divulgadas neste documento são úteis para tratar, reduzir a gravidade ou tratar sintomaticamente a fibrose cística em pacientes que exibem pouca ou nenhuma atividade residual de CFTR. Em algumas modalidades, as composições divulgadas neste documento são úteis para tratar, reduzir a gravidade ou tratar sintomaticamente a fibrose cística em pacientes que exibem pouca ou nenhuma atividade residual de CFTR na membrana apical do epitélio respiratório.

[00291] Em algumas modalidades, as composições divulgadas neste documento são úteis para tratar ou reduzir a gravidade da fibrose cística em pacientes que exibem atividade de CFTR residual utilizando métodos farmacológicos. Tais métodos aumentam a quantidade de CFTR presente na superfície celular, induzindo assim uma atividade de CFTR até agora ausente em um paciente ou aumentando o nível existente de atividade residual de CFTR em um paciente.

[00292] Em algumas formas de realização, as composições aqui divulgadas são úteis para tratar ou diminuir a gravidade da fibrose cística em pacientes com certos genótipos que exibem atividade residual de CFTR.

[00293] Em algumas formas de realização, as composições aqui descritas são úteis para tratar, diminuir a gravidade ou tratar sintomaticamente fibrose cística em pacientes dentro de certos fenótipos clínicos, por exemplo, um fenótipo clínico leve a moderado que normalmente se correlaciona com a quantidade de atividade CFTR residual na membrana apical do epitélio. Tais fenótipos incluem pacientes exibindo suficiência pancreática.

[00294] Em algumas modalidades, as composições divulgadas neste documento são úteis para tratar, reduzir a gravidade ou tratar sinto-

maticamente pacientes diagnosticados com insuficiência pancreática, pancreatite idiopática e ausência bilateral congênita do canal deferente, ou doença pulmonar leve em que o paciente exibe atividade de CFTR.

[00295] Em algumas modalidades, esta divulgação refere-se a um método de aumentar ou induzir a atividade de canal aniônico *in vitro* ou *in vivo*, compreendendo contatar o canal com uma composição divulgada neste documento. Em algumas modalidades, o canal aniônico é um canal de cloreto ou um canal de bicarbonato. Em algumas modalidades, o canal aniônico é um canal de cloreto.

[00296] Em algumas modalidades dos métodos para tratar fibrose cística divulgadas neste documento, a mudança absoluta no percentual do predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo (ppFEV<sub>1</sub>) após 15 dias de administração de pelo menos um composto escolhido dentre o Composto I e seus sais farmacologicamente aceitáveis, pelo menos um composto escolhido dentre o Composto II e seus sais farmacologicamente aceitáveis e pelo menos um composto escolhido dentre o Composto III ou III-d e seus sais farmacologicamente aceitáveis varia de 3% a 40% em relação ao ppFEV<sub>1</sub> do paciente antes da referida administração.

[00297] Em algumas modalidades dos métodos para tratar fibrose cística divulgadas neste documento, a mudança absoluta no percentual do predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo (ppFEV<sub>1</sub>) após 29 dias de administração de pelo menos um composto escolhido dentre o Composto I e seus sais farmacologicamente aceitáveis, pelo menos um composto escolhido dentre o Composto II e seus sais farmacologicamente aceitáveis e pelo menos um composto escolhido dentre o Composto III e seus sais farmacologicamente aceitáveis varia de 3% a 40% em relação ao ppFEV<sub>1</sub> do paciente antes da referida administração.

[00298] Em algumas modalidades dos métodos de tratamento da fibrose cística divulgados neste documento, a mudança absoluta no cloreto de suor do paciente após 15 dias de administração de pelo menos um composto escolhido dentre o Composto I e seus sais farmacologicamente aceitáveis, pelo menos um composto escolhido dentre o Composto II e seus sais farmacologicamente aceitáveis e pelo menos um composto escolhido dentre o Composto III ou III-d e seus sais farmacologicamente aceitáveis variam de -2 a -65 mmol/L a partir da linha de base, isto é, em relação ao cloreto de suor do paciente antes da referida administração. Em algumas modalidades, a mudança absoluta no cloreto de suor do referido paciente varia de -5 a -65 mmol/L. Em algumas modalidades, a mudança absoluta no cloreto de suor do referido paciente varia de -10 a -65 mmol/L. Em algumas modalidades, a mudança absoluta no cloreto de suor do referido paciente varia de -2 a -65 mmol/L.

[00299] Em algumas modalidades dos métodos de tratamento da fibrose cística divulgados neste documento, a mudança absoluta no cloreto de suor do paciente após 29 dias de administração de pelo menos um composto escolhido dentre o Composto I e seus sais farmacologicamente aceitáveis, pelo menos um composto escolhido dentre o Composto II e seus sais farmacologicamente aceitáveis e pelo menos um composto escolhido dentre o Composto III e seus sais farmacologicamente aceitáveis variam de -2 a -65 mmol/L a partir da linha de base, isto é, em relação ao cloreto de suor do paciente antes da referida administração. Em algumas modalidades, a mudança absoluta no cloreto de suor do referido paciente varia de -5 a -65 mmol/L. Em algumas modalidades, a mudança absoluta no cloreto de suor do referido paciente varia de -10 a -65 mmol/L. Em algumas modalidades, a mudança absoluta no cloreto de suor do referido paciente varia de -2 a -65 mmol/L.

[00300] Em algumas modalidades, as combinações triplas são administradas a um paciente que possui uma mutação F508del e uma mutação de função mínima e que não tomou nenhum dos referidos pelo menos um composto escolhido dentre o Composto I e seus sais farmacologicamente aceitáveis, pelo menos um composto escolhido dentre o Composto II e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e pelo menos um composto escolhido dentre o Composto III ou III-d e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

[00301] Em algumas modalidades, as combinações triplas são administradas a um paciente possui duas cópias da mutação F508del e em que o paciente tomou pelo menos um composto escolhido dentre o Composto II e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e pelo menos um composto escolhido dentre o Composto III ou III- d e seus sais farmacologicamente aceitáveis, mas nenhum dos referidos pelo menos um composto escolhido dentre o Composto I e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

[00302] Em algumas modalidades, a mudança absoluta no ppFEV<sub>1</sub> do paciente após 15 dias de administração de pelo menos um composto escolhido dentre o Composto I e seus sais farmacologicamente aceitáveis, pelo menos um composto escolhido dentre o Composto II e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e pelo menos um composto escolhido dentre o Composto III ou III-d e seus sais farmacologicamente aceitáveis variam de 3% a 35% em relação ao ppFEV<sub>1</sub> do paciente antes da referida administração.

[00303] Em algumas modalidades, a mudança absoluta no ppFEV<sub>1</sub> do paciente após 29 dias de administração de pelo menos um composto escolhido dentre o Composto I e seus sais farmacologicamente aceitáveis, pelo menos um composto escolhido dentre o Composto II e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e pelo menos um composto escolhido dentre o Composto III e seus sais farmacologicamente acei-

táveis variam de 3% a 35% em relação ao ppFEV<sub>1</sub> do paciente antes da referida administração.

[00304] Em algumas modalidades, a mudança absoluta no ppFEV<sub>1</sub> de um paciente em relação ao ppFEV<sub>1</sub> do paciente antes de tal administração das combinações triplas pode ser calculada como (valor linha de base - pós linha de base). O valor da linha de base é definido como a medida não ausente mais recente coletada antes da primeira dose do medicamento em estudo no Período de Tratamento (Dia1).

[00305] A quantidade exata de API(s) e comprimidos compreendendo tais API(s) necessários irá variar de indivíduo para indivíduo, dependendo da espécie, idade e condição geral do indivíduo, a gravidade da doença, o agente particular, seu modo de administração e semelhantes. Os compostos desta divulgação podem ser formulados em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A expressão "forma de dosagem unitária", conforme utilizada neste documento, refere-se a uma unidade fisicamente discreta de agente apropriada para o paciente a ser tratado. Será entendido, no entanto, que o uso diário total de API(s) e comprimidos compreendendo tais API(s) desta divulgação será decidido pelo médico assistente dentro do escopo de um bom julgamento médico. O nível de dose eficaz específico para qualquer paciente ou organismo em particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a doença a ser tratada e a gravidade da doença; a atividade do API específico usado; a composição específica usada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração; a via de administração e a taxa de excreção do composto específico usado; a duração do tratamento; fármacos utilizados em combinação ou coincidentes com o composto específico usado e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas. O termo "paciente", conforme utilizado neste documento, significa um animal, tal como um mamífero, e

ainda mais tal como um humano.

[00306] Em algumas modalidades, a divulgação também é dirigida a métodos de tratamento utilizando compostos marcados com isótopos dos compostos mencionados acima, que possuem as mesmas estruturas que as divulgadas neste documento, exceto que um ou mais átomos foram substituídos por um átomo ou átomos com uma massa atômica ou número de massa que difere da massa atômica ou número de massa do átomo que normalmente ocorre naturalmente (marcado com isótopo). Exemplos de isótopos que estão comercialmente disponíveis e adequados para a divulgação incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, por exemplo  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  e  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

[00307] Os compostos e sais marcados com isótopos podem ser usados de várias maneiras benéficas. Podem ser adequados para medicamentos e/ou vários tipos de ensaios, tais como ensaios de distribuição de tecido de substrato. Por exemplo, os compostos marcados com trítio ( $^3\text{H}$ ) e/ou carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ) são particularmente úteis para vários tipos de ensaios, tais como ensaios de distribuição de tecido de substrato, devido à preparação relativamente simples e excelente detectabilidade. Por exemplo, os que são marcados com deutério ( $^2\text{H}$ ) são terapeuticamente úteis com potenciais vantagens terapêuticas sobre os compostos não marcados com  $^2\text{H}$ . Em geral, os compostos e sais marcados com deutério ( $^2\text{H}$ ) podem ter uma estabilidade metabólica superior em comparação com aqueles que não são marcados com isótopos devido ao efeito do isótopo cinético descrito abaixo. A maior estabilidade metabólica se traduz diretamente em uma meia-vida in vivo aumentada ou em doses mais baixas, o que poderia ser desejado. Os compostos e sais marcados com isótopos podem usualmente ser preparados realizando os procedimentos descritos nos esquemas de síntese e a descrição relacionada, na parte de exemplo e na parte de

preparação no presente texto, substituindo um reagente não marcado com isótopo por um reagente marcado com isótopo prontamente disponível.

[00308] Em algumas modalidades, os compostos e sais marcados com isótopo são os que são marcados com deutério ( $^2\text{H}$ ). Em algumas modalidades específicas, os compostos e sais marcados com isótopo são deuterados ( $^2\text{H}$ ), em que um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por deutério. Em estruturas químicas, o deutério é representado como " $^2\text{H}$ " ou "D."

[00309] Os compostos e sais marcados com deutério ( $^2\text{H}$ ) podem manipular o metabolismo oxidativo do composto por meio do efeito do isótopo cinético primário. O efeito isotópico cinético primário é uma alteração da taxa de uma reação química que resulta da troca de núcleos isotópicos, que, por sua vez, é causada pela mudança nas energias do estado fundamental necessárias para a formação de ligações covalentes após essa troca isotópica. A troca de um isótopo mais pesado geralmente resulta em uma redução da energia do estado fundamental para uma ligação química e, portanto, causa uma redução na quebra da ligação limitadora da taxa. Se a ruptura da ligação ocorrer na vizinhança de uma região de ponto de sela ao longo da coordenada de uma reação de múltiplos produtos, as razões de distribuição do produto podem ser alteradas substancialmente. Para explicação: se o deutério está ligado a um átomo de carbono em uma posição não trocável, as diferenças de taxa de  $k_M/k_D = 2-7$  são típicas. Para uma discussão adicional, ver SL Harbeson e RD Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417; e TG Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug" J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611, cujas partes relevantes são incorporadas neste documento, de maneira independente, por referência.

[00310] A concentração do(s) isótopo(s) (por exemplo, deutério) incorporada nos compostos marcados com isótopos e sal da divulgação pode ser definida pelo fator de enriquecimento isotópico. O termo "fator de enriquecimento isotópico" como usado aqui significa a razão entre a abundância isotópica e a abundância natural de um isótopo especificado. Em algumas modalidades, se um substituinte em um composto da divulgação for designado deutério, esse composto tem um fator de enriquecimento isotópico para cada átomo de deutério designado de pelo menos 3500 (52,5% de incorporação de deutério em cada átomo de deutério designado), pelo menos 4000 (60% de incorporação de deutério), pelo menos 4500 (67,5% incorporação de deutério), pelo menos 5000 (incorporação de 75% de deutério), pelo menos 5500 (82,5% de incorporação de deutério), pelo menos 6000 (90% de incorporação de deutério), pelo menos 6333,3% (95% de incorporação de deutério), pelo menos 6466,7 (97% de incorporação de deutério), pelo menos 6600 (99% de incorporação de deutério), ou pelo menos 6633,3 (99,5% de incorporação de deutério).

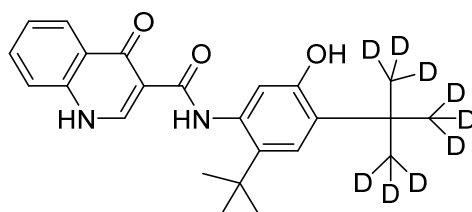
[00311] Ao descobrir e desenvolver agentes terapêuticos, aquele versado na técnica tenta otimizar os parâmetros farmacocinéticos enquanto retém as desejáveis propriedades in vitro. Pode ser razoável supor que muitos compostos com perfis farmacocinéticos fracos sejam suscetíveis ao metabolismo oxidativo.

[00312] Aquele versado na técnica e compreenderia que a deuteração de uma ou mais posições metabolicamente lábeis em um composto ou metabolito ativo pode conduzir a melhoria de uma ou mais propriedades DMPK superiores enquanto se mantém a atividade biológica em comparação com os correspondentes análogos de hidrogênio. A propriedade ou propriedades superiores de DMPK podem ter um impacto na exposição, meia-vida, depuração, metabolismo e / ou mesmo necessidades alimentares para a absorção ideal do medicamento. A

deuteração também pode alterar o metabolismo em outras posições não deuteradas do composto deuterado.

[00313] O Composto III-d, tal conforme utilizado neste documento, inclui o composto deuterado descrito na Patente US No. 8.865.902 (que é incorporado neste documento como referência), e CTP-656.

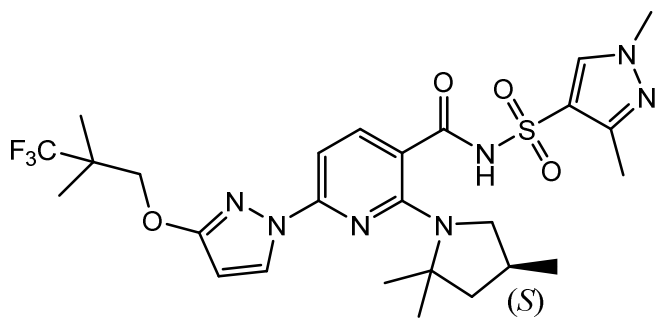
[00314] Conforme mencionado acima, o Composto III-d é:



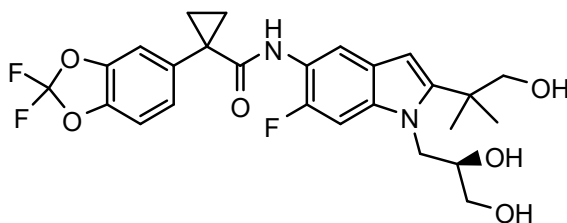
[00315] As modalidades exemplificativas da divulgação incluem:

[00316] 1. Um comprimido único que compreende

(a) 25 mg a 150 mg do Composto I:

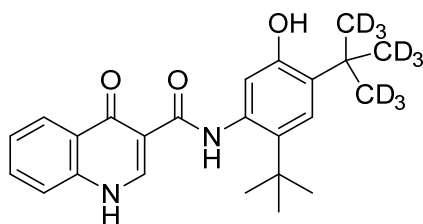


(b) uma primeira dispersão sólida compreendendo 20 mg a 150 mg do Composto II:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) uma segunda dispersão sólida compreendendo 25 mg a 200 mg do Composto III-d:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00317] 2. O comprimido único da modalidade 1, em que pelo menos uma dentre a primeira ou segunda dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00318] 3. O comprimido único da modalidade 1, em que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

[00319] 4. O comprimido único da modalidade 1, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é succinato de hidroxipropilmetilcelulosacetato.

[00320] 5. O comprimido único da modalidade 1, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é HPMC E15; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é succinato de hidroxipropilmetilcelulosacetato H.

[00321] 6. O comprimido único da modalidade 1, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é HPMC E15; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é succinato de hidroxipropilmetilcelulosacetato HG.

[00322] 6a. O comprimido único da modalidade 1, em que o Composto I é a Forma Cristalina A.

[00323] 6b. O comprimido único da modalidade 6a, em que a Forma A Cristalina do Composto I está na forma substancialmente pura.

[00324] 6c. O comprimido único da modalidade 6a, em que a Forma Cristalina A do Composto I é caracterizada por um difratograma de

raios-X pelo método do pó com um sinal de pelo menos três valores de dois theta escolhidos dentre  $6,6 \pm 0,2$ ,  $7,6 \pm 0,2$ ,  $9,6 \pm 0,2$ ,  $12,4 \pm 0,2$ ,  $13,1 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$  e  $18,6 \pm 0,2$ .

[00325] 6d. O comprimido único da modalidade 6a, em que a Forma Cristalina A do Composto I é caracterizada por um difratograma de raios-X pelo método do pó com um sinal de pelo menos três valores de dois theta escolhidos dentre  $6,6 \pm 0,2$ ,  $9,6 \pm 0,2$ ,  $7,6 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $12,4 \pm 0,2$  e  $16,4 \pm 0,2$ .

[00326] 6e. O comprimido único da modalidade 6a, em que a Forma Cristalina A do Composto I é caracterizada por um difratograma de raios-X pelo método do pó com um sinal de três valores de dois theta escolhidos dentre  $6,6 \pm 0,2$ ,  $9,6 \pm 0,2$ , e  $15,2 \pm 0,2$ .

[00327] 6f. O comprimido único da modalidade 6a, em que a Forma Cristalina A do Composto I é caracterizada por um difratograma de raios-X pelo método do pó com um sinal de seis valores de dois theta escolhidos dentre  $6,6 \pm 0,2$ ,  $9,6 \pm 0,2$ ,  $7,6 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $12,4 \pm 0,2$  e  $16,4 \pm 0,2$ .

[00328] 6g. O comprimido único da modalidade 6a, em que a Forma Cristalina A do Composto I é caracterizada por um difratograma de raios-X pelo método do pó substancialmente semelhante ao da FIG. 4A.

[00329] 6h. O comprimido único da modalidade 6a, em que a Forma Cristalina A do Composto I é caracterizada por um difratograma de raios-x pelo método do pó substancialmente semelhante ao da FIG. 4B.

[00330] 7. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-6g, compreendendo 80 mg a 120 mg do Composto I.

[00331] 8. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-6g, compreendendo 80 mg a 120 mg, 85 mg a 115 mg, 90 mg a 110 mg ou 95 mg a 105 mg do Composto I.

[00332] 9. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-6g, compreendendo 100 mg do Composto I.

[00333] 10. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-6g, compreendendo 75 mg a 125 mg do Composto I.

[00334] 11. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-10, em que a primeira dispersão sólida compreende 25 mg a 75 mg do Composto II.

[00335] 12. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-10, em que a primeira dispersão sólida compreende 50 mg de Composto II.

[00336] 13. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-12, em que a segunda dispersão sólida compreende 25 mg a 50 mg, 25 mg a 75 mg, 50 mg a 100 mg ou 75 mg a 125 mg do Composto III-d.

[00337] 14. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-12, em que a segunda dispersão sólida compreende 75 mg de Composto III-d.

[00338] 15. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-6, compreendendo

50 mg a 125 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende de 25 mg a 75 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg a 125 mg de Composto III-d.

[00339] 16. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-6, compreendendo

75 mg a 125 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Com-

posto III-d.

[00340] 17. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-6, compreendendo

100 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III-d.

[00341] 18. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-17, em que a segunda dispersão sólida compreende ainda lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00342] 19. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-18, que compreende ainda um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, escolhidos dentre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes, lubrificantes e deslizantes.

[00343] 20. O comprimido único da modalidade 19, em que os agentes de preenchimento são escolhidos dentre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose mono-hidratada, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar.

[00344] 21. O comprimido único da modalidade 19, em que os desintegrantes são escolhidos dentre croscarmelose de sódio, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina.

[00345] 22. O comprimido único da modalidade 19, em que os lubrificantes são escolhidos dentre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico

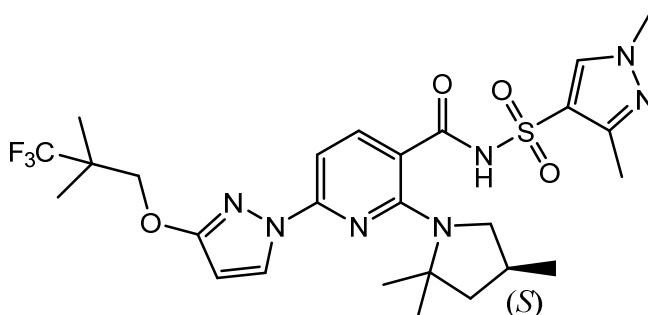
e talco.

[00346] 23. O comprimido único da modalidade 19, em que os desluzantes são dióxido de silício coloidal.

[00347] 24. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 1-23, em que o Composto I é substancialmente cristalino e em que cada um dos Compostos II e III-d são substancialmente amorfos, de maneira independente.

[00348] 25. Uma composição farmacêutica que compreende:

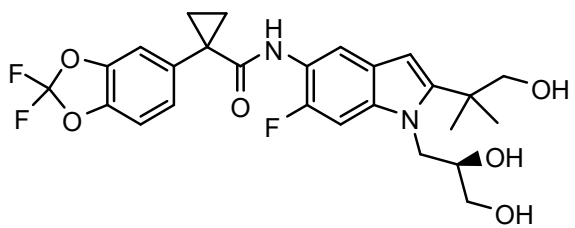
(a) 10% em peso a 30% em peso do Composto I:



em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 10% em peso a 30% em peso de uma primeira dispersão sólida em relação ao peso total da composição farmacêutica,

em que a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:

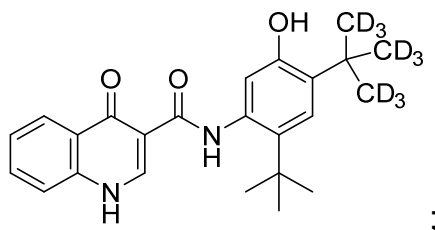


e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) 10% em peso a 30% em peso de uma segunda dispersão sólida em relação ao peso total da composição farmacêutica;

em que a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da

segunda dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00349] 26. A composição farmacêutica da modalidade 25, em que pelo menos uma dentre a primeira ou segunda dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00350] 27. A composição farmacêutica da modalidade 25, em que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

[00351] 28. A composição farmacêutica da modalidade 25, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

[00352] 29. A composição farmacêutica da modalidade 25, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC E15); e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose H.

[00353] 30. A composição farmacêutica da modalidade 25, em que:  
a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida, e o polímero é hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 15% em peso a 30% em peso em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso to-

tal da segunda dispersão sólida e o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 14,5% em peso a 29,5% em peso em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00354] 31. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-30, em que a primeira dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00355] 32. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-31, em que a primeira dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00356] 33. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-32, em que a segunda dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00357] 34. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-33, em que a segunda dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00358] 35. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-34, que compreende ainda um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, escolhidos dentre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes, lubrificantes e deslizantes.

[00359] 36. A composição farmacêutica da modalidade 35, em que os agentes de preenchimento são escolhidos dentre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose mono-hidratada,

fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar.

[00360] 37. A composição farmacêutica da modalidade 35, em que os desintegrantes são escolhidos dentre croscarmelose de sódio, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina.

[00361] 38. A composição farmacêutica da modalidade 35, em que os lubrificantes são escolhidos dentre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco.

[00362] 39. A composição farmacêutica da modalidade 35, em que os deslizantes são dióxido de silício coloidal.

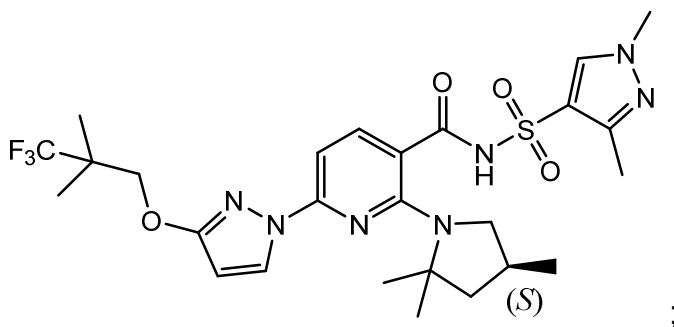
[00363] 40. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-39, em que o Composto I é substancialmente cristalino e em que os Compostos II e III-d são substancialmente amorfos, de maneira independente.

[00364] 41. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações de 25 a 40, em que a composição é um comprimido.

[00365] 42. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-40, em que a composição farmacêutica está na forma de grânulos.

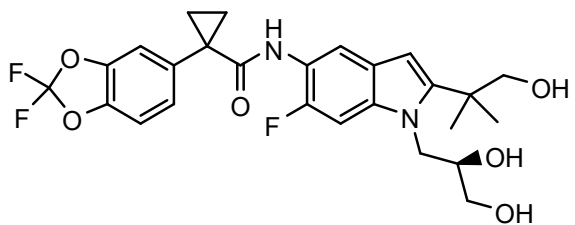
[00366] 43. Uma composição farmacêutica que compreende:

(a) Composto I:



(b) uma primeira dispersão sólida,

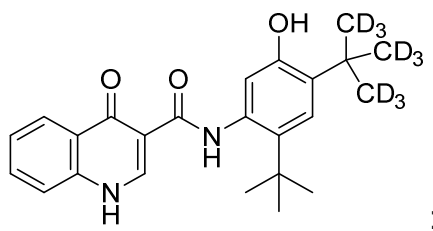
em que a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero; e

(c) uma segunda dispersão sólida;

em que a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero, em que

A razão em peso do Composto I em (a): Composto II em (b): Composto III-d em (c) varia de 1-4:2:3.

[00367] 43a. A composição farmacêutica da modalidade 43, em que a razão em peso do Composto I em (a): Composto II em (b): Composto III-d em (c) é 2:2:3.

[00368] 43b. A composição farmacêutica da modalidade 43, em que a razão em peso do Composto I em (a): Composto II em (b): Composto III-d em (c) é 1:2:3.

[00369] 43c. A composição farmacêutica da modalidade 43, em que a razão em peso do Composto I em (a): Composto II em (b): Composto III-d em (c) é 4:2:3.

[00370] 44. A composição farmacêutica da modalidade 43, em que

pelo menos uma dentre a segunda ou terceira dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00371] 45. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 43, em que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

[00372] 46. A composição farmacêutica da modalidade 43, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

[00373] 47. A composição farmacêutica da modalidade 43, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC E15); e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose H.

[00374] 48. A composição farmacêutica da modalidade 43, em que:  
a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida, e o polímero é hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 15% em peso a 30% em peso em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 14,5% em peso a 29,5% em peso em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00375] 49. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 43-48, em que a primeira dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00376] 50. A composição farmacêutica de qualquer uma das mo-

dalidades 43-49, em que a primeira dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00377] 51. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 43-50, em que a segunda dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00378] 52. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 43-51, em que a segunda dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00379] 53. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 43-42, compreendendo ainda um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, escolhidos dentre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes, lubrificantes e deslizantes.

[00380] 54. A composição farmacêutica da modalidade 53, em que os agentes de preenchimento são escolhidos dentre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose mono-hidratada, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar.

[00381] 55. A composição farmacêutica da modalidade 53, em que os desintegrantes são escolhidos dentre croscarmelose de sódio, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina.

[00382] 56. A composição farmacêutica da modalidade 53, em que os lubrificantes são escolhidos dentre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco.

[00383] 57. A composição farmacêutica da modalidade 53, em que os deslizantes são dióxido de silício coloidal.

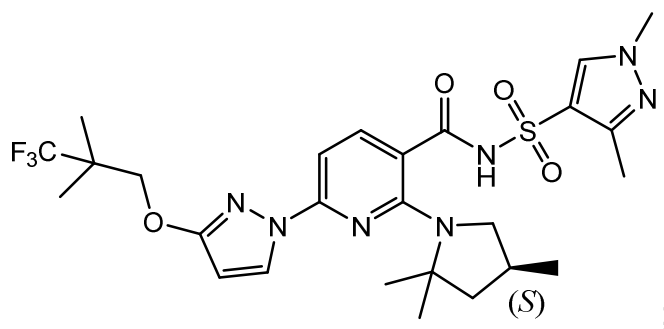
[00384] 58. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 43-57, em que o Composto I é substancialmente cristalino e em que os Compostos II e III-d são substancialmente amorfos, de maneira independente.

[00385] 59. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 43-58, em que a composição é um comprimido.

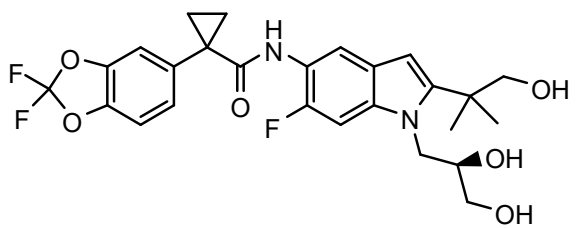
[00386] 60. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 43-58, em que a composição farmacêutica está na forma de grânulos.

[00387] 61. Um comprimido único que compreende:

(a) 25 mg a 125 mg do Composto I:



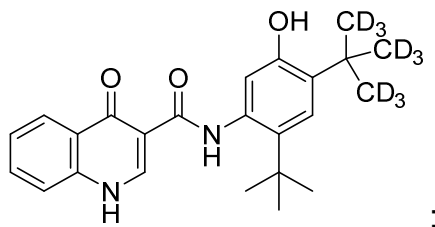
(b) 60 mg a 65 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso

total da primeira dispersão sólida; e

(c) 90 mg a 95 mg de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida

(d) 75 mg a 230 mg de celulose microcristalina;

(e) 20 mg a 45 mg de croscarmelose de sódio; e

(f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00388] 62.O comprimido único da modalidade 61, em que o comprimido compreende uma parte intragranular e uma parte extragranular, e

(A) em que a parte intragranular compreende:

(a) 90 mg a 110 mg do Composto I;

(b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;

(c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;

(d) 75 mg a 85 mg da referida celulose microcristalina;

(e) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio; e

(B) em que a parte extragranular compreende:

(a) 115 mg a 120 mg da referida celulose microcristalina; e

(b) 3 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00389] 63. O comprimido único da modalidade 61, em que o comprimido compreende uma parte intragranular e uma parte extragranular, e

(A) em que a parte intragranular compreende:

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio; e

(B) em que a parte extragranular compreende:

- (a) 85 mg a 95 mg da referida celulose microcristalina; e
- (b) 2 mg a 6 mg de estearato de magnésio.

[00390] 64. O comprimido único da modalidade 61, compreendendo

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 200 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 3 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00391] 65. O comprimido único da modalidade 61, compreendendo

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 85 mg a 95 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 6 mg de estearato de magnésio.

[00392] 66. O comprimido único da modalidade 61, compreendendo

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 30 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 135 mg a 145 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 6 mg de estearato de magnésio.

[00393] 67. O comprimido único da modalidade 61, compreendendo

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 35 mg a 40 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 105 mg a 115 mg de lactose mono-hidratada;
- (f) 220 mg a 230 mg de celulose microcristalina;
- (g) 1 mg a 5 mg de dióxido de silício coloidal; e
- (h) 4 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00394] 68. O comprimido único da modalidade 61, compreendendo

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 30 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 40 mg a 50 mg de lactose mono-hidratada;
- (f) 90 mg a 100 mg de celulose microcristalina;
- (g) 1 mg a 5 mg de dióxido de silício coloidal; e
- (h) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00395] 69. O comprimido único da modalidade 61, compreendendo

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 30 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 135 mg a 145 mg da referida celulose microcristalina;
- (f) 1 mg a 5 mg de dióxido de silício coloidal; e
- (g) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

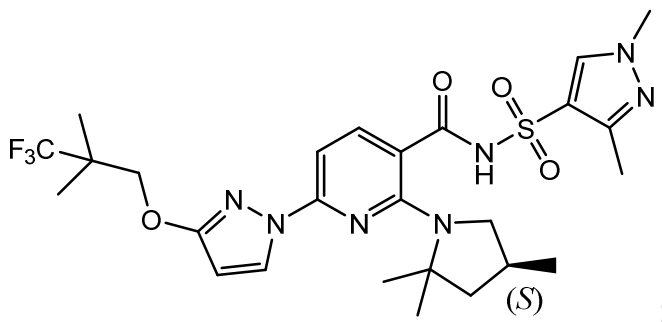
[00396] 70. O comprimido único da modalidade 61, compreendendo

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 30 mg da referida croscarmelose de sódio;

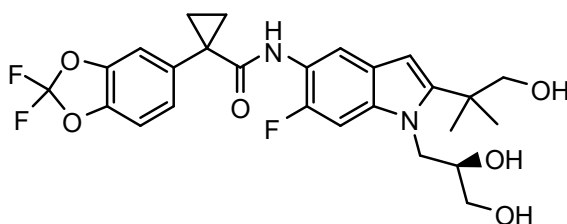
- (e) 135 mg a 145 mg da referida celulose microcristalina; e  
 (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00397] 71. Um comprimido único que compreende

- (a) 25 mg a 150 mg do Composto I:

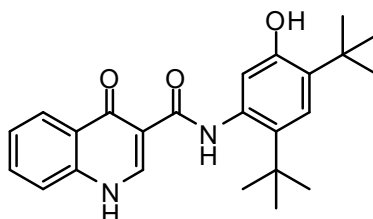


- (b) uma primeira dispersão sólida compreendendo 20 mg a 150 mg do Composto II:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

- (c) uma segunda dispersão sólida compreendendo 25 mg a 200 mg do Composto III:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00398] 72. O comprimido único da modalidade 71, em que pelo menos uma dentre a primeira ou segunda dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00399] 73. O comprimido único da modalidade 71, em que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulve-

rização.

[00400] 74. O comprimido único da modalidade 71, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

[00401] 75. O comprimido único da modalidade 71, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é HPMC E15; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é succinato de hidroxipropilmetilcelulosacetato H.

[00402] 76. O comprimido único da modalidade 71, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é HPMC E15; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose HG.

[00403] 77. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-76, compreendendo 80 mg a 120 mg do Composto I.

[00404] 78. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-76, compreendendo 80 mg a 120 mg, 85 mg a 115 mg, 90 mg a 110 mg ou 95 mg a 105 mg do Composto I.

[00405] 79. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-76, compreendendo 100 mg do Composto I.

[00406] 80. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-76, compreendendo 75 mg a 125 mg do Composto I.

[00407] 81. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-80, em que a primeira dispersão sólida compreende 25 mg a 75 mg do Composto II.

[00408] 82. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-80, em que a primeira dispersão sólida compreende 50 mg de Composto II.

[00409] 83. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-82, em que a segunda dispersão sólida compreende 25 mg a 50

mg, 25 mg a 75 mg, 50 mg a 100 mg ou 75 mg a 125 mg do Composto III.

[00410] 84. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-82, em que a segunda dispersão sólida compreende 75 mg de Composto III.

[00411] 85. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-76, compreendendo

50 mg a 125 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende de 25 mg a 75 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg a 125 mg de Composto III.

[00412] 86. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-82, compreendendo

75 mg a 125 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III.

[00413] 87. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-82, compreendendo

100 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III.

[00414] 88. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-87, em que a segunda dispersão sólida compreende ainda lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00415] 89. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-88, que compreende ainda um ou mais excipientes farmacêutica-mente aceitáveis, escolhidos dentre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes, lubrificantes e deslizantes.

[00416] 90. O comprimido único da modalidade 89, em que os agentes de preenchimento são escolhidos dentre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose mono-hidratada, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar.

[00417] 91. O comprimido único da modalidade 89, em que os desintegrantes são escolhidos dentre croscarmelose de sódio, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina.

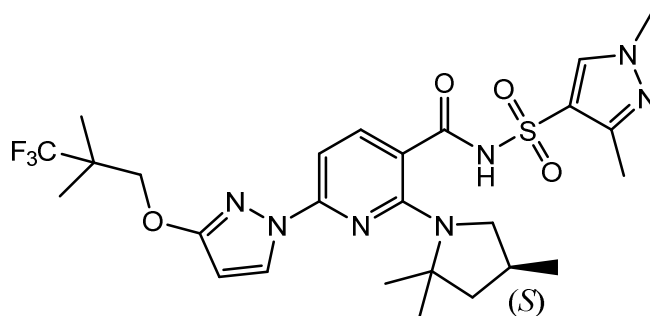
[00418] 92. O comprimido único da modalidade 89, em que os lubrificantes são escolhidos dentre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco.

[00419] 93. O comprimido único da modalidade 89, em que os deslizantes são dióxido de silício coloidal.

[00420] 94. O comprimido único de qualquer uma das modalidades 71-93, em que o Composto I é substancialmente cristalino e em que cada um dos Compostos II e III são substancialmente amorfos, de maneira independente.

[00421] 95. Uma composição farmacêutica que compreende:

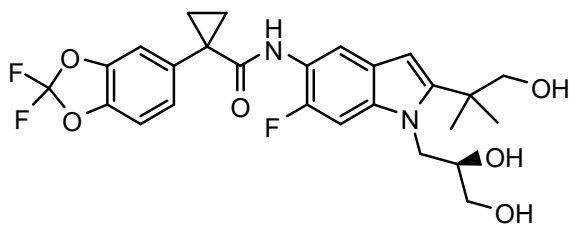
(a) 10% em peso a 30% em peso do Composto I:



em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 8% em peso a 30% em peso de uma primeira dispersão sólida em relação ao peso total da composição farmacêutica,

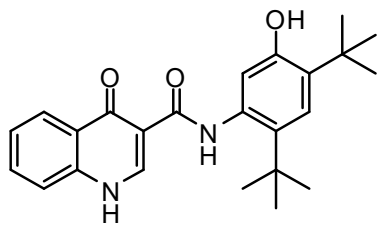
em que a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) 10% em peso a 30% em peso de uma segunda dispersão sólida em relação ao peso total da composição farmacêutica;

em que a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00422] 96. A composição farmacêutica da modalidade 95, em que

pelo menos uma dentre a segunda ou terceira dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00423] 97. A composição farmacêutica da modalidade 95, em que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

[00424] 98. A composição farmacêutica da modalidade 95, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

[00425] 99. A composição farmacêutica da modalidade 95, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC E15); e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose H.

[00426] 100. A composição farmacêutica da modalidade 95, em que:

a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida, e o polímero é hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 15% em peso a 30% em peso em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 14,5% em peso a 29,5% em peso em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00427] 101. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 95-100, em que a primeira dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00428] 102. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 95-100, em que a primeira dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00429] 103. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 95-102, em que a segunda dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00430] 104. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 95-103, em que a segunda dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00431] 105. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 95-104, que compreende ainda um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, escolhidos dentre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes e lubrificantes.

[00432] 106. A composição farmacêutica da modalidade 105, em que os agentes de preenchimento são escolhidos dentre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar.

[00433] 107. A composição farmacêutica da modalidade 105, em que os desintegrantes são escolhidos dentre croscarmelose de sódio, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica

e celulose microcristalina.

[00434] 108. A composição farmacêutica da modalidade 105, em que os lubrificantes são escolhidos dentre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco.

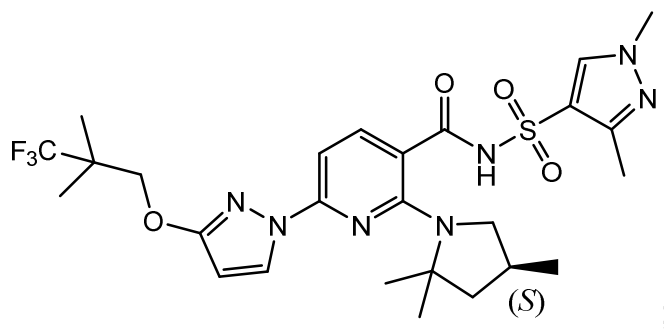
[00435] 109. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 95-108, em que o Composto I é substancialmente cristalino e em que os Compostos II e III são substancialmente amorfos, de maneira independente.

[00436] 110. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 95-109, em que a composição é um comprimido.

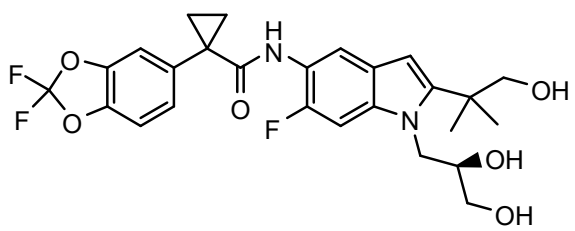
[00437] 111. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 95-109, em que a composição farmacêutica está na forma de grânulos.

[00438] 112. Uma composição farmacêutica que compreende:

(a) Composto I:

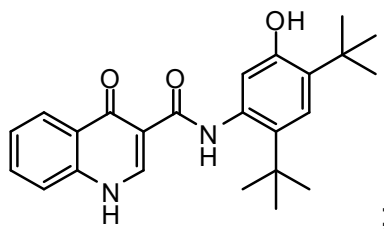


(b) uma primeira dispersão sólida compreendendo 70% em peso a 90% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) uma segunda dispersão sólida compreendendo 70% em peso a 90% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, em que

a razão em peso do Composto I em (a): Composto II em (b): Composto III-d em (c) varia de 2:4:5 a 6:1:1.

[00439] 113. A composição farmacêutica da modalidade 112, em que pelo menos uma dentre a segunda ou terceira dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00440] 114. A composição farmacêutica da modalidade 112, em que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

[00441] 115. A composição farmacêutica da modalidade 112, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

[00442] 116. A composição farmacêutica da modalidade 112, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC E15); e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose H.

[00443] 117. A composição farmacêutica da modalidade 112, em que:

a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida, e o polímero é hidroxipropilmetilcelulose em uma

quantidade de 15% em peso a 30% em peso em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 14,5% em peso a 29,5% em peso em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00444] 118. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 112-117, em que a primeira dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00445] 119. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 112-117, em que a primeira dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00446] 120. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 112-119, em que a segunda dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00447] 121. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 112-120, em que a segunda dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00448] 122. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 112-121, que compreende ainda um ou mais excipientes

farmaceuticamente aceitáveis, escolhidos dentre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes e lubrificantes.

[00449] 123. A composição farmacêutica da modalidade 122, em que os agentes de preenchimento são escolhidos dentre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar.

[00450] 124. A composição farmacêutica da modalidade 122, em que os desintegrantes são escolhidos dentre croscarmelose de sódio, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina.

[00451] 125. A composição farmacêutica da modalidade 122, em que os lubrificantes são escolhidos dentre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco.

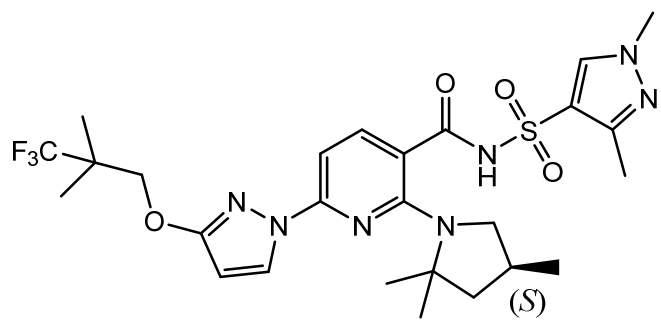
[00452] 126. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 112-125, em que o Composto I é substancialmente cristalino e em que os Compostos II e III são substancialmente amorfos, de maneira independente.

[00453] 127. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 112-126, em que a composição é um comprimido.

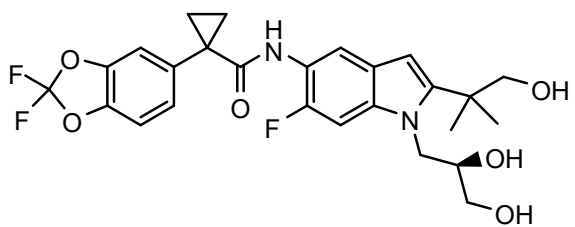
[00454] 128. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 112-126, em que a composição farmacêutica está na forma de grânulos.

[00455] 129. Um comprimido único que compreende:

(a) 25 mg a 125 mg do Composto I:

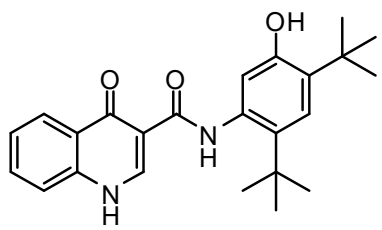


(b) 60 mg a 65 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) 90 mg a 95 mg de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida

(d) 85 mg a 275 mg de celulose microcristalina;

(e) 10 mg a 35 mg de croscarmelose de sódio; e

(f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00456] 130. O comprimido único da modalidade 129, em que o

comprimido compreende uma parte intragranular e uma parte extragranular, e

(A) em que a parte intragranular compreende:

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 75 mg a 85 mg da referida celulose microcristalina; e

(B) em que a parte extragranular compreende:

- (a) 115 mg a 120 mg da referida celulose microcristalina; e
- (b) 3 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00457] 131. O comprimido único da modalidade 129, em que o comprimido compreende uma parte intragranular e uma parte extragranular, e

(A) em que a parte intragranular compreende:

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 85 mg a 90 mg da referida celulose microcristalina; e

(B) em que a parte extragranular compreende:

- (a) 115 mg a 120 mg da referida celulose microcristalina; e
- (b) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00458] 132. O comprimido único da modalidade 129, em que o comprimido compreende uma parte intragranular e uma parte extragranular, e

(A) em que a parte intragranular compreende:

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;

- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio; e
- (B) em que a parte extragranular compreende:
  - (a) 85 mg a 95 mg da referida celulose microcristalina; e
  - (b) 2 mg a 6 mg de estearato de magnésio.

[00459] 133. O comprimido único da modalidade 129, em que o comprimido compreende uma parte intragranular e uma parte extragranular, e

- (A) em que a parte intragranular compreende:
  - (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
  - (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
  - (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
  - (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio; e
- (B) em que a parte extragranular compreende:
  - (a) 270 mg a 275 mg da referida celulose microcristalina; e
  - (b) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00460] 134. O comprimido único da modalidade 129, em que o comprimido compreende uma parte intragranular e uma parte extragranular, e

- (A) em que a parte intragranular compreende:
  - (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
  - (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
  - (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
  - (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
  - (e) 85 mg a 90 mg da referida celulose microcristalina; e
- (B) em que a parte extragranular compreende:
  - (a) 5 mg a 10 mg da referida croscarmelose de sódio;
  - (b) 105 mg a 115 mg de celulose microcristalina; e
  - (c) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00461] 135. O comprimido único da modalidade 129, em que o comprimido compreende uma parte intragranular e uma parte ex-

trgranular, e

(A) em que a parte intragranular compreende:

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 105 mg a 115 mg de celulose microcristalina; e

(B) em que a parte extragranular compreende:

- (a) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (b) 85 mg a 90 mg da referida celulose microcristalina; e
- (c) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00462] 136. O comprimido único da modalidade 129, em que o comprimido compreende uma parte intragranular e uma parte extragranular, e

(A) em que a parte intragranular compreende:

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 195 mg a 200 mg da referida celulose microcristalina; e

(B) em que a parte extragranular compreende:

- (a) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio; e
- (b) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00463] 137. O comprimido único da modalidade 129, em que o comprimido compreende uma parte intragranular e uma parte extragranular, e

(A) em que a parte intragranular compreende:

- (a) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (b) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (c) 12 mg a 17 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (d) 60 mg a 70 mg da referida celulose microcristalina; e

(B) em que a parte extragranular compreende:

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 95 mg a 105 mg de celulose microcristalina; e
- (c) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00464] 138. O comprimido único da modalidade 129, em que o comprimido compreende uma parte intragranular e uma parte extragranular, e

- (A) em que a parte intragranular compreende:
  - (a) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
  - (b) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
  - (c) 10 mg a 20 mg da referida croscarmelose de sódio;
  - (d) 60 mg a 70 mg da referida celulose microcristalina; e

- (B) em que a parte extragranular compreende:
  - (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
  - (b) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e
  - (c) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00465] 139. O comprimido único da modalidade 129, compreendendo

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00466] 140. O comprimido único da modalidade 129, compreendendo

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 200 mg a 210 mg da referida celulose microcristalina; e

- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.
- [00467] 141. O comprimido único da modalidade 129, compreendendo
- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
  - (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
  - (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
  - (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
  - (e) 85 mg a 95 mg da referida celulose microcristalina; e
  - (f) 2 mg a 6 mg de estearato de magnésio.
- [00468] 142. O comprimido único da modalidade 129, compreendendo
- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
  - (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
  - (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
  - (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
  - (e) 270 mg a 275 mg da referida celulose microcristalina; e
  - (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.
- [00469] 143. O comprimido único da modalidade 129, compreendendo
- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
  - (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
  - (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
  - (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
  - (e) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e
  - (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.
- [00470] 144. O comprimido único da modalidade 129, compreendendo
- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
  - (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
  - (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;

- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00471] 145. O comprimido único da modalidade 129, compreendendo

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 200 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00472] 146. O comprimido único da modalidade 129, compreendendo

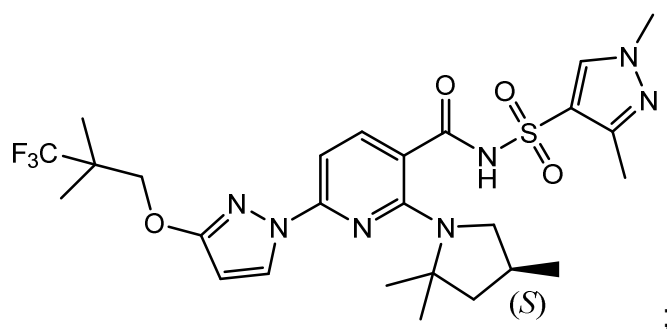
- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 12 mg a 17 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 160 mg a 170 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00473] 147. O comprimido único da modalidade 129, compreendendo

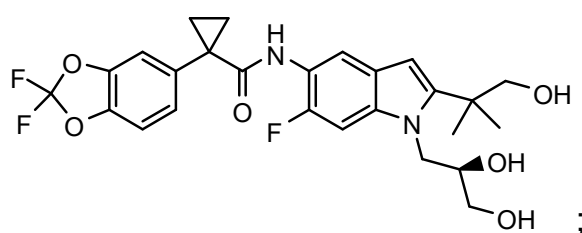
- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 10 mg a 20 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 260 mg a 270 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00474] 148. Uma composição farmacêutica que compreende

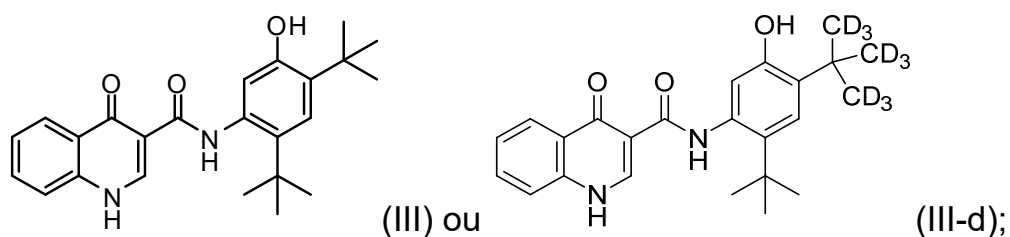
(a) 10% em peso a 30% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(b) 5% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(c) 10% em peso a 25% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(d) 20% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 8% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 2% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00475] 149. A composição farmacêutica da modalidade 148, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 18% a 23% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 8% em peso a 12% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 13% em peso a 18% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 35% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00476] 150. A composição farmacêutica da modalidade 148, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 15% a 25% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 5% em peso a 10% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 7% em peso a 15% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 30% em peso a 50% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00477] 151. A composição farmacêutica da modalidade 148, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 20% a 25% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 7% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 15% em peso a 20% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 15% em peso a 25% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00478] 152. A composição farmacêutica da modalidade 148, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 20% a 25% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 7% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 15% em peso a 20% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 25% em peso a 35% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00479] 153. A composição farmacêutica da modalidade 148, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 22% a 28% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 10% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 15% em peso a 25% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 15% em peso a 25% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00480] 154. A composição farmacêutica da modalidade 148, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 15% a 20% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 7% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 10% em peso a 15% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 45% em peso a 55% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 5% em peso de croscarmelose sódica em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00481] 155. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 148-154, em que a composição é um comprimido.

[00482] 156. Um método para tratamento de fibrose cística em um paciente que compreende a administração oral, ao paciente, de um ou mais dentre o comprimido único ou a composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-155.

[00483] 157. O método da modalidade 156, em que um ou mais dentre os comprimidos únicos ou as composições farmacêuticas são administradas uma vez ao dia.

[00484] 158. O método da modalidade 156, em que um ou mais dentre os comprimidos únicos ou as composições farmacêuticas são administradas duas vezes ao dia.

[00485] 159. O método da modalidade 156, em que dois comprimidos são administrados uma vez ao dia.

[00486] 160. O método de qualquer uma das modalidades 156-159, em que o referido paciente que apresenta fibrose cística é escolhido dentre pacientes com genótipos F508del/com função mínima, pacientes com genótipos F508del/F508del, pacientes com genótipos F508del/de gating e pacientes com genótipos F508del/de função residual.

[00487] 161. O método da modalidade 160, em que o paciente com um genótipo F508del/com função mínima tem uma mutação de função mínima escolhida dentre:

## Mutações

S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
442delA	1213delT	2183AA→G*	2957delT	4021dupT
444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
935delA	1609del CA	2594delGT	3791delC	
1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
CFTRdele2,3	1461ins4		2991del32	
CFTRdele22,23	1924del7		3199del6 <sup>c</sup>	
124del23bp	2055del9→A		3667ins4	
852del22	2105-2117del13insAGAAA		4010del4	
991del5	2721del11		4209TGTT→AA	
A46D <sup>b</sup>	V520F	Y569D <sup>b</sup>	N1303K	
G85E	A559T <sup>b</sup>	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P <sup>b</sup>	R560S	L1077P <sup>b</sup>		
I507del	A561E	M1101K		

[00488] 162. O método da modalidade 160, em que o paciente com um genótipo F508del/de gating tem uma mutação de gating escolhida dentre G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P e G1349D.

[00489] 163. O método da modalidade 160, em que o paciente com

um genótipo F508del/de função residual tem uma mutação de função residual escolhida dentre 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K, K1060T, R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K e K1060T.

[00490] 164. Um método para preparar um comprimido único de qualquer uma das modalidades 1, 41, 59, 61, 71, 110, 127, 129 ou 155, compreendendo

(a) misturar o Composto I e a primeira e a segunda dispersões sólidas para formar uma primeira mistura; e

(b) comprimir uma mistura do comprimido compreendendo a primeira mistura em um comprimido.

[00491] 165. O método, de acordo com a modalidade 164, em que a mistura de comprimidos compreende ainda um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, e o método compreende ainda a mistura da primeira mistura com os referidos um ou mais excipientes para formar a mistura de comprimidos.

[00492] 166. O método da modalidade 164 ou 165, compreendendo ainda o revestimento do comprimido.

[00493] 167. Um método para preparar um comprimido único da modalidade 61 ou 129, compreendendo

(a) misturar o Composto I e a primeira e a segunda dispersões sólidas para formar uma primeira mistura;

(b) misturar a primeira mistura com a referida celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio para formar uma mistura de comprimidos; e (c) comprimir a mistura de comprimidos em um comprimido.

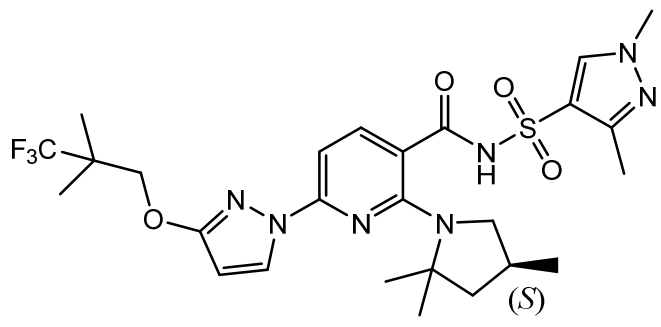
[00494] 168. O método da modalidade 167, compreendendo ainda

o revestimento do comprimido.

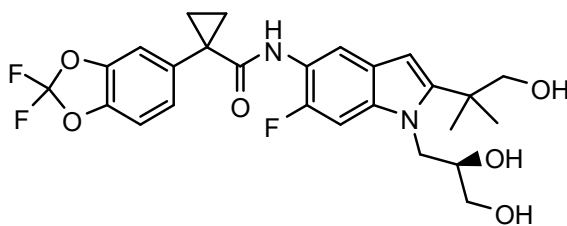
[00495] As modalidades exemplificativas adicionais da divulgação incluem:

[00496] 1. Uma composição farmacêutica que compreende

(a) 25 mg a 250 mg do Composto I:

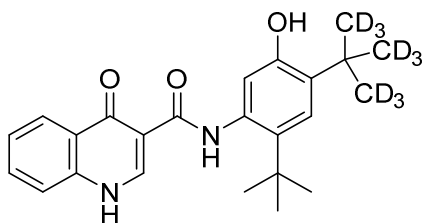


(b) uma primeira dispersão sólida compreendendo 20 mg a 150 mg do Composto II:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) uma segunda dispersão sólida compreendendo 25 mg a 200 mg do Composto III-d:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00497] 2. A composição farmacêutica da modalidade 1, em que pelo menos uma dentre a primeira ou segunda dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00498] 3. A composição farmacêutica da modalidade 1, em que a

primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

[00499] 4. A composição farmacêutica da modalidade 1, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

[00500] 5. A composição farmacêutica da modalidade 1, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é HPMC E15; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é succinato de hidroxipropilmetilcelulosacetato H.

[00501] 6. A composição farmacêutica da modalidade 1, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é HPMC E15; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose HG.

[00502] 7. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-6, que compreende de 25 mg a 75 mg ou de 80 mg a 120 mg do Composto I.

[00503] 8. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-6, que compreende de 80 mg a 120 mg, de 85 mg a 115 mg, de 90 mg a 110 mg ou de 95 mg a 105 mg do Composto I.

[00504] 9. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-6, que compreende 25 mg, 50 mg ou 100 mg do Composto I.

[00505] 10. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-6, que compreende de 75 mg a 125 mg do Composto I.

[00506] 11. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-10, em que a primeira dispersão sólida compreende de 25 mg a 75 mg do Composto II.

[00507] 12. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-10, em que a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II.

[00508] 13. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-12, em que a segunda dispersão sólida compreende de 25 mg a 50 mg, de 25 mg a 75 mg, de 50 mg a 100 mg, de 75 mg a 125 mg ou de 125 mg a 175 mg do Composto III-d.

[00509] 14. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-12, em que a segunda dispersão sólida compreende 75 mg ou 150 mg do Composto III-d.

[00510] 15. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-6, compreendendo

50 mg a 125 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende de 25 mg a 75 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg a 125 mg de Composto III-d.

[00511] 16. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-6, compreendendo

(a) 75 mg a 125 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg de Composto III-d; ou (b) 100 mg de Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III-d.

[00512] 17. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-17, em que a segunda dispersão sólida compreende ainda lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00513] 18. A composição farmacêutica de qualquer uma das mo-

dalidades 1-18, compreendendo ainda um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, escolhidos dentre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes, lubrificantes e deslizantes.

[00514] 19. A composição farmacêutica da modalidade 19, em que: os agentes de preenchimento são escolhidos dentre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose monohidratada, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar;

os desintegrantes são escolhidos dentre croscarmelose de sódio, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina;

os lubrificantes são escolhidos dentre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco; e

os deslizantes são dióxido de silício coloidal.

[00515] 20. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-19, em que o Composto I é substancialmente cristalino e em que cada um dentre os Compostos II e III-d são substancialmente amorfos, de maneira independente.

[00516] 21. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-20, em que a composição farmacêutica é um comprimido ou está na forma de grânulos.

[00517] 22. A composição farmacêutica da modalidade 1, compreendendo ainda celulose microcristalina; croscarmelose de sódio; e opcionalmente estearato de magnésio.

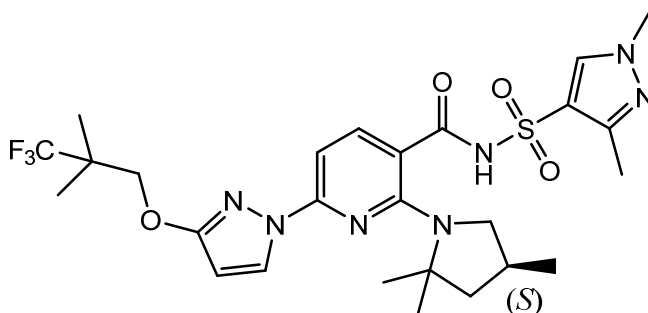
[00518] 23. A composição farmacêutica da modalidade 22, em que a composição farmacêutica compreende de 50 mg a 250 mg de celulose microcristalina; de 10 mg a 45 mg de croscarmelose de sódio; e

opcionalmente de 1 mg a 10 mg de estearato de magnésio.

[00519] 24. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1-23, em que a razão em peso do Composto I em (a): Composto II em (b): Composto III-d em (c) é 4:2:3, 2:2:3 ou 1:2:3.

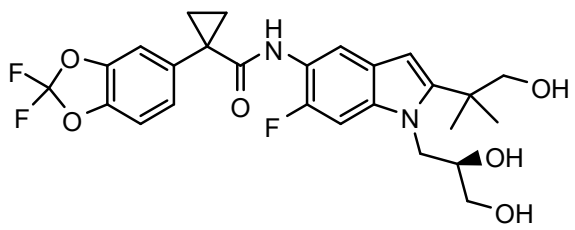
[00520] 25. Uma composição farmacêutica que compreende:

(a) 10% em peso a 30% em peso do Composto I:



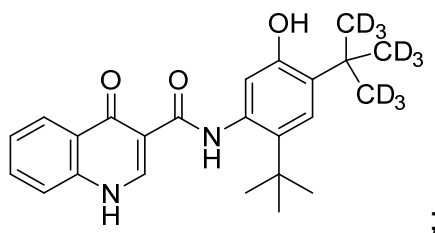
em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 10% em peso a 30% em peso de uma primeira dispersão sólida em relação ao peso total da composição farmacêutica, em que a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) 10% em peso a 30% em peso de uma segunda dispersão sólida em relação ao peso total da composição farmacêutica; em que a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00521] 26. A composição farmacêutica da modalidade 25, em que pelo menos uma dentre a primeira ou segunda dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00522] 27. A composição farmacêutica da modalidade 25, em que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

[00523] 28. A composição farmacêutica da modalidade 25, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

[00524] 29. A composição farmacêutica da modalidade 25, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC E15); e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose H.

[00525] 30. A composição farmacêutica da modalidade 25, em que:  
a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida, e o polímero é hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 15% em peso a 30% em peso em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e o polímero é acetato succinato de

hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 14,5% em peso a 29,5% em peso em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00526] 31. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-30, em que a primeira dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00527] 32. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-31, em que a primeira dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00528] 33. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-32, em que a segunda dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00529] 34. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-33, em que a segunda dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00530] 35. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-34, que compreende ainda um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, escolhidos dentre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes, lubrificantes e deslizantes.

[00531] 36. A composição farmacêutica da modalidade 35, em que:  
os agentes de preenchimento são escolhidos dentre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose monohidratada, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose,

hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar;

os desintegrantes são escolhidos dentre croscarmelose de sódio, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina;

os lubrificantes são escolhidos dentre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco; e

os deslizantes são dióxido de silício coloidal.

[00532] 37. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-36, em que o Composto I é substancialmente cristalino e em que os Compostos II e III-d são substancialmente amorfos, de maneira independente.

[00533] 38. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-37, em que a composição farmacêutica é um comprimido ou está na forma de grânulos.

[00534] 39. A composição farmacêutica da modalidade 35, compreendendo ainda celulose microcristalina; croscarmelose de sódio; e estearato de magnésio.

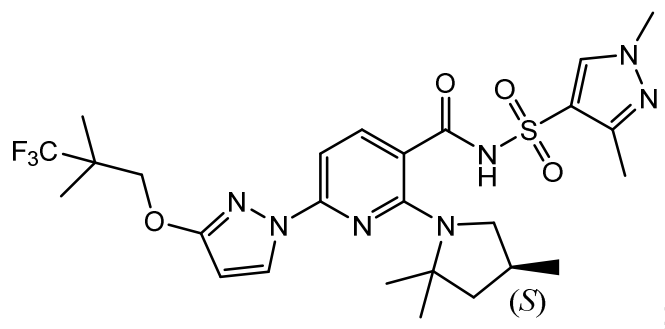
[00535] 40. A composição farmacêutica da modalidade 39, em que a composição farmacêutica compreende de 50 mg a 250 mg de celulose microcristalina; de 10 mg a 45 mg de croscarmelose de sódio; e opcionalmente de 1 mg a 10 mg de estearato de magnésio.

[00536] 41. A composição farmacêutica da modalidade 39, em que a composição farmacêutica compreende 15% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica; 1% em peso a 10% em peso de croscarmelose sódica; e opcionalmente 0,5% em peso a 3% em peso mg de estearato de magnésio.

[00537] 42. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 25-41, em que a razão em peso do Composto I em (a): Composto II em (b): Composto III-d em (c) é 4:2:3, 2:2:3 ou 1:2:3.

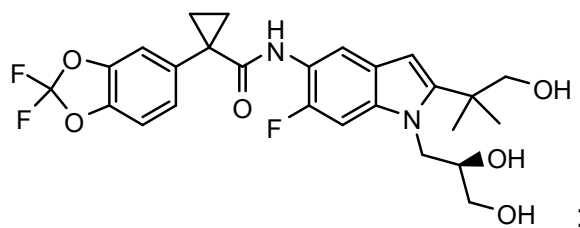
[00538] 43. Uma composição farmacêutica que compreende:

(a) Composto I:



(b) uma primeira dispersão sólida,

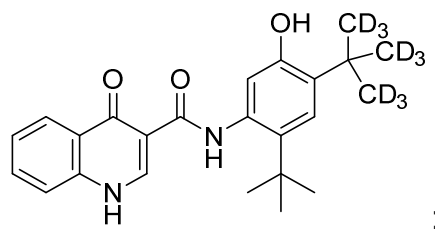
em que a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero; e

(c) uma segunda dispersão sólida;

em que a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero, em que

a razão em peso do Composto I em (a): Composto II em

(b): Composto III-d em (c) varia de 1-4:2:3.

[00539] 44. A composição farmacêutica da modalidade 43, em que pelo menos uma dentre a segunda ou terceira dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00540] 45. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 43, em que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

[00541] 46. A composição farmacêutica da modalidade 43, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

[00542] 47. A composição farmacêutica da modalidade 43, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC E15); e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose H.

[00543] 48. A composição farmacêutica da modalidade 43, em que:  
a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida, e o polímero é hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 15% em peso a 30% em peso em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 14,5% em peso a 29,5% em peso em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00544] 49. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 43-48, em que a primeira dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da

primeira dispersão sólida.

[00545] 50. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 43-49, em que a primeira dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00546] 51. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 43-50, em que a segunda dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00547] 52. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 43-51, em que a segunda dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00548] 53. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-52, que compreende ainda um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, escolhidos entre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes, lubrificantes e deslizantes.

[00549] 54. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 53, em que:

os agentes de preenchimento são escolhidos entre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose monohidratada, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar;

os desintegrantes são escolhidos entre croscarmelose de sódio, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-

gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina;

os lubrificantes são escolhidos entre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco; e

deslizantes são dióxido de silício coloidal.

[00550] 55. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-54, em que o Composto I é substancialmente cristalino e em que os Compostos II e III-d são substancialmente amorfos, de maneira independente.

[00551] 56. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-55, em que a composição farmacêutica é um comprimido ou está na forma de grânulos.

[00552] 57. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-56, em que a razão em peso do Composto I em (a):Composto II em (b):Composto III-d em (c) é 4:2:3, 2:2:3 ou 1:2:3.

[00553] 58. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 43, que compreende ainda celulose microcristalina; croscarmelose de sódio; e estearato de magnésio.

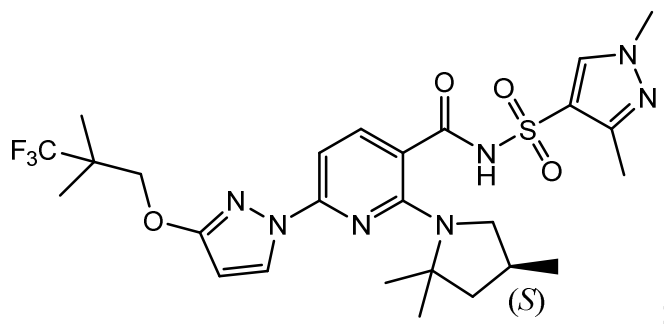
[00554] 59. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 58, em que a composição farmacêutica compreende de 50 mg a 250 mg de celulose microcristalina; de 10 mg a 45 mg de croscarmelose de sódio; e opcionalmente de 1 mg a 10 mg de estearato de magnésio.

[00555] 60. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 58, em que a composição farmacêutica compreende 15% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica; 1% em peso a 10% em peso de croscarmelose de sódio; e opcionalmente 0,5% em peso a 3% em pe-

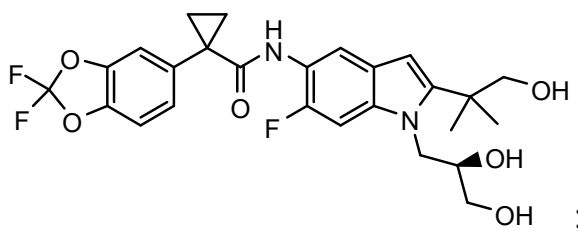
so mg de estearato de magnésio.

[00556] 61. Um comprimido único que compreende:

(a) 25 mg a 125 mg do Composto I:

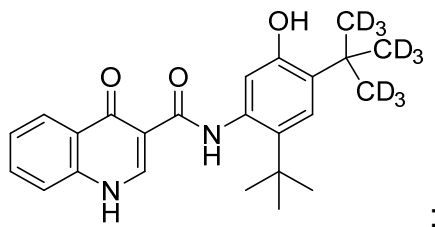


(b) 60 mg a 65 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) 90 mg a 95 mg de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III-d em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida

(d) 75 mg a 230 mg de celulose microcristalina;

(e) 20 mg a 45 mg de croscarmelose de sódio; e

(f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00557] 62. O comprimido único, de acordo com a modalidade 61, que compreende :

(a) 90 mg a 110 mg ou 35 mg a 75 mg do Composto I;

(b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;

(c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;

(d) 190 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina;

(e) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio; e

(f) 3 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00558] 63. O comprimido único, de acordo com a modalidade 61, que compreende :

(a) 90 mg a 110 mg do Composto I;

(b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;

(c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;

(d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;

(e) 85 mg a 95 mg da referida celulose microcristalina; e

(f) 2 mg a 6 mg de estearato de magnésio.

[00559] 64. O comprimido único, de acordo com a modalidade 61, que compreende:

(a) 90 mg a 110 mg do Composto I;

(b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;

(c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;

(d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;

(e) 195 mg a 200 mg da referida celulose microcristalina; e

(f) 3 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00560] 65. O comprimido único, de acordo com a modalidade 61, que compreende:

(a) 90 mg a 110 mg do Composto I;

(b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;

- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 85 mg a 95 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 6 mg de estearato de magnésio.

[00561] 66. O comprimido único, de acordo com a modalidade 61, que compreende:

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 30 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 135 mg a 145 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 6 mg de estearato de magnésio.

[00562] 67. O comprimido único, de acordo com a modalidade 61, que compreende:

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 35 mg a 40 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 105 mg a 115 mg de lactose mono-hidratada;
- (f) 220 mg a 230 mg de celulose microcristalina;
- (g) 1 mg a 5 mg de dióxido de silício coloidal; e
- (h) 4 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00563] 68. O comprimido único, de acordo com a modalidade 61, que compreende:

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 30 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 40 mg a 50 mg de lactose mono-hidratada;
- (f) 90 mg a 100 mg de celulose microcristalina;

(g) 1 mg a 5 mg de dióxido de silício coloidal; e

(h) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00564] 69. O comprimido único, de acordo com a modalidade 61, que compreende:

(a) 90 mg a 110 mg do Composto I;

(b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;

(c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;

(d) 20 mg a 30 mg da referida croscarmelose de sódio;

(e) 135 mg a 145 mg da referida celulose microcristalina;

(f) 1 mg a 5 mg de dióxido de silício coloidal; e

(g) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00565] 70. O comprimido único, de acordo com a modalidade 61, que compreende:

(a) 90 mg a 110 mg do Composto I;

(b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;

(c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;

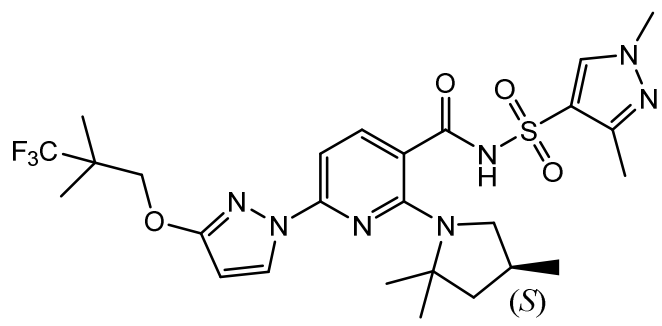
(d) 20 mg a 30 mg da referida croscarmelose de sódio;

(e) 135 mg a 145 mg da referida celulose microcristalina; e

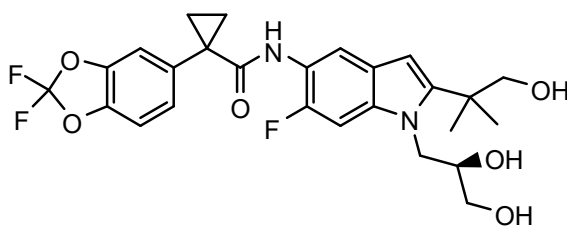
(f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00566] 71. Uma composição farmacêutica que compreende

(a) 15 mg a 250 mg do Composto I:

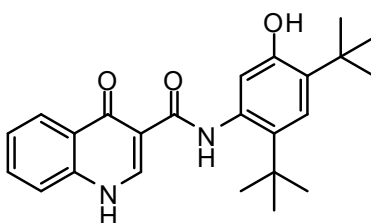


(b) uma primeira dispersão sólida compreendendo 10 mg a 150 mg do Composto II:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) uma segunda dispersão sólida compreendendo 25 mg a 200 mg do Composto III:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00567] 72. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 71, em que pelo menos uma dentre a primeira ou segunda dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00568] 73. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 71, em que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

[00569] 74. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 71, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

[00570] 75. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 71, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é HPMC E15; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose H.

[00571] 76. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 71, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é

HPMC E15; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose HG.

[00572] 77. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-76, que compreende de 25 mg a 75 mg ou de 80 mg a 120 mg do Composto I.

[00573] 78. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-76, que compreende de 80 mg a 120 mg, de 85 mg a 115 mg, de 90 mg a 110 mg ou de 95 mg a 105 mg do Composto I.

[00574] 79. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-76, que compreende 25 mg, 50 mg ou 100 mg do Composto I.

[00575] 80. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-76, que compreende de 75 mg a 125 mg do Composto I.

[00576] 81. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-80, em que a primeira dispersão sólida compreende de 25 mg a 75 mg do Composto II.

[00577] 82. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-80, em que a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II.

[00578] 83. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-82, em que a segunda dispersão sólida compreende de 25 mg a 50 mg, de 25 mg a 75 mg, de 50 mg a 100 mg, de 75 mg a 125 mg ou de 125 mg a 175 mg do Composto III.

[00579] 84. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-82, em que a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III.

[00580] 85. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-76, que compreende

(a) 50 mg a 125 mg do Composto I; e em que a primeira dispersão sólida compreende de 25 mg a 75 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 50 mg a 175 mg do Composto III; ou

(b) 70 mg a 240 mg do Composto I; e em que a primeira dispersão sólida compreende de 30 mg a 120 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 50 mg a 170 mg do Composto III; ou

(c) 30 mg a 120 mg do Composto I; e em que a primeira dispersão sólida compreende de 15 mg a 60 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 20 mg a 90 mg do Composto III; ou

(d) 30 mg a 120 mg do Composto I; e em que a primeira dispersão sólida compreende de 15 mg a 60 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 50 mg a 170 mg do Composto III; ou

(e) 15 mg a 55 mg do Composto I; e em que a primeira dispersão sólida compreende de 10 mg a 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 20 mg a 90 mg do Composto III.

[00581] 86. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-76, que compreende

(a) 75 mg a 125 mg do Composto I; e em que a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III; ou

(b) 100 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III; ou

(c) 200 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 100 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Composto III; ou

(d) 100 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Composto III; ou

(e) 50 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 25 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III; ou

(f) 100 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 100 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Composto III; ou

(g) 50 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III; ou

(h) 50 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Composto III; ou

(i) 25 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 25 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Composto III; ou

(j) 25 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Composto III; ou

(k) 12,5 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 25 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III; ou

(l) 30 mg a 70 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende de 15 mg a 40 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 20 mg a 55 mg do Composto III; ou

(m) 70 mg a 130 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende de 30 mg a 70 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 50 mg a 100 mg do Composto III.

[00582] 87. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-86, em que a segunda dispersão sólida compreende ainda lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00583] 88. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-87, que compreende ainda um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, escolhidos entre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes, lubrificantes e deslizantes.

[00584] 89. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 88, em que:

os referidos agentes de preenchimento são escolhidos entre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose mono-hidratada, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar;

os referidos desintegrantes são escolhidos entre croscarmelose sódica, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina;

os referidos lubrificantes são escolhidos entre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco; e

os referidos deslizantes são escolhidos a partir de dióxido de silício coloidal.

[00585] 90. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-89, em que o Composto I é substancialmente cristalino e em que os Compostos II e III são substancialmente amorfos, de maneira independente.

[00586] 91. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 71, que compreende ainda celulose microcristalina; croscarmellose de sódio; e opcionalmente estearato de magnésio.

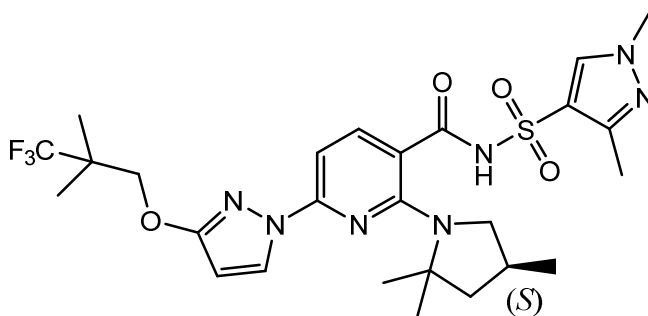
[00587] 92. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 91, em que a composição farmacêutica compreende de 50 mg a 250 mg de celulose microcristalina; de 10 mg a 45 mg de croscarmellose de sódio; e opcionalmente de 1 mg a 10 mg de estearato de magnésio.

[00588] 93. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-92, em que a composição farmacêutica compreende 25 mg a 250 mg do Composto I em (a): referida primeira dispersão sólida compreende de 20 mg a 150 mg do Composto II em (b): e a referida segunda dispersão sólida compreende de 25 mg a 200 mg do Composto III.

[00589] 94. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-23, em que a razão em peso do Composto I em (a):Composto II em (b):Composto III em (c) é 4:2:3, 2:1:3, 2:2:3, 1:1:3, 1:2:3 ou 1:2:6.

[00590] 95. Uma composição farmacêutica que compreende:

(a) 10% em peso a 30% em peso do Composto I:

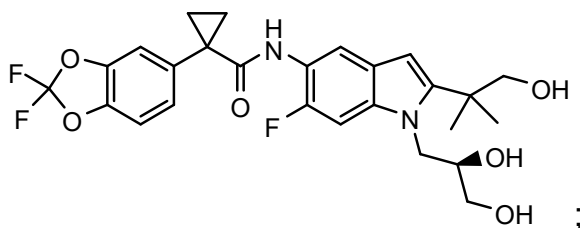


em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 8% em peso a 30% em peso de uma primeira dispersão sólida em relação ao peso total da composição farmacêutica,

em que a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto II em relação ao peso total da pri-

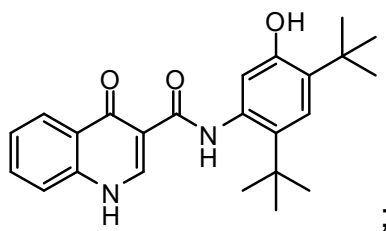
meira dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) 10% em peso a 45% em peso de uma segunda dispersão sólida em relação ao peso total da composição farmacêutica;

em que a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00591] 96. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 95, em que pelo menos uma dentre a segunda ou terceira dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00592] 97. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 95, em que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

[00593] 98. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 95, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

[00594] 99. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 95, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é

hidroxipropilmetilcelulose (HPMC E15); e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose H.

[00595] 100. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 95, em que:

a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida, e o polímero é hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 15% em peso a 30% em peso em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 14,5% em peso a 29,5% em peso em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00596] 101. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 95-100, em que a primeira dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00597] 102. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 95-100, em que a primeira dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00598] 103. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 95-102, em que a segunda dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00599] 104. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer

uma das modalidades 95-103, em que a segunda dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00600] 105. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 95-104, que compreende ainda um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, escolhidos entre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes e lubrificantes.

[00601] 106. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 105, em que:

os referidos agentes de preenchimento são escolhidos entre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar;

os referidos desintegrantes são escolhidos entre croscarmelose sódica, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina; e

os referidos lubrificantes são escolhidos entre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco.

[00602] 107. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 95-107, em que a composição farmacêutica é um comprimido ou está na forma de grânulos.

[00603] 108. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 95, que compreende ainda celulose microcristalina; croscarmelose de sódio; e opcionalmente estearato de magnésio.

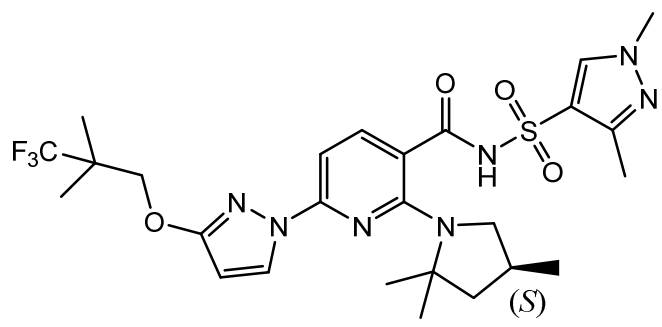
[00604] 109. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 108, em que a composição farmacêutica compreende 15% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica; 1% em peso a 10% em peso de croscarmelose de sódio; e opcionalmente 0,5% em peso a 3% em peso mg de estearato de magnésio.

[00605] 110. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 95-109, em que a composição farmacêutica compreende 10% em peso a 30% em peso do Composto I em (a): 8% em peso a 30% em peso da referida primeira dispersão sólida em (b): e 10% em peso a 30% em peso da referida segunda dispersão sólida em (c).

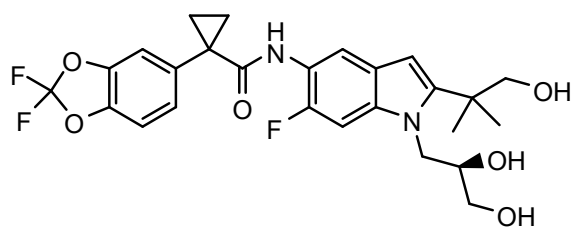
[00606] 111. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 95-110, em que a razão em peso do Composto I em (a):Composto II em (b):Composto III em (c) é 4:2:3, 2:1:3, 2:2:3, 1:1:3, 1:2:3 ou 1:2:6.

[00607] 112. Uma composição farmacêutica que compreende:

(a) Composto I:

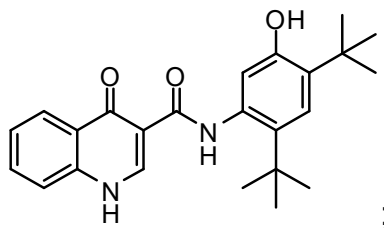


(b) uma primeira dispersão sólida compreendendo 70% em peso a 90% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) uma segunda dispersão sólida compreendendo 70% em peso a 90% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, em que

a razão do peso do Composto I em (a):Composto II em (b):Composto III em (c) varia de 4:2:3-6.

[00608] 113. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 112, em que pelo menos uma dentre a segunda ou terceira dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

[00609] 114. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 112, em que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

[00610] 115. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 112, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

[00611] 116. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 112, em que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC E15); e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose H.

[00612] 117. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 112, em que:

a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida, e o polímero é hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 15% em peso a 30% em peso em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 14,5% em peso a 29,5% em peso em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00613] 118. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 112-117, em que a primeira dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00614] 119. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 112-117, em que a primeira dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

[00615] 120. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 112-119, em que a segunda dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

[00616] 121. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 112-120, em que a segunda dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da

segunda dispersão sólida.

[00617] 122. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 112-121, que compreende ainda um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, escolhidos entre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes e lubrificantes.

[00618] 123. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 122, em que:

os referidos agentes de preenchimento são escolhidos entre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar;

os referidos desintegrantes são escolhidos entre croscarmelose sódica, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina; e

os referidos lubrificantes são escolhidos entre estearato de magnésio, estearila fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco.

[00619] 124. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 112-123, em que o Composto I é substancialmente cristalino e em que os Compostos II e III são substancialmente amorfos, de maneira independente.

[00620] 125. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 112-124, em que a composição farmacêutica é um comprimido ou está na forma de grânulos.

[00621] 126. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 112, que compreende ainda celulose microcristalina; croscarmelose de sódio; e estearato de magnésio.

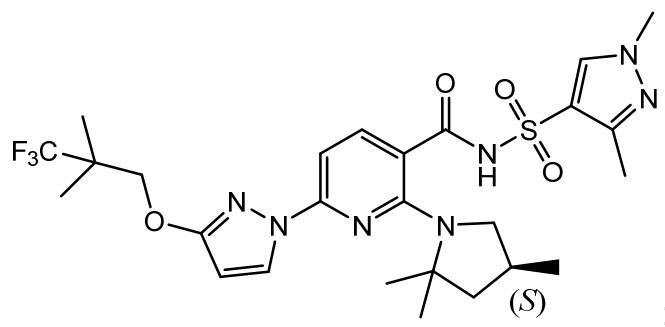
[00622] 127. A composição farmacêutica, de acordo com a modali-

dade 58, em que a composição farmacêutica compreende 15% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica; 1% em peso a 10% em peso de croscarmelose de sódio; e 0,5% em peso a 3% em peso mg de estearato de magnésio.

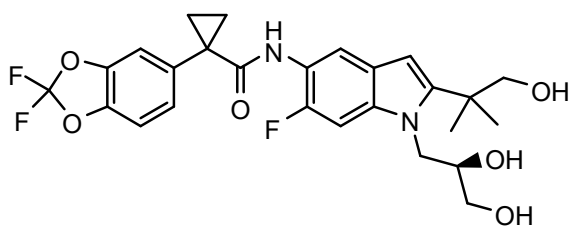
[00623] 128. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 58, em que a razão em peso do Composto I em (a):Composto II em (b):Composto III em (c) é 4:2:3, 2:1:3, 2:2:3, 1:1:3, 1:2:3 ou 1:2:6.

[00624] 129. Um comprimido único que compreende:

(a) 25 mg a 125 mg do Composto I:

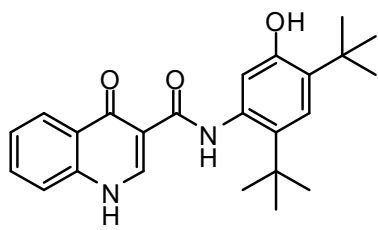


(b) 60 mg a 65 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) 90 mg a 95 mg ou 180 mg a 190 mg de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida

- (d) 85 mg a 275 mg de celulose microcristalina;
- (e) 10 mg a 35 mg de croscarmelose de sódio; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00625] 130. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 180 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00626] 131. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 180 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00627] 132. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;

- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 180 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 200 mg a 210 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00628] 133. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 180 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 85 mg a 95 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 6 mg de estearato de magnésio.

[00629] 134. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 180 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 270 mg a 275 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00630] 135. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 180 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00631] 136. O comprimido único, de acordo com a modalidade

129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 180 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00632] 137. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 180 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 12 mg a 17 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 160 mg a 170 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00633] 138. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 180 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 10 mg a 20 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 260 mg a 270 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00634] 139. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e

(f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00635] 140. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 200 mg a 210 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00636] 141. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 85 mg a 95 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 6 mg de estearato de magnésio.

[00637] 142. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 20 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 270 mg a 275 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00638] 143. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;

- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00639] 144. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00640] 145. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 195 mg a 200 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00641] 146. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 12 mg a 17 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 160 mg a 170 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

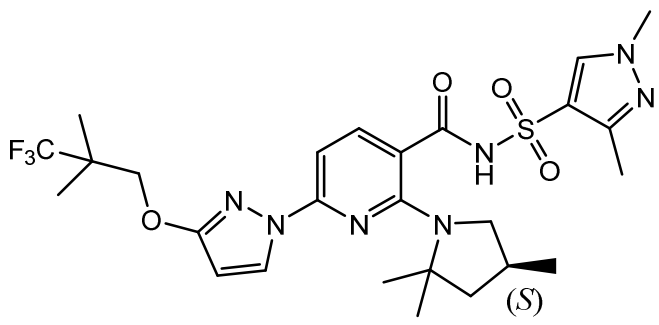
[00642] 147. O comprimido único, de acordo com a modalidade 129, que compreende

- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;

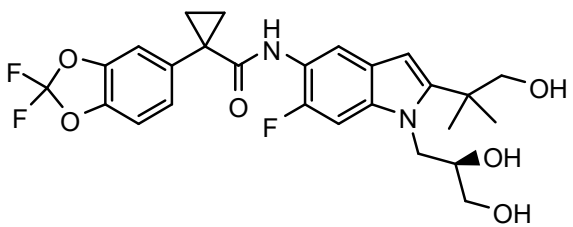
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 10 mg a 20 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 260 mg a 270 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00643] 148. Um comprimido único que compreende:

- (a) 10 mg a 110 mg do Composto I:

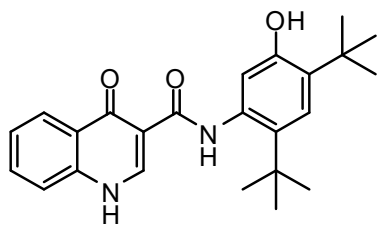


- (b) 25 mg a 70 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



- e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

- (c) 85 mg a 195 mg de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



- 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da

segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida

- (d) 10 mg a 45 mg de croscarmelose de sódio; e
- (e) 95 mg a 280 mg de celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00644] 149. O comprimido único, de acordo com a modalidade 148, que compreende

- (a) 95 mg a 105 mg de Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 185 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 35 mg a 45 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 260 mg a 280 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00645] 150. O comprimido único, de acordo com a modalidade 148, que compreende

- (a) 45 mg a 55 mg de Composto I;
- (b) 25 mg a 55 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 100 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 15 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 125 mg a 145 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00646] 151. O comprimido único, de acordo com a modalidade 148, que compreende

- (a) 45 mg a 55 mg de Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 185 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 30 mg a 40 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 220 mg a 245 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00647] 152. O comprimido único, de acordo com a modalidade 148, que compreende

- (a) 20 mg a 30 mg de Composto I;
- (b) 30 mg a 35 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 100 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 15 mg a 25 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 110 mg a 120 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00648] 153. O comprimido único, de acordo com a modalidade 148, que compreende

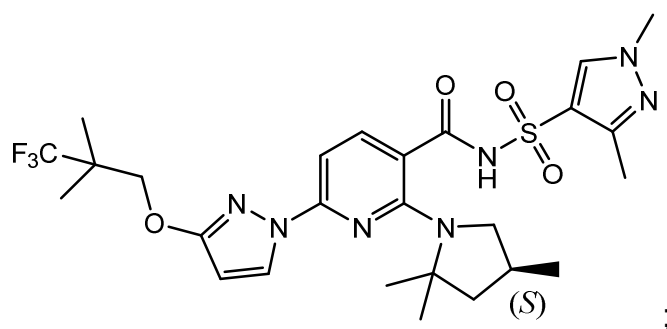
- (a) 20 mg a 30 mg de Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 185 mg a 190 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 35 mg a 45 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 200 mg a 220 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00649] 154. O comprimido único, de acordo com a modalidade 148, que compreende

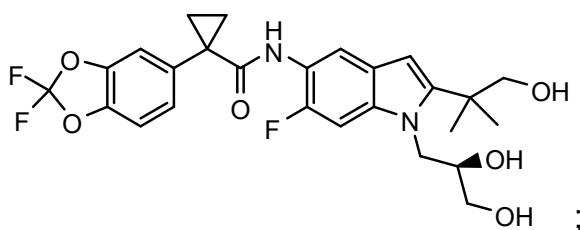
- (a) 10 mg a 15 mg do Composto I;
- (b) 25 mg a 35 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 100 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 10 mg a 20 mg da referida croscarmelose de sódio;
- (e) 100 mg a 115 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

[00650] 155. Uma composição farmacêutica que compreende

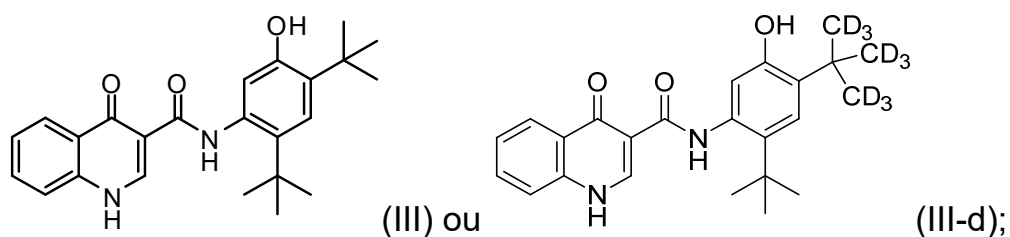
(a) 12% em peso a 30% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(b) 5% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(c) 10% em peso a 25% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(d) 20% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 8% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 2% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00651] 156. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 155, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 18% a 23% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 8% em peso a 12% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 13% em peso a 18% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 35% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00652] 157. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 155, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 15% a 25% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 5% em peso a 10% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 7% em peso a 15% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 30% em peso a 50% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00653] 158. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 155, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 20% a 25% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 7% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 15% em peso a 20% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 15% em peso a 25% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00654] 159. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 155, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 20% a 25% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 7% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 15% em peso a 20% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 25% em peso a 35% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00655] 160. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 155, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 22% a 28% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 10% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 15% em peso a 25% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 15% em peso a 25% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00656] 161. A composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 155, em que a composição farmacêutica compreende:

(a) 15% a 20% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 7% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 10% em peso a 15% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

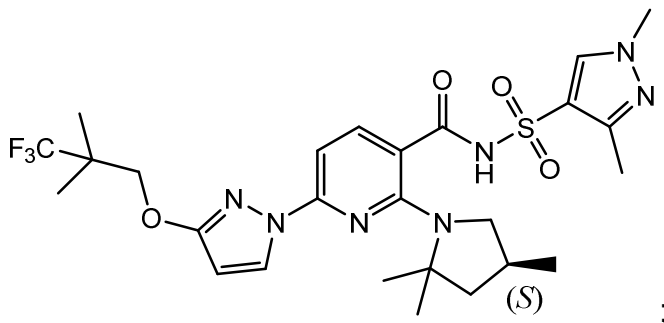
(d) 45% em peso a 55% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 5% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

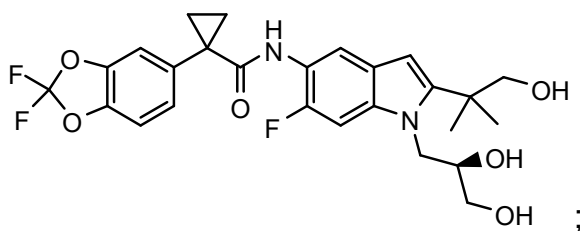
(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00657] 162. Uma composição farmacêutica que compreende

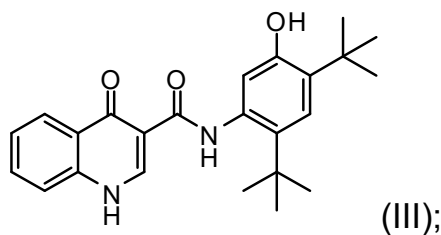
(a) 12% em peso a 30% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(b) 5% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(c) 15% em peso a 35% em peso do Composto III em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(d) 15% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 1% em peso - 10% em peso de croscarmelose de sódio em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 3% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

[00658] 163. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 155-162, em que a composição é um comprimido.

[00659] 164. A composição farmacêutica ou comprimido único, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-163, em que o Composto I é a Forma Cristalina A.

[00660] 165. A composição farmacêutica ou comprimido único, de acordo com a modalidade 164, em que a Forma A Cristalina do Composto I está na forma substancialmente pura.

[00661] 166. A composição farmacêutica ou o comprimido único da modalidade 164, em que a Forma Cristalina A do Composto I é caracterizada por um difratograma de raios-X pelo método do pó com um sinal de pelo menos três valores de dois theta escolhidos dentre  $6,6 \pm 0,2$ ,  $7,6 \pm 0,2$ ,  $9,6 \pm 0,2$ ,  $12,4 \pm 0,2$ ,  $13,1 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,

18,2 ± 0,2 e 18,6 ± 0,2.

[00662] 167. Um método para tratamento de fibrose cística em um paciente que compreende a administração oral, ao paciente, de um ou mais dentre o comprimido único ou a composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-163.

[00663] 168. O método, de acordo com a modalidade 167, em que um ou mais dentre os comprimidos únicos ou as composições farmacêuticas são administradas uma vez ao dia ou duas vezes ao dia.

[00664] 169. O método, de acordo com a modalidade 168, em que dois comprimidos são administrados uma vez ao dia.

[00665] 170. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades 167-168, em que o referido paciente que apresenta fibrose cística é escolhido dentre pacientes com genótipos F508del/com função mínima, pacientes com genótipos F508del/F508del, pacientes com genótipos F508del/tipo gating e pacientes com genótipos F508del/com função residual.

[00666] 171. O método, de acordo com a modalidade 170, em que o paciente com um genótipo de função mínima F508del/tem uma mutação de função mínima escolhida dentre:

Mutação				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X

Mutação				
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G a	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1		CFTRdele16-17b		1461ins4
CFTRdele2		CFTRdele17a,17b		1924del7
CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18		2055del9→A
CFTRdele2-4		CFTRdele19		2105-2117del13insAGAAA
CFTRdele3-10,14b-16		CFTRdele19-21		2372del8
CFTRdele4-7		CFTRdele21		2721del11
CFTRdele4-11		CFTRdele22-24		2991del32
CFTR50kdel		CFTRdele22,23		3121- 977_3499+248del2515

Mutação			
CFTRdup6b-10		124del23bp	3667ins4
CFTRdele11		602del14	4010del4
CFTRdele13,14a		852del22	4209TGTT→AA
CFTRdele14b-17b		991del5	
A46Db	V520F	Y569Db	N1303K
G85E	A559Tb	L1065P	
R347P	R560T	R1066C	
L467Pb	R560S	L1077Pb	
I507del	A561E	M1101K	

<sup>a</sup>Também conhecido como 2183delAA→G.

[00667] 172. O método, de acordo com a modalidade 170, em que o paciente com um genótipo de abertura de canal F508del/tem uma mutação de abertura de canal escolhida dentre G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P e G1349D.

[00668] 173. O método, de acordo com a modalidade 170, em que o paciente com um genótipo F508del/com função residual tem uma mutação com função residual escolhida dentre 2789+5G→ A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→ G, 711+3A→ G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K, K1060T, R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K e K1060T.

[00669] 174. Um método para preparar um único comprimido, de acordo com qualquer uma das modalidades 1, 41, 59, 61, 71, 110, 127, 129, 148 ou 163, que compreende

(a) misturar o Composto I e a primeira e a segunda dispersões sólidas para formar uma primeira mistura; e

(b) comprimir uma mistura do comprimido compreendendo a primeira mistura em um comprimido.

[00670] 175. O método, de acordo com a modalidade 174, em que

a mistura de comprimidos compreende ainda um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, e o método compreende ainda a mistura da primeira mistura com os referidos um ou mais excipientes para formar a mistura de comprimidos.

[00671] 176. O método, de acordo com a modalidade 173 ou 174, que compreende ainda o revestimento do comprimido.

[00672] 177. Um método para preparar um comprimido único, de acordo com a modalidade 61 ou 129, que compreende

(a) misturar o Composto I e a primeira e a segunda dispersões sólidas para formar uma primeira mistura;

(b) misturar a primeira mistura com a referida celulose microcristalina, croscarmelose de sódio e estearato de magnésio para formar uma mistura de comprimidos; e (c) comprimir a mistura de comprimidos em um comprimido.

[00673] 178. O método, de acordo com a modalidade 177, que compreende ainda o revestimento do comprimido.

[00674] 179. Uma composição farmacêutica com a seguinte formulação:

	Componente	mg por comprimido
Intragranular	Composto I	50
	uma dispersão sólida que compreende: 80% em peso do Composto II substancialmente amorfo, e 20% em peso de HPMC	31
	uma dispersão sólida que compreende: 80% em peso do Composto III substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS, e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	47
	Croscarmelose de sódio	15
	Celulose microcristalina	40

	Componente	mg por comprimido
Extragranular	Celulose microcristalina	59
	Estearato de magnésio	2
Comprimido Principal Total		244
	Revestimento de película	7
Total		251

[00675] 180. A composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-60, 71-128, 155-168 ou 179, em que a composição farmacêutica é um comprimido.

### ***Métodos para Preparar Compostos e Comprimidos***

#### **Procedimentos Experimentais Gerais**

[00676] Os reagentes e materiais de partida foram obtidos por fontes comerciais, salvo indicação em contrário e foram utilizados sem purificação. Os espectros de RMN de próton e carbono foram adquiridos em um dos espectrômetros Bruker Biospin DRX 400 MHz FTRMN operando a uma frequência de ressonância de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de 400 e 100 MHz, respectivamente, ou em um espectrômetro de RMN de 300 MHz. Os espectros de prótons e carbono unidimensionais foram adquiridos utilizando uma sonda de banda larga (BBFO) com rotação de amostra de 20 Hz a 0,1834 e 0,9083 Hz/Pt de resolução digital, respectivamente. Todos os espectros de prótons e de carbono foram adquiridos com controlo de temperatura a 30 ° C utilizando sequências de impulsos padrão publicadas anteriormente e parâmetros de processamento de rotina.

[00677] A pureza final dos compostos foi determinada por UPLC de fase reversa utilizando uma coluna Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> (50 x 2,1 mm, partícula de 1,7 µm) produzida por Waters (pn: 186002350) e um gradiente duplo executado de 1-99% de fase móvel B por 3,0 minutos. Fase móvel A = H<sub>2</sub>O (0,05% de CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Fase Móvel B = CH<sub>3</sub>CN (0,035% de CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Taxa de fluxo = 1,2 mL/min, volume de injeção

= 1,5 µL e temperatura da coluna = 60°C. A pureza final foi calculada calculando a média da área sob a curva (AUC) de dois traçados de UV (220 nm, 254 nm). Espectros de massa de baixa resolução foram relatados como espécies  $[M+H]^+$  obtidas usando um espectrômetro de massa de quadrupolo único equipado com uma fonte de ionização por "electrospray" (ESI) capaz de alcançar uma precisão de massa de 0,1 Da e uma resolução mínima de 1000 (sem unidades na resolução) em toda a faixa de detecção. A pureza óptica do (2S)-2,4-dimetil-4-nitropentanoato de metila foi determinada usando análise cromatográfica gasosa (GC) quiral em um instrumento Agilent 7890A/EMD 5975C, usando uma coluna Restek Rt-βDEXcst (30m x 0,25mm x 0,25µm<sub>df</sub>), com uma taxa de fluxo de 2,0 mL/min (gás de carreador H<sub>2</sub>), a uma temperatura de injeção de 220°C e uma temperatura de forno de 120, 15 minutos.

[00678] As medições de difração de raios X de pó foram realizadas utilizando o difratômetro X-pert Pro da PANalytical à temperatura ambiente com radiação de cobre (1,54060 Å). A óptica do feixe incidente era composta por uma fenda de divergência variável para assegurar um comprimento iluminado constante na amostra e no lado do feixe difratado; um detector de estado sólido linear rápido foi usado com um comprimento ativo de 2,12 graus 2 theta medido em um modo de varredura. A amostra de pó foi embalada na área recuada de um suporte de silício de fundo zero e a rotação foi realizada para obter melhores estatísticas. Uma varredura simétrica foi medida de 3 – 40 graus 2 theta com um tamanho de etapa de 0,017 graus e um tempo de varredura de 15,5s.

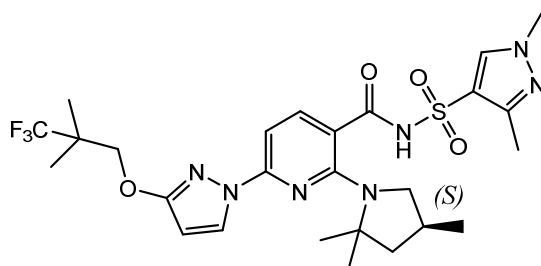
[00679] Os dados de RMN <sup>13</sup>C e <sup>19</sup>F de estado sólido foram obtidos usando espectrômetro de abertura larga Bruker-Biospin 400 MHz equipado com a sonda Bruker-Biospin HFX de 4 mm. As amostras foram embaladas em rotores de 4 mm e centrifugadas sob condição de

Rotação de Ângulo Mágico (MAS) com velocidade de rotação típica de 12,5 kHz. O tempo de relaxamento do próton foi estimado a partir do experimento de relaxamento de recuperação de saturação de  $^1\text{H}$  MAS  $T_1$  e usado para configurar o atraso de reciclagem adequado do experimento MAS de polarização cruzada (CP)  $^{13}\text{C}$ . O tempo de relaxamento de flúor foi estimado a partir do experimento de relaxamento de recuperação de saturação de  $^{19}\text{F}$  MAS  $T_1$  e usado para configurar o atraso de reciclagem adequado do experimento de  $^{19}\text{F}$  MAS. O tempo de contato CP dos experimentos CPMAS foi ajustado para 2 EM. Um pulso de próton CP com rampa linear (de 50% a 100%) foi usado. Todos os espectros foram referenciados externamente ajustando o campo magnético para definir a ressonância do carbono do adamantano para 29,5 ppm. A sequência de desacoplamento de prótons TPPM15 foi usada com a intensidade de campo de aproximadamente 100 kHz para ambas as aquisições  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$ .

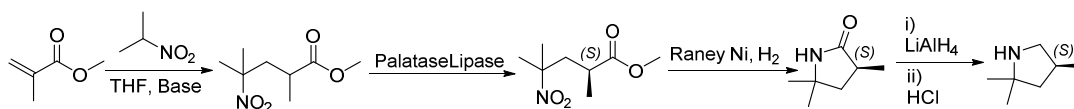
[00680] A pureza final dos compostos foi determinada por UPLC de fase reversa utilizando uma coluna Acquity UPLC BEH  $\text{C}_{18}$  (50 x 2,1 mm, partícula de 1,7  $\mu\text{m}$ ) produzida por Waters (pn: 186002350) e um gradiente duplo executado de 1-99% de fase móvel B por 3,0 minutos. Fase móvel A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ). Fase Móvel B =  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,035% de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ). Taxa de fluxo = 1,2 mL/min, volume de injeção = 1,5  $\mu\text{L}$  e temperatura da coluna = 60°C. A pureza final foi calculada calculando a média da área sob a curva (AUC) de dois traçados de UV (220 nm, 254 nm). Espectros de massa de baixa resolução foram relatados como espécies  $[\text{M}+\text{H}]^+$  obtidas usando um espectrômetro de massa de quadrupolo único equipado com uma fonte de ionização por "electrospray" (ESI) capaz de alcançar uma precisão de massa de 0,1 Da e uma resolução mínima de 1000 (sem unidades na resolução) em toda a faixa de detecção. A pureza óptica do (2S)-2,4-dimetil-4-nitropentanoato de metila foi determinada usando análise cromatográfica

gasosa (GC) quiral em um instrumento Agilent 7890A/EMD 5975C, usando uma coluna Restek Rt- $\beta$ DEXcst (30m x 0,25mm x 0,25 $\mu$ m<sub>df</sub>), com uma taxa de fluxo de 2,0 mL/min (gás de carreador H<sub>2</sub>), a uma temperatura de injeção de 220°C e uma temperatura de forno de 120°C, 15 minutos.

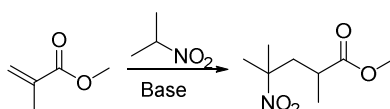
**Exemplo 1. Síntese do Composto I: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida (Composto I):**



**Parte A: Síntese do cloridrato de (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina**



**Etapa 1: metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato**



[00681] Tetra-hidrofurano (THF, 4,5 L) foi adicionado a um reator de vidro de 20 L e agitado sob N<sub>2</sub> à temperatura ambiente. 2-Nitropropano (1,5 kg, 16,83 mol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (1,282 kg, 8,42 mol) foram então carregados para o reator, e a temperatura da camisa foi aumentada para 50°C. Uma vez que o conteúdo do reator estava próximo a 50°C, o metacrilato de metila (1,854 kg, 18,52 mol) foi adicionado lentamente ao longo de 100 minutos. A temperatura da reação foi mantida a ou perto de 50°C durante 21 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e depois transferida de volta para o reator e diluída com éter *terc*-butílico de metila (MTBE) (14 L). Foi

adicionado HCl 2 M (7,5 L) e esta mistura foi agitada durante 5 minutos e depois deixada repousar. Duas camadas transparentes foram visíveis - uma fase aquosa amarela inferior e uma fase orgânica verde superior. A camada aquosa foi removida e a camada orgânica foi novamente agitada com HCl a 2 M (3 L). Após a separação, as lavagens com HCl foram recombinaadas e agitadas com MTBE (3 L) durante 5 minutos. A camada aquosa foi removida e todas as camadas orgânicas foram combinadas no reator e agitadas com água (3 L) durante 5 minutos. Após a separação, as camadas orgânicas foram concentradas *in vacuo* para proporcionar um óleo verde turvo. O produto bruto foi tratado com MgSO<sub>4</sub> e filtrado para proporcionar metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato como um óleo verde transparente (3,16 kg, 99% de rendimento).

[00682] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 3,68 (s, 3H), 2,56-2,35 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

### **Etapas 2: Síntese de (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metila**

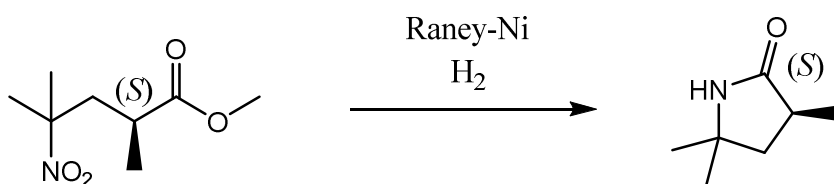


[00683] Um reator foi carregado com água purificada (2090 L; 10 vol) e depois com fosfato de potássio monobásico (27 kg, 198,4 mols; 13 g/L para carga de água). O pH do conteúdo do reator foi ajustado para pH 6,5 ( $\pm$  0,2) com solução de carbonato de potássio a 20% (p / v). O reator foi carregado com metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato racêmico (209 kg; 1104,6 moles) e lipase Palatase 20000L (13 L, 15,8 kg; 0,06 vol).

[00684] A mistura de reação foi ajustada a  $32 \pm 2$  ° C e agitada durante 15-21 horas, e o pH 6,5 foi mantido utilizando um pH estatístico com a adição automática de solução de carbonato de potássio a 20%. Quando o material inicial racêmico foi convertido para >98% ee do

enantiômero S, como determinado por GC quiral, o aquecimento externo foi desligado. O reator foi então carregado com MTBE (35 L; 5 vol) e a camada aquosa foi extraída com MTBE (3 vezes, 400-1000 L). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso (4 vezes, 522 L, 18% p/p 2,5 vol), água (523 L; 2,5 vol) e NaCl aquoso a 10% (314 L, 1,5 vol). A camada orgânica foi concentrada *in vacuo* para proporcionar (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metila como um óleo amarelo móvel (> 98% ee, 94,4 kg; 45% de rendimento).

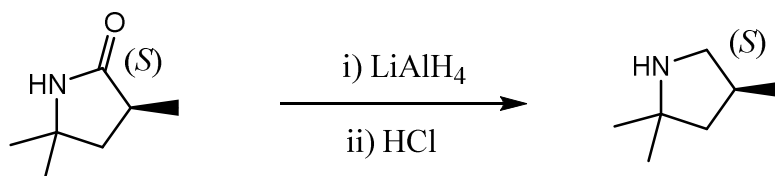
### Etapa 3: Síntese de (3S)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona



[00685] Um reator de 20 L foi purgado com N<sub>2</sub>. O recipiente foi carregado sequencialmente com Níquel Raney® úmido enxaguado com água deionizada, (grau 2800, 250 g), (2S)-2,4-dimetil-4-nitropentanoato de metila (1741 g, 9,2 mol) e etanol (13,9 L, 8 vol). A reação foi agitada a 900 rpm e o reator foi lavado com H<sub>2</sub> e mantido a ~2,5 bar. A mistura de reação foi então aquecida a 60°C durante 5 horas. A mistura de reação foi resfriada e filtrada para remover o níquel Raney e o bolo sólido foi enxaguado com etanol (3,5 L, 2 vol). A solução etanólica do produto foi combinada com um segundo lote de tamanho igual e concentrada *in vacuo* para reduzir a um volume mínimo de etanol (~1,5 volumes). Adicionou-se heptano (2,5 L) e a suspensão foi novamente concentrada para ~1,5 volumes. Isto foi repetido 3 vezes; a suspensão resultante foi resfriada a 0-5°C, filtrada sob sucção e lavada com heptano (2,5 L). O produto foi seco sob vácuo durante 20 minutos, em seguida, transferido para bandejas de secagem e seco em um forno a vácuo a 40°C durante a noite para proporcionar (3S)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona como um sólido cristalino branco (2,042 kg, 16,1 mol, 87%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 6,39 (s, 1H),

2,62 (ddq,  $J = 9,9, 8,6, 7,1$  Hz, 1H), 2,17 (dd,  $J = 12,4, 8,6$  Hz, 1H), 1,56 (dd,  $J = 12,5, 9,9$  Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

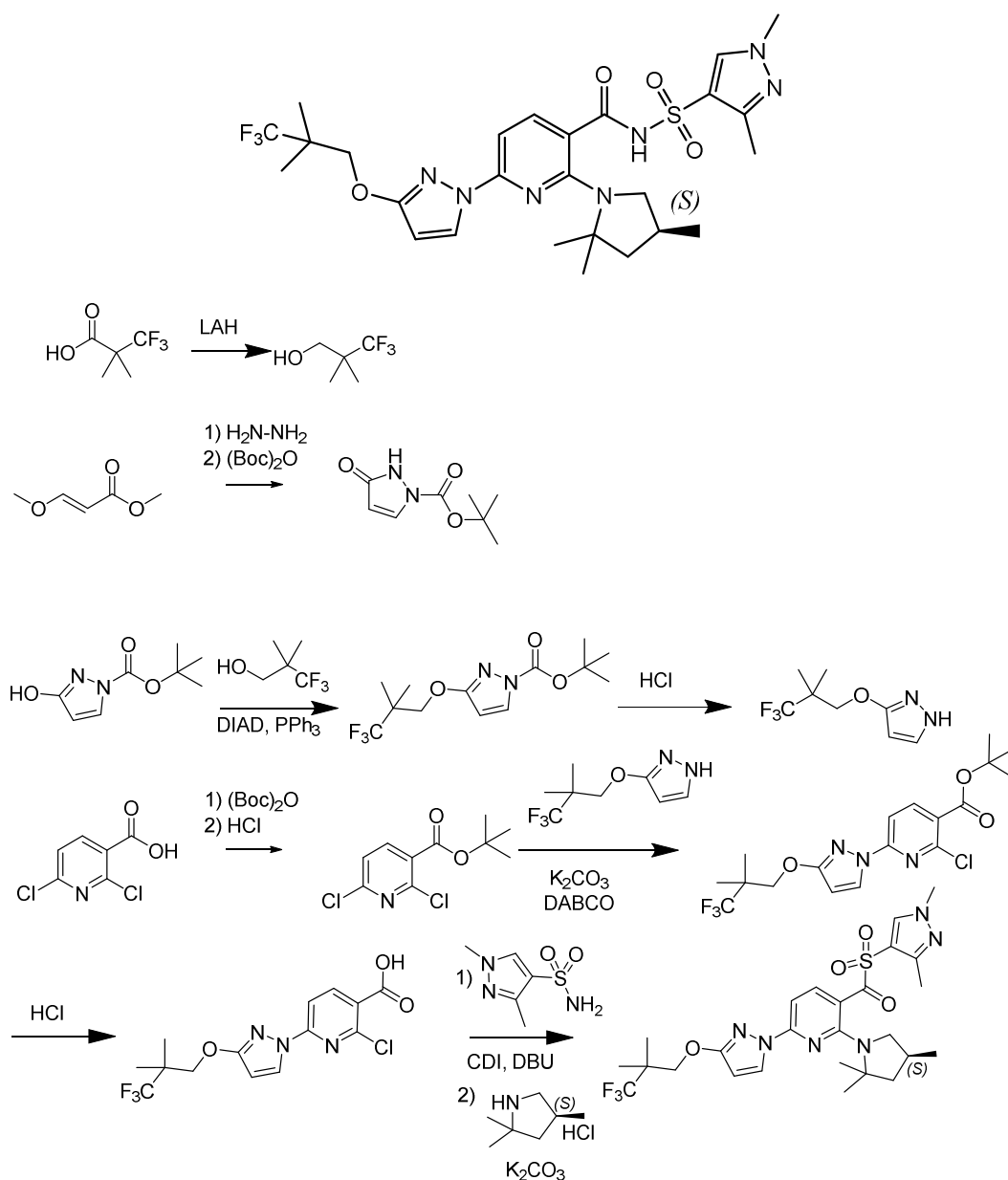
#### **Etapa 4: Síntese do cloridrato de (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina**



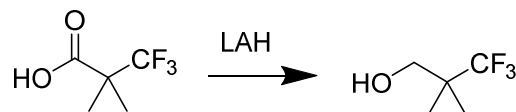
[00686] Um reator de 120 L revestido com vidro foi carregado com péletes de hidreto de alumínio e lítio (2,5 kg, 66 mol) e THF seco (60 L) e aquecido a 30°C. A suspensão resultante foi carregada com (S)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona (7,0 kg, 54 mol) em THF (25 L) ao longo de 2 horas enquanto se mantinha a temperatura da reação de 30 a 40°C. Após a adição completa, a temperatura da reação foi aumentada para 60-63°C e mantida durante a noite. A mistura de reação foi resfriada até 22°C, em seguida cuidadosamente extinta com a adição de acetato de etila (EtOAc) (1,0 L, 10 mols), seguido por uma mistura de THF (3,4 L) e água (2,5 kg, 2,0 eq) e, em seguida, uma mistura de água (1,75 kg) com hidróxido de sódio aquoso a 50% (750 g, 2 equivalentes de água com 1,4 equivalentes de hidróxido de sódio em relação ao alumínio), seguido de 7,5 L de água. Após a adição estar completa, a mistura de reação foi resfriada até à temperatura ambiente e o sólido foi removido por filtração e lavado com THF (3 x 25 L). O filtrado e as lavagens foram combinados e tratados com 5,0 L (58 moles) de HCl aquoso a 37% (1,05 equiv.) mantendo-se a temperatura abaixo de 30°C. A solução resultante foi concentrada por destilação a vácuo até uma pasta. Foi adicionado isopropanol (8 L) e a solução foi concentrada até perto da secura por destilação sob vácuo. O isopropanol (4 L) foi adicionado, e o produto foi empastado por aquecimento a cerca de 50°C. MTBE (6 L) foi adicionado, e a pasta foi resfriada a 2-5°C. O produto foi coletado por filtração e enxaguado com 12 L de MTBE e

seco em um forno a vácuo (55°C/300 torr/purga de N<sub>2</sub>) para proporcionar (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina•HCl como um sólido cristalino branco (6,21 kg, 75% de rendimento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,34 (br d, 2H), 3,33 (dd, *J* = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 11,4, 8,6 Hz, 1H), 2,50 – 2,39 (m, 1H), 1,97 (dd, *J* = 12,7, 7,7 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (dd, *J* = 12,8, 10,1 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

**Parte B: Preparação de *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida (Composto I):**



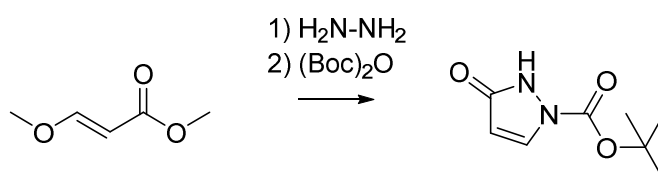
**Preparação de materiais iniciais:**

**3,3,3-Trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol**

[00687] Um balão de fundo redondo de 3 gargalos com 1 L foi equipado com um agitador mecânico, um banho de arrefecimento, um funila de adição e uma sonda de temperatura J-Kem. O recipiente foi carregado com péletes de hidreto de alumínio e lítio (LAH) (6,3 g, 0,1665 mol) sob uma atmosfera de nitrogênio. O recipiente foi então carregado com tetra-hidrofurano (200 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 0,5 horas para permitir que os péletes se dissolvessem. O banho de resfriamento foi então carregado com gelo picado em água e a temperatura da reação foi reduzida para 0 °C. O funila de adição foi carregado com uma solução de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propanoico (20 g, 0,1281 mol) em tetra-hidrofurano (60 mL) e a solução amarela pálida transparente foi adicionada gota a gota ao longo de 1 hora. Depois da adição estar completa a mistura foi deixada a aquecer lentamente até à temperatura ambiente e a agitação continuou durante 24 horas. A suspensão foi resfriada até 0 °C com uma água gelada no banho de resfriamento e depois extinta pela adição muito lenta e gota a gota de água (6,3 ml), seguida por uma solução de hidróxido de sódio (15% em peso; 6,3 ml) e depois finalmente com água (18,9 mL). A temperatura de reação da suspensão branca resultante foi registrada a 5 °C. A suspensão foi agitada a ~5 °C por 30 minutos e, em seguida, filtrada através de uma camada de 20 mm de Celite. A torta de filtro foi lavada com tetra-hidrofurano (2 x 100 mL). O filtrado foi seco sobre sulfato de sódio (150 g) e depois filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar um óleo incolor transparente (15 g) contendo uma mistura do produto 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol em THF (73% em peso de produto ~10,95 g e 27% em peso de THF con-

forme determinado por  $^1\text{H-RMN}$ ). O destilado da evaporação rotativa foi destilado à pressão atmosférica usando uma coluna Vigreux de 30 cm para fornecer 8,75 g de um resíduo contendo 60% em peso de THF e 40% em peso de produto (~3,5 g). A quantidade total estimada de produto é 14,45 g (79% de rendimento).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,99 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 3,38 (dd,  $J = 5,8, 0,9$  Hz, 2H), 1,04 (d,  $J = 0,9$  Hz, 6H).

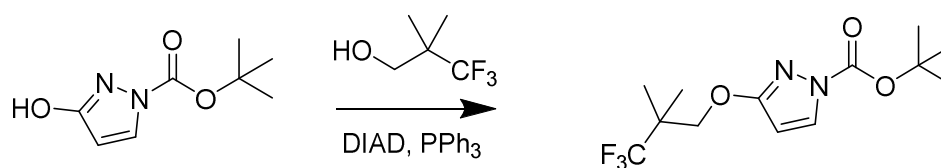
**3-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila**



[00688] Iniciou-se um reator Syrris controlado de 50 L e a camisa foi ajustada para 20°C, com agitação a 150 rpm, condensador de refluxo (10°C) e purga de nitrogênio. MeOH (2,860 L) e (E)-3-metoxiprop-2-enoato de metila (2,643 kg, 22,76 mol) foram adicionados e o reator foi tapado. A reação foi aquecida a uma temperatura interna de 40°C e o sistema foi ajustado para manter a temperatura da camisa a 40°C. Hidrato de hidrazina (1300 g de 55% p/p, 22,31 mol) foi adicionado em porções por meio de funila de adição ao longo de 30 min. A reação foi aquecida a 60 °C durante 1 h. A mistura de reação foi resfriada a 20 °C e trietamina (2,483 kg, 3,420 L, 24,54 mol) foi adicionada em porções (exotérmica), mantendo a temperatura de reação <30°C. Uma solução de anidrido Boc (dicarbonato de di-terc-butil) (4,967 kg, 5,228 L, 22,76 mol) em MeOH (2,860 L) foi adicionada em porções mantendo a temperatura <45°C. A mistura de reação foi agitada a 20 °C por 16 h. A solução de reação foi parcialmente concentrada para remover MeOH, resultando em um óleo âmbar claro transparente. O óleo resultante foi transferido para o reator de 50 L, agitado e adicionou-se água (7,150 L) e heptano (7,150 L). As adições causaram precipitação de uma pequena quantidade do produto. A camada aquosa foi drenada

para um recipiente limpo e a interface e a camada de heptano foram filtradas para separar o sólido (produto). A camada aquosa foi transferida de volta para o reator e o sido recolhido foi colocado de novo no reator e misturado com a camada aquosa. Um funila de gotejamento foi adicionado ao reator e carregado com ácido acético (1,474 kg, 1,396 L, 24,54 mol) e então foi iniciada a adição gota a gota do ácido. O revestimento foi ajustado a 0°C para absorver a exotermia extingüível. Após adição (pH=5), a mistura de reação foi agitada durante 1 h. O sólido foi coletado por filtração e lavado com água (7,150 L) e lavado uma segunda vez com água (3,575 L) e seco. O sólido cristalino foi retirado do filtro para um bulbo de 20L de rotovap e foi adicionado heptano (7,150 L). A mistura foi suspensa a 45°C durante 30 min e depois destilada em 1-2 volumes de solvente. A pasta no frasco de rotovap foi filtrada e os sólidos lavados com heptano (3,575 L) e secos. O sólido foi adicionalmente seco *in vacuo* (50°C, 15 mbar) para gerar 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilato de *terc*-butila (2921 g, 71%) como um sólido cristalino grosseiro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,95 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

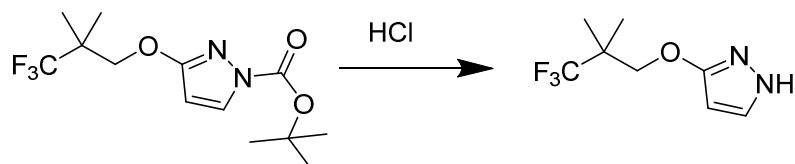
**EtapA A: 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butil**



[00689] Uma mistura de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol (10 g, 70,36 mmol) e 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de *terc*-butila (12,96 g, 70,36 mmol) em tolueno (130 mL) foi tratada com trifenilfosfina (20,30 g, 77,40 mmol) seguida de N-isopropoxicarboniliminocarbamato de isopropila (14,99 mL, 77,40 mmol) e a mistura foi agitada a 110°C durante 16 horas. A solução amarela foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com heptano (100 mL) e o óxido de trifenilfosfina precipi-

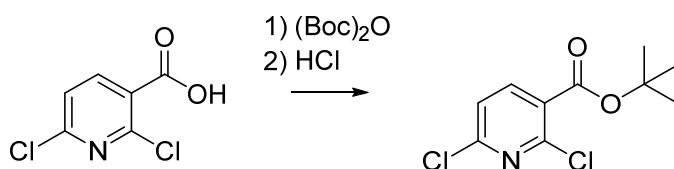
tado foi removido por filtração e lavado com heptano/tolueno 4:1 (100 mL). O filtrado amarelo foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em sílica gel com um gradiente linear de acetato de etila em hexano (0-40%) para gerar 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-carboxilato de *tert*-butila (12,3 g, 57%) como um sólido esbranquiçado. ESI-EM  $m/z$  calc. 308,13477, encontrado 309,0 (M+1)<sup>+</sup>; Tempo de retenção: 1,84 minutos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,21 (s, 6H).

#### Etapa B: 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)-1H-pirazol



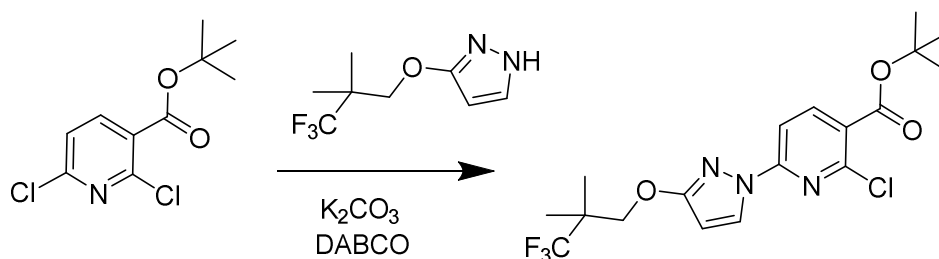
[00690] Tratou-se 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-carboxilato de *tert*-butila (13,5 g, 43,79 mmol) com cloreto de hidrogênio a 4 M em dioxano (54,75 mL, 219,0 mmol) e a mistura foi agitada a 45°C durante 1 hora. A mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi extraído com NaOH aquoso a 1 M (100 mL) e éter *tert*-butílico de metila (100 mL), lavado com salmoura (50 mL) e extraído com éter *tert*-butílico de metila (50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas, filtradas e evaporadas para gerar 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)-1H-pirazol (9,0 g, 96%) como um sólido ceroso esbranquiçado. ESI-EM  $m/z$  calc. 208,08235, encontrado 209,0 (M+1)<sup>+</sup>; Tempo de retenção: 1,22 minutos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,91 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,69 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,19 (s, 6H).

#### Etapa C: 2,6-dicloropiridina-3-carboxilato de *tert*-butil



[00691] Uma solução de ácido 2,6-dicloropiridino-3-carboxílico (10 g, 52,08 mmol) em THF (210 mL) foi tratada sucessivamente com di-carbonato de di-*terc*-butila (17 g, 77,89 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (3,2 g, 26,19 mmol) e foi deixada em agitação durante a noite à temperatura ambiente. Neste momento, adicionou-se HCl 1 N (400 mL) e a mistura foi agitada vigorosamente durante cerca de 10 minutos. O produto foi extraído com acetato de etila (2x300 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (300 mL) e salmoura (150 mL) e secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida para render 12,94 g (96% de rendimento) de 2,6-dicloropiridino-3-carboxilato de *terc*-butila como um óleo incolor. ESI-EM *m/z* calc. 247,01668, encontrado 248,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tempo de retenção: 2,27 minutos. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,60 (s, 9H), 7,30 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=8,2 Hz, 1H).

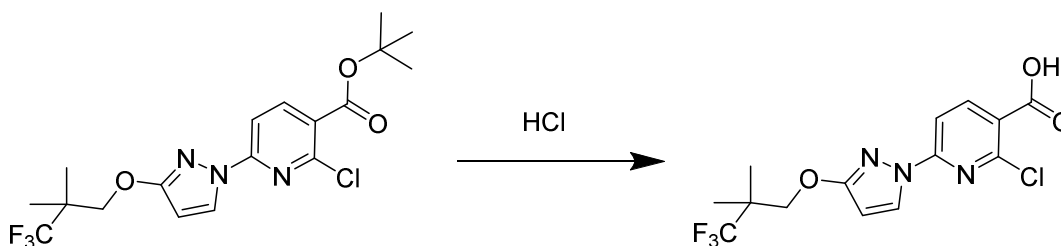
**Etapla D: 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de *terc*-butila**



[00692] A uma solução de 2,6-dicloropiridino-3-carboxilato de *terc*-butila (10,4 g, 41,9 mmol) e 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)-1H-pirazol (9,0 g, 41,93 mmol) em DMF (110 mL) foram adicionados carbonato de potássio (7,53 g, 54,5 mmol) e 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (706 mg, 6,29 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A suspensão cremosa foi resfriada em um banho de água fria e água fria foi lentamente adicionada (130 mL). A suspensão espessa foi agitada temperatura ambiente durante 1 hora, filtrada e lavada com muita água para gerar 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de *terc*-butila (17,6 g,

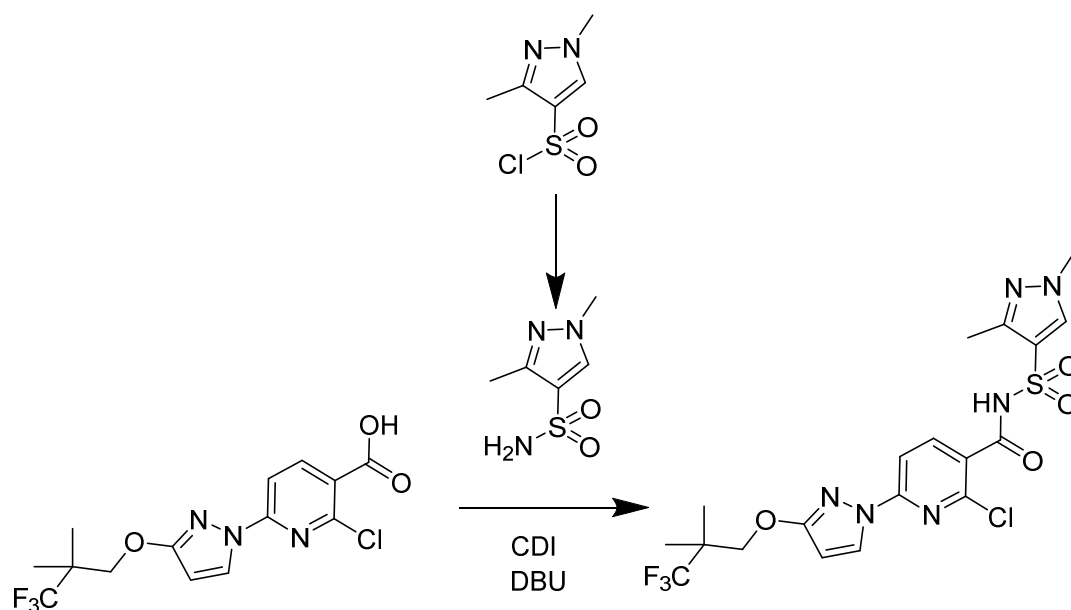
99%) como um sólido esbranquiçado. ESI-EM  $m/z$  calc. 419,12234, encontrado 420,0 (M+1)<sup>+</sup>; Tempo de retenção: 2,36 minutos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,24 (s, 6H).

**Etapas E: ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxílico**



[00693] 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de *terc*-butila (17,6 g, 40,25 mmol) foi suspenso em isopropanol (85 mL) tratado com ácido clorídrico (34 mL de 6 M, 201 mmol) e aquecido ao refluxo durante 3 horas (foi quase concluído em solução a refluxo e começou a precipitar novamente). A suspensão foi diluída com água (51 mL) ao refluxo e deixada a resfriar à temperatura ambiente sob agitação durante 2,5 h. O sólido foi coletado por filtração, lavado com isopropanol/água 1:1 (50 mL), muita água e seco em um armário de secagem sob vácuo a 45-50°C com uma purga de nitrogênio durante a noite para gerar ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxílico (13,7 g, 91%) como um sólido esbranquiçado. ESI-EM  $m/z$  calc. 363,05975, encontrado 364,0 (M+1)<sup>+</sup>; Tempo de retenção: 1,79 minutos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,61 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 1,24 (s, 6H).

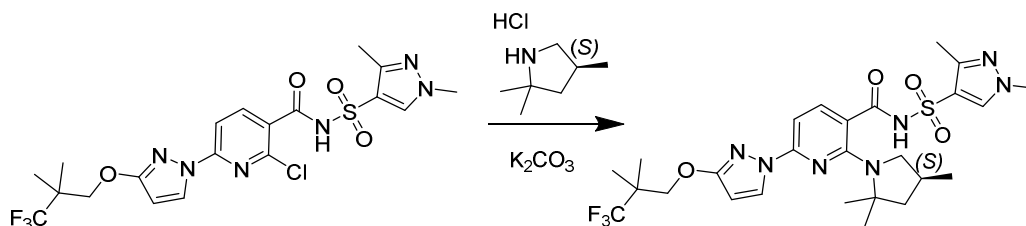
**Etapas F: 2-Cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxamida**



[00694] Ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxílico (100 mg, 0,2667 mmol) e CDI (512 mg, 3,158 mmol) foram combinados em THF (582,0  $\mu$ L) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Entretanto, juntou-se cloreto de 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonila (62 mg, 0,3185 mmol) com amônia (em metanol) em um frasco separado, formando instantaneamente um sólido branco. Após agitação durante mais 20 min, os voláteis foram removidos por evaporação, e 1 mL de diclorometano foi adicionado ao resíduo sólido e foi evaporado. DBU (100, 0,6687 mmol) foi então adicionado e a mistura agitada a 60°C durante 5 minutos, seguida por adição de THF (1 mL) que foi subsequentemente evaporado. O conteúdo do frasco contendo o ácido carboxílico ativado com CDI em THF foi então adicionado ao frasco contendo a sulfonamida e DBU recém formadas e a mistura de reação foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com 10 mL de acetato de etila e lavada com 10 mL de solução de ácido cítrico (1 M). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio e concentrados para gerar o produto como um sólido branco (137 mg, 99%) que foi utilizado na etapa seguinte sem mais

purificação. ESI-EM m/z calc. 520,09076, encontrado 521,1 (M+1)<sup>+</sup>; Tempo de retenção: 0,68 minutos.

**Etapa G: *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida**

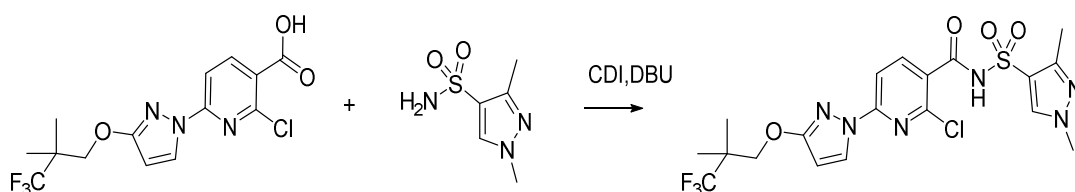


[00695] 2-Cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxamida (137 mg, 0,2630 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de cloridrato) (118 mg, 0,7884 mmol) e carbonato de potássio (219 mg, 1,585 mmol) foram combinados em DMSO (685,0  $\mu$ L) e a mistura foi aquecida a 130 °C durante 16 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e 1 mL de água foi adicionado. Após agitação durante 15 minutos, o conteúdo do frasco foi deixado a assentar e a porção líquida foi removida via pipeta e os sólidos remanescentes foram dissolvidos com 20 ml de acetato de etila e foram lavados com ácido cítrico a 1 M (15 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes adicionais com 15 ml de acetato de etil. Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio e concentrados. O sólido resultante foi ainda purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com um gradiente de metanol em diclorometano (0-10%) para gerar *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida (72 mg, 41%) como um sólido branco. ESI-EM m/z calc. 597,2345, encontrado 598,3 (M+1)<sup>+</sup>; Tempo de retenção: 2,1 minutos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12,36 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,17 (d,

$J = 2,8$  Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 2,41 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (dd,  $J = 12,4, 6,1$  Hz, 1H), 1,87 (dd,  $J = 11,7, 5,5$  Hz, 1H), 1,55 (d,  $J = 11,2$  Hz, 6H), 1,42 (t,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 1,23 (s, 6H), 0,81 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H).

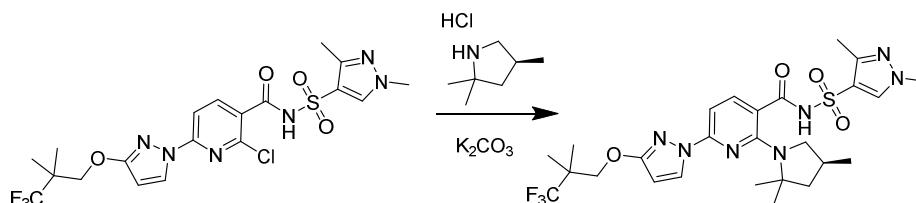
### Etapas alternativas F e G:

#### **Etapas Alternativa F: 2-cloro-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida**



[00696] A uma suspensão de ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxílico (20,0 g, 53,89 mmol) em THF (78,40 mL) foi adicionado carbonildiimidazol sólido (aproximadamente 10,49 g, 64,67 mmol) em porções e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente (foi observada ligeira exotermia desde 18-21°C). Após 1 h, adicionou-se 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida sólida (aproximadamente 11,33 g, 64,67 mmol), seguida de DBU (aproximadamente 9,845 g, 9,671 mL, 64,67 mmol) em duas porções iguais durante 1 min (exotérmica de 19 para 35°C). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (118 mL) e depois HCl (aproximadamente 107,8 mL de 2 M, 215,6 mmol). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (78 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com água (39,2 mL) e em seguida salmoura (40 mL), secos sobre sulfato de sódio, e concentrados. A espuma resultante foi cristalizada a partir de uma mistura de isopropanol:heptano 1:1 (80 mL) para proporcionar 2-cloro-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida (26,1 g, 93%) como um sólido branco. ESI-EM  $m/z$  calc. 520,0, encontrado 520,9 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; Tempo de retenção: 1,83 minutos.

**Etapa Alternativa G: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida**

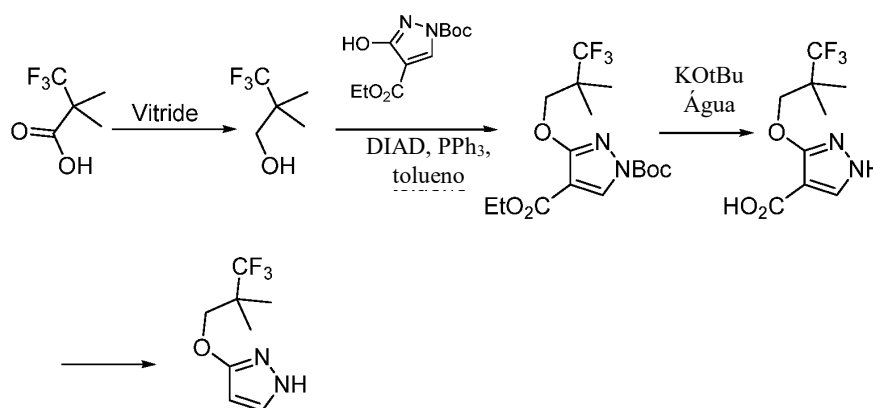


[00697] 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxamida (20,0 g, 38,39 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de cloridrato) (aproximadamente 14,36 g, 95,98 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aproximadamente 26,54 g, 192,0 mmol) foram combinados em DMSO (80,00 mL) e 1,2-dietoxietano (20,00 mL) em um frasco de 500 mL com condensador de refluxo. A mistura de reação foi aquecida a 120°C durante 16 h, em seguida resfriada à temperatura ambiente. A reação foi diluída com DCM (200,0 mL) e HCl (aproximadamente 172,8 mL de 2 M, 345,5 mmol); pH aquoso ~1. As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (100,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água (100,0 mL) (3 x) e secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) para proporcionar uma solução de cor âmbar. A solução foi filtrada através de um leito de gel de sílica cheio com DCM (80 g; 4 g / g) e lavada com EtOAc a 20% / DCM (5 x 200 mL). O filtrado/lavagens combinados foram concentrados para proporcionar 22,2 g de um pó esbranquiçado. O pó foi empastado em MTBE (140 mL) durante 30 min. O sólido foi coletado por filtração (papel/vidro sinterizado) para proporcionar 24 g após secagem ao ar. O sólido foi transferido para um prato de secagem e seco a vácuo (40°C/200 torr/N<sub>2</sub> de purga) durante a noite para proporcionar 20,70 g (90%) de um pó branco. ESI-EM m/z calc. 597,2345, encontrado 598,0 (M+1)<sup>+</sup>; Tempo de retenção: 2,18 minutos.

[00698] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 13,85 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5

Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 10,3, 8,4 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 10,3, 7,8 Hz, 1H), 2,67 – 2,52 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,12 (dd, J = 12,3, 7,8 Hz, 1H), 1,70 (dd, J = 12,4, 9,6 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,20 (d, 3H).

### Síntese Alternativa de 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)-1H-pirazol



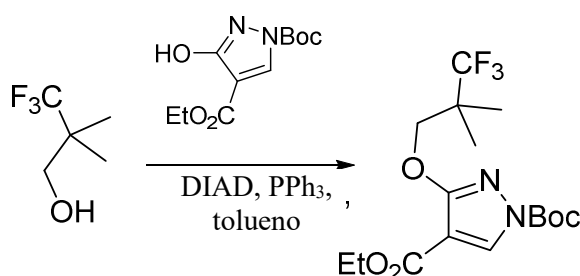
#### Etapa 1: Preparação de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol



[00699] Um reator foi carregado com tolueno (300 mL) e ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (30 g, 192,2 mmol), tapado, purgado sob nitrogênio. A reação foi ajustada para controlar a temperatura interna a 40°C. Uma solução de Vitride (65% em tolueno, aproximadamente 119,6 g de 65% p/p, 115,4 mL de 65% p/p, 384,4 mmol) foi preparada para adição via seringa, e a adição foi iniciada a 40°C, com a temperatura de adição alvo entre 40 e 50°C. A reação foi agitada a 40°C durante 90 min. A reação foi resfriada a 10°C, em seguida, o Vitride restante foi extinto com adição lenta de água (6 mL). Uma solução de NaOH aq a 15% (30 mL) foi adicionada em porções, e os sólidos precipitaram na metade do processo de adição de base. Água (60,00 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 30°C e mantida durante pelo menos 15 min. A mistura foi então resfriada a 20°C. A

camada aquosa foi removida. A camada orgânica foi lavada com água (60 mL x 3) e depois lavada com salmoura (60 mL). A camada orgânica lavada foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, seguida de MgSO<sub>4</sub>. A mistura foi filtrada através de Celite e o bolo foi lavado com tolueno (60,00 mL) e foi seco. Obteve-se o produto 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol (22,5 g, 82%) sob a forma de uma solução incolor clara.

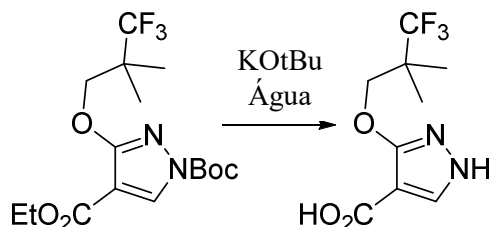
**Etapa 2: Preparação de 1-(terc-butil) 4-etila 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato**



[00700] Um reator foi carregado com 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol (17,48 g, 123,0 mmol) de solução em tolueno (250 g), 1-(terc-butil) 4-etila 3-hidróxi-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato (30,0 g, 117,1 mmol) e PPh<sub>3</sub> (35,33 g, 134,7 mmol). A reação foi aquecida a 40°C. DIAD (26,09 mL, 134,7 mmol) foi pesado e colocado em uma seringa e adicionado ao longo de 10 minutos enquanto se mantinha uma temperatura interna variando entre 40 e 50°C. A reação foi então aquecida a 100°C durante 30 minutos. Depois de se manter a 100°C durante 30 minutos, a reação estava completa e a mistura foi resfriada a 70°C durante 15 minutos. Adicionou-se heptano (180,0 mL) e o revestimento foi arrefecido a 15 durante 1 hora. (TPPO começou a cristalizar a ~ 35°C). A mistura agitando a 15°C foi filtrada (rapidamente), o bolo foi lavado com uma solução pré-misturada de tolueno (60 mL) e heptano (60 mL) e depois foi seco. A solução transparente foi concentrada para um sólido ceroso (45°C, vácuo, rotovap). Obteve-se 1-(terc-butil) 4-etila 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato bruto (53,49 g) como um sólido ceroso, (~120% da mas-

sa teórica recuperada).

### **Etapa 3: Preparação de ácido 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1H-pirazol-4-carboxílico**

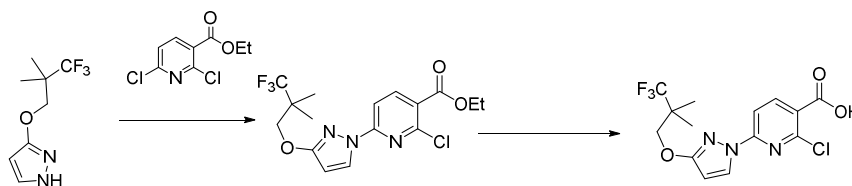


[00701] Uma solução de 1-(terc-butil) 4-etila 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato (50,0 g, 131 mmol) em 2-metiltetra-hidrofurano (500 mL) foi preparada em um reator e agitada a 40°C. Porções de KOt-Bu (80,85 g, 720,5 mmol) foram então adicionadas ao longo de 30 minutos. A adição foi exotérmica. Após 20 53,49 g UPLC-EM mostrou remoção completa do grupo Boc, então adicionou-se água (3,53 g, 3,53 mL, 196 mmol) gota a gota por seringa durante 20 minutos para manter a temperatura da reação entre 40-50°C. A mistura foi então agitada durante 17 horas para completar a reação. A mistura foi então resfriada a 20°C e adicionou-se água (400 mL). A agitação foi parada e as camadas foram separadas. O produto desejado na camada aquosa foi retornado ao reator e a camada orgânica foi descartada. A camada aquosa foi lavada com 2-Me-THF (200 mL). O isopropanol (50. mL) foi adicionado seguido pela adição gota a gota de HCl aquoso (131 mL de 6,0 M, 786,0 mmol) para ajustar o pH a <3 enquanto a temperatura era mantida abaixo de 30°C. O sólido resultante foi então isolado por filtração e a torta de filtro foi lavada com água (100 mL) e depois seca até que um bolo pegajoso foi obtido. Os sólidos foram então secos sob vácuo a 55°C para proporcionar ácido 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1H-pirazol-4-carboxílico (23,25 g) como um sólido fino esbranquiçado.

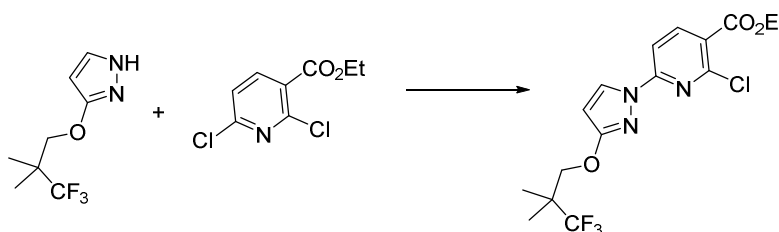
### **Etapa 4: Preparação de 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)-1H-pirazol**

[00702] Foi adicionado ácido 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 equiv) a um reator seguido por DMF (6,0 vol, 2,6% em peso). A mistura foi agitada a 18-22°C. DBU (0,2 equiv.) Foi carregado na mistura de reação a uma taxa de aproximadamente 45 mL/min. A temperatura da reação foi então elevada para 98 – 102°C ao longo de 45 minutos. A mistura de reação foi agitada a 98 – 102°C durante não menos do que 10 h. A mistura de reação foi resfriada para -2°C a 2°C durante aproximadamente 1 hora e foi usada sem isolamento para produzir 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etila.

**Procedimento alternativo para a preparação de ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxílico**



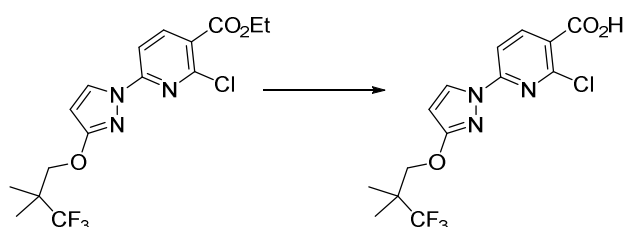
**Etapa 1. 2-Cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etila**



[00703] Uma solução de 2,6-dicloronicotinato de etila (256 g, 1,16 mol) e 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)-1H-pirazol (242 g, 1,16 mol) em DMF ( 1,53 L) foi tratada com carbonato de potássio (209 g, 1,51 mol) e DABCO (19,6 g, 174 mmol). A suspensão resultante foi agitada, deixada a exotermia de 14 a 25°C e, depois, mantida a 20 – 25°C, com resfriamento externo, durante 3 dias. A suspensão foi resfriada abaixo de 10°C quando a água (2,0 L) foi adicionada em uma corrente fina enquanto a temperatura era mantida abaixo de 25°C. De-

pois da adição estar concluída, a suspensão foi agitada por mais 1 h. O sólido foi coletado por filtração (vidro sinterizado/polypad) e a torta de filtro foi lavada com água (2 x 500-mL) e seca com sucção por 2 h para proporcionar 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etila umidificado com água (512 g; rendimento de 113%) como um pó branco que foi usado sem etapas adicionais na reação subsequente.

**Etapas 2. ácido 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1H-pirazol-1-il)nicotínico**



[00704] O 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etila umidificado em água (455 g, 1,16 mol; assumiu 100% de rendimento da etapa anterior) em EtOH (1,14 L) e THF (455 mL) foi agitado à temperatura ambiente (17°C) quando foi adicionado NaOH a 1 M (1,16 L, 1,16 mol). A mistura de reação tornou-se exotérmica a 30°C e foi posteriormente aquecida a 40°C durante 2 h. A solução foi extinta com HCl 1 M (1,39 L, 1,39 mol) que resultou em uma precipitação imediata que se tornou mais espessa conforme o ácido foi adicionado. A suspensão cremosa foi deixada a resfriar à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. O sólido foi recolhido por filtração (vidro sinterizado / polypad). O bolo filtrante foi lavado com água (2 x 500 mL). O bolo filtrante foi seco por sucção durante 1 hora mas permaneceu molhado. O sólido úmido foi transferido para um frasco Buchi de 10 L para posterior secagem (50 ° C / 20 torr), mas não foi eficaz. Esforço adicional para secar perseguindo com i-PrOH também foi ineficaz. A secagem bem-sucedida foi realizada após o preenchimento do sólido úmido com i-PrOAc (3 L), a suspensão foi aquecida a

60°C (homogeneização) e reconcentrada até a secura (50°C/20 torr) para proporcionar ácido 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropóxi)-1h-pirazol-1-il)nicotínico seco (408 g; 97% de rendimento para duas etapas) como um pó fino branco. O produto foi posteriormente seco em um forno a vácuo (50°C/10 torr/purga de N<sub>2</sub>) por 2 h, mas foi observada perda de peso marginal. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,64 (s, 1H), 8,49 – 8,36 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 1,24 (s, 6H), <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -75,2. Análise KF: 0,04% de água.

### **Preparação da Forma A do Composto I**

[00705] A Forma A cristalina do Composto I foi obtida como resultado da seguinte síntese. 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxamida combinada (108 g, 207,3 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal cloridrato) (77,55 g, 518,2 mmol), foi combinado com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (143,2 g, 1,036 mol) em DMSO (432,0 mL) e 1,2-dietoxietano (108,0 mL) em um frasco de 1L de RB com um condensador de refluxo. A suspensão resultante foi aquecida a 120°C e foi agitada à temperatura durante a noite. Em seguida, a reação foi diluída com DCM (1,080 L) e adicionou-se lentamente HCl (933,0 mL de 2 M, 1,866 mol). As fases líquidas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (540,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água (540,0 mL) (3 x) e, em seguida, secas com (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) para proporcionar uma solução âmbar. Adicionou-se sílica gel (25 g) e, em seguida, filtrou-se o agente de secagem/sílica gel. O leito de filtro foi lavado com DCM (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e concentradas (40°C/40 torr) para render *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propóxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida (198,6 g, 160% teórico) como um sólido esbranquiçado. O sólido foi diluído com MTBE (750 mL), aquecido a

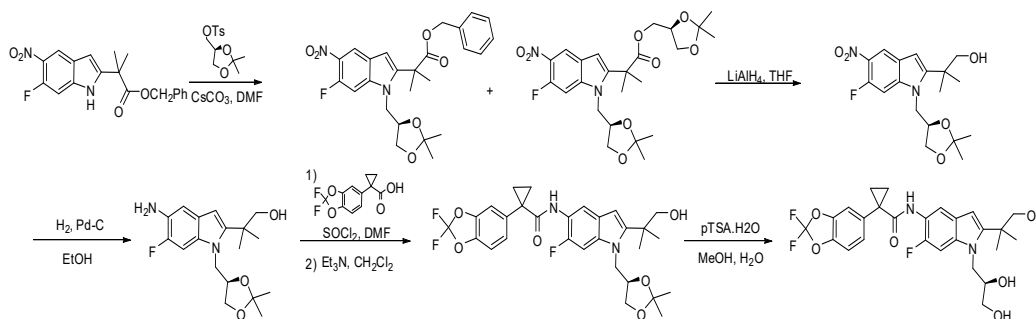
60°C (temperatura externa) e misturado a uma suspensão homogênea. A suspensão foi resfriada a 30°C com agitação e o sólido foi coletado por filtração, seco ao ar e seco a vácuo para proporcionar o Composto I (111,1 g; 90%) como um pó fino branco.

[00706] A Forma A cristalina do Composto I também foi obtida através do seguinte procedimento. Uma suspensão do Composto I (150,0 g, 228,1 mmol) em iPrOH (480 mL) e água (120 mL) foi aquecida a 82°C para se obter uma solução. A solução foi resfriada com um controlador J-Kem a uma taxa de resfriamento de 10°C/h. Quando a temperatura atingiu 74°C, a solução foi semeada com uma amostra do Composto I na Forma A cristalina. A cristalização ocorreu imediatamente. A amostra foi resfriada a ~5°C, deixada agitar por 1 h e, em seguida, o sólido foi coletado por filtração (vidro sinterizado/papel). A torta de filtro foi lavada com i-PrOH (75 mL) (2 x), seca ao ar com sucção, seca ao ar em um prato de secagem (120,6 g principalmente seco), seca a vácuo (55°C/300 torr/purga de N<sub>2</sub>) por 4 h e depois em temperatura ambiente durante a noite. A secagem durante a noite proporcionou 118,3 g (87% de rendimento) de um pó branco.

[00707] Uma suspensão do Composto I (116 g, 176,3 mmol) em iPrOH (371 mL) e água (93 mL) foi aquecida a 82°C para se obter uma solução. A solução foi resfriada a 20°C com um controlador J-Kem a uma taxa de resfriamento de 10°C/h. Quando a temperatura atingiu 74°C, a solução foi semeada com uma amostra do Composto I na Forma A cristalina. A cristalização ocorreu imediatamente. O resfriamento foi interrompido a 20°C e a mistura foi agitada durante a noite. O sólido foi coletado por filtração, lavado com i-PrOH (2 x 75 mL), seco ao ar com sucção e seco a vácuo (55°C/300 torr/purga de N<sub>2</sub>) para proporcionar o Composto I, Forma A (103,3 g) como um pó branco.

**Exemplo 2: Síntese do Composto II: (R)-1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-di-hidroxiopropil)-6-**

**fluoro-2-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida**



**Etapa 1: (R)-Benzila 2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato e ((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila 2-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato**

[00708] Foi adicionado carbonato de césio (8,23 g, 25,3 mmol) a uma mistura de 2-(6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato de benzila (3,0 g, 8,4 mmol) e (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila 4-metilbenzenossulfonato (7,23 g, 25,3 mmol) em DMF (N,N-dimetilformamida) (17 mL). A reação foi agitada a 80°C durante 46 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi então particionada entre acetato de etila e água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas de acetato de etila foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto, um óleo castanho viscoso que contém ambos os produtos mostrados acima, foi levado diretamente para a próxima etapa sem purificação adicional. (R)-Benzila 2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato, ESI-EM *m/z* calc. 470,2, encontrado 471,5 (M+1)<sup>+</sup>. O tempo de retenção foi de 2,20 minutos. ((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila 2-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato, ESI-EM *m/z* calc. 494,5, encontrado 495,7 (M+1)<sup>+</sup>. O tempo de retenção foi de 2,01 minutos.

**Etapa 2: (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-**

**nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol**

[00709] A mistura de reação bruta obtida na etapa (A) foi dissolvida em THF (tetra-hidrofurano) (42 mL) e resfriada em um banho de água gelada.  $\text{LiAlH}_4$  (16,8 mL de solução a 1 M, 16,8 mmol) foi adicionado gota a gota. Depois da adição estar completa, a mistura foi agitada durante mais 5 minutos. A reação foi extinta pela adição de água (1 mL), solução de NaOH a 15% (1 mL) e, em seguida, água (3 mL). A mistura foi filtrada sobre Celite e os sólidos foram lavados com THF e acetato de etil. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna (30-60% de acetato de etil-hexanos) para obter (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol como um óleo castanho (2,68 g, 87% em 2 etapas). ESI-EM  $m/z$  calc. 366,4, encontrado 367,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>. Tempo de retenção 1,68 minutos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8,34 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,94 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,64 - 4,60 (m, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 2H), 4,16 - 4,14 (m, 1H), 3,76 - 3,74 (m, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,38 - 1,36 (m, 6H) e 1,19 (s, 3H) ppm. (DMSO é dimetilsulfóxido).

**Etapa 3: (R)-2-(5-amino-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol**

[00710] (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropano-1-ol (2,5 g, 6,82 mmol) foi dissolvido em etanol (70 mL) e a reação foi lavada com  $\text{N}_2$ . Depois adicionou-se Pd-C (250 mg, 5% em peso). A reação foi lavada com nitrogênio novamente e depois agitada sob  $\text{H}_2$  (atm). Após 2,5 horas, apenas a conversão parcial para o produto foi observada por LCEM. A reação foi filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi re-submetido às condições acima. Após 2 horas, LCEM indicou conversão completa em produto. A mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado para render o produto (1,82 g, 79%). ESI-EM  $m/z$  calc.

336,2, encontrado 337,5 (M+1)<sup>+</sup>. Tempo de retenção 0,86 minutos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,17 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,79 - 4,76 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,37 - 4,31 (m, 3H), 4,06 (dd, J = 6,1, 8,3 Hz, 1H), 3,70 - 3,67 (m, 1H), 3,55 - 3,52 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (s, 6H) e 1,21 (s, 3H) ppm.

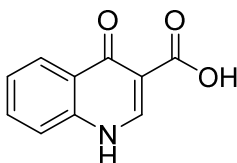
**Etapa 4: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-2-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida**

[00711] Adicionou-se DMF (3 gotas) a uma mistura agitada de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (1,87 g, 7,7 mmol) e cloreto de tionila (1,30 mL, 17,9 mmol). Após 1 hora, uma solução clara foi formada. A solução foi concentrada sob vácuo e depois foi adicionado tolueno (3 mL) e a mistura foi novamente concentrada. O passo de tolueno foi repetido mais uma vez e o resíduo foi colocado em alto vácuo durante 10 minutos. O cloreto de ácido foi então dissolvido em diclorometano (10 mL) e adicionado a uma mistura de (R)-2-(5-amino-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (1,8 g, 5,4 mmol) e trietilamina (2,24 mL, 16,1 mmol) em diclorometano (45 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi lavada com solução de HCl a 1 N, solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura, seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada para render o produto (3 g, 100%). ESI-EM *m/z* calc. 560,6, encontrado 561,7 (M+1)<sup>+</sup>. Tempo de retenção 2,05 minutos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,51 - 4,48 (m, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 6,0, 8,3 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 1,48 - 1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 - 1,33 (m, 6H), 1,18 (s, 3H) e 1,14 - 1,12 (m, 2H) ppm

**Etapa 5: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-**

**il)ciclopropanocarboxamida**

[00712] (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-2-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (3,0 g, 5,4 mmol) foi dissolvida em metanol (52 mL). Adicionou-se água (5,2 mL) seguida de p-TsOH.H<sub>2</sub>O (hidrato de ácido p-toluenossulfônico) (204 mg, 1,1 mmol). A reação foi aquecida a 80°C durante 45 minutos. A solução foi concentrada e depois dividida entre acetato de etila e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A camada de acetato de etila foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (50-100% de acetato de etila - hexanos) para render o produto. (1,3 g, 47%, ee >98% por SFC). ESI-EM *m/z* calc. 520,5, encontrado 521,7 (M+1)<sup>+</sup>. Tempo de retenção 1,69 minutos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,30 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 2,6, 15,1 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 8,7, 15,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 1,48 - 1,45 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H) e 1,14 - 1,11 (m, 2H) ppm.

**Exemplo 3: Síntese do Composto III: N-(2,4-di-*terc*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxamida****Parte A: Síntese do ácido 4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico****Etapa 1: éster dietílico do ácido 2-fenilaminometileno-malônico**

[00713] Uma mistura de anilina (25,6 g, 0,275 mol) e 2-(etoximetileno)malonato de dietila (62,4 g, 0,288 mol) foi aquecida a 140-150 °C por 2 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e seca sob pressão reduzida para fornecer éster dietílico do ácido 2-

fenilaminometileno-malônico como um sólido, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,00 (d, 1H), 8,54 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), 4,17-4,33 (m, 4H), 1,18-1,40 (m, 6H).

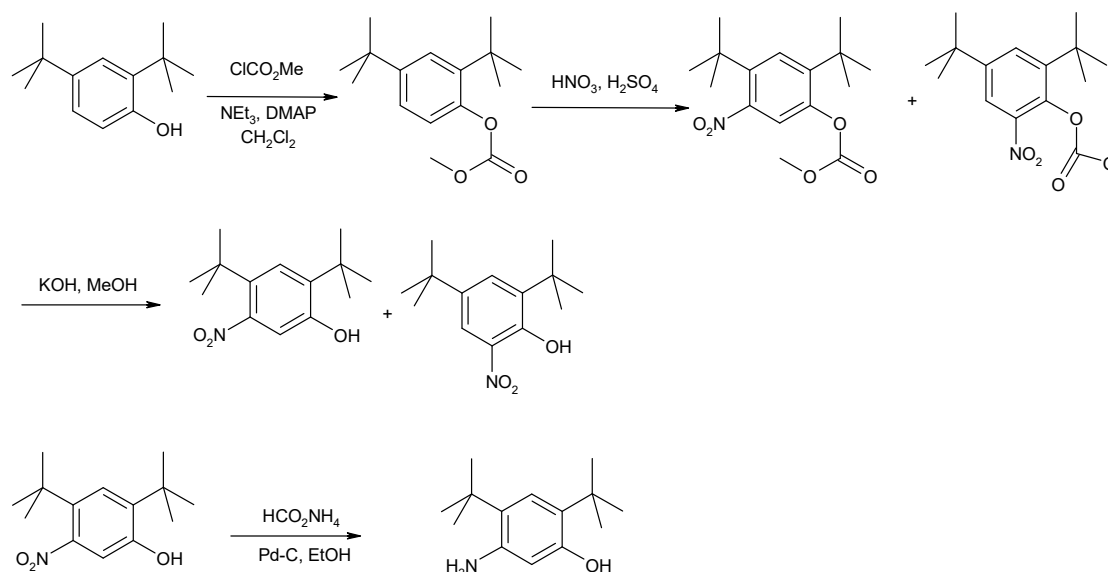
### **Etapa 2: éster etílico do ácido 4-hidroxiquinolina-3-carboxílico**

[00714] Um frasco de três gargalos de 1 L equipado com um agitador mecânico foi carregado com éster dietílico do ácido 2-fenilaminometileno-malônico (26,3 g, 0,100 mol), ácido polifosfórico (270 g) e cloreto de fosforila (750 g). A mistura foi aquecida a 70 °C e agitada durante 4 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O resíduo foi tratado com solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , filtrado, lavado com água e seco. O éster etílico do ácido 4-hidroxiquinolina-3-carboxílico foi obtido como um sólido castanho pálido (15,2 g, 70%). O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

### **Etapa 3: ácido 4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico**

[00715] Éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolina-3-carboxílico (15 g, 69 mmol) foi suspenso em solução de hidróxido de sódio (2N, 150 mL) e agitado durante 2 h ao refluxo. Após resfriamento, a mistura foi filtrada e o filtrado foi acidificado até pH 4 com HCl a 2N. O precipitado resultante foi coletado por meio de filtração, lavado com água e seco sob vácuo para gerar ácido 4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico como um sólido branco pálido (10,5 g, 92%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  15,34 (s, 1 H), 13,42 (s, 1 H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,60 (m, 1H).

### **Parte B: Síntese de N-(2,4-di-*terc*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxamida**



### Etapa 1: Éster metílico do éster 2,4-di-*tert*-butil-fenila do ácido carbônico

[00716] Cloroformiato de metila (58 mL, 750 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de 2,4-di-*tert*-butil-fenol (103,2 g, 500 mmol), Et<sub>3</sub>N (139 mL, 1000 mmol) e DMAP (3,05 g, 25 mmol) em diclorometano (400 mL) resfriado em um banho de água gelada a 0°C. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente enquanto se agitava durante a noite, depois filtrada através de sílica gel (aprox. 1 L) usando 10% de acetato de etila - hexanos (~4 L) como eluente. Os filtrados combinados foram concentrados para render éster metílico do éster 2,4-di-*tert*-butil-fenila do ácido carbônico como um óleo amarelo (132 g, quant.). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,29 (s, 9H).

### Etapa 2: Éster metílico do éster 2,4-di-*tert*-butil-5-nitro-fenila do ácido carbônico e éster metílico do éster 2,4-di-*tert*-butil-6-nitro-fenila do ácido carbônico

[00717] Para uma mistura agitada de éster metílico do éster 2,4-di-*tert*-butil-fenila do ácido carbônico (4,76 g, 180 mmol) em ácido sulfúrico conc. (2 mL), resfriado em um banho de água gelada, foi adicio-

nada uma mistura resfriada de ácido sulfúrico (2 mL) e ácido nítrico (2 mL). A adição foi feita lentamente de modo que a temperatura da reação não excedeu 50 °C. A reação foi deixada a agitar durante 2 h enquanto aquecia à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então adicionada a água gelada e extraída em éter dietílico. A camada de éter foi seca (MgSO<sub>4</sub>), concentrada e purificada por cromatografia em coluna (0 - 10% de acetato de etila - hexanos) para render uma mistura de éster metílico do éster 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenila do ácido carbônico e éster metílico do éster 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenila do ácido carbônico como um sólido amarelo pálido (4,28 g), que foi usado diretamente na etapa seguinte.

### **Etapa 3: 2,4-Di-*terc*-butil-5-nitro-fenol e 2,4-Di-*terc*-butil-6-nitro-fenol**

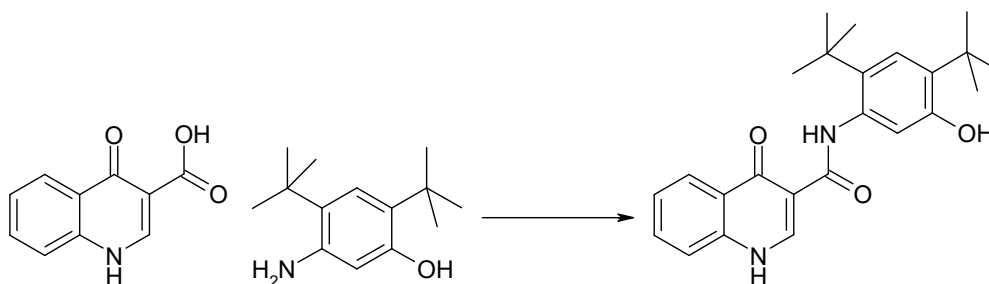
[00718] A mistura de éster metílico do éster 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenila do ácido carbônico e éster metílico do éster 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenila do ácido carbônico (4,2 g, 14,0 mmol) foi dissolvida em MeOH (65 mL) antes de se adicionar KOH (2,0 g, 36 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi então tornada ácida (pH 2-3) por adição de HCl conc. e particionado entre água e éter dietílico. A camada de éter foi seca (MgSO<sub>4</sub>), concentrada e purificada por cromatografia em coluna (0 - 5% de acetato de etila - hexanos) para fornecer 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenol (1,31 g, 29% em 2 etapas) e 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenol. 2,4-Di-*terc*-butil-5-nitro-fenol: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,14 (s, 1H, OH), 7,34 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). 2,4-Di-*terc*-butil-6-nitro-fenol: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,48 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

### **Etapa 4: 5-Amino-2,4-di--*terc*-butil-fenol**

[00719] A uma solução em refluxo de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenol (1,86 g, 7,40 mmol) e formiato de amônio (1,86 g) em etanol (75 mL)

adicionou-se Pd a 5% em peso em carvão ativado (900 mg). A mistura de reação foi agitada ao refluxo durante 2 h, resfriada à temperatura ambiente e filtrada através de Celite. A Celite foi lavada com metanol e os filtrados combinados foram concentrados para render 5-amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol como um sólido cinza (1,66 g, quant.). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H, OH), 6,84 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1,27 (m, 18H); tempo de ret. de HPLC 2,72 min, 10-99% CH<sub>3</sub>CN, 5 min de execução; ESI-EM 222,4 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 5: N-(5-hidróxi-2,4-di-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida**



[00720] A uma suspensão de ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (35,5 g, 188 mmol) e HBTU (85,7 g, 226 mmol) em DMF (280 mL) adicionou-se Et<sub>3</sub>N (63,0 mL, 451 mmol) à temperatura ambiente. A mistura tornou-se homogênea e foi deixada a agitar durante 10 min antes de ter sido adicionado 5-amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol (50,0 g, 226 mmol) em pequenas porções. A mistura foi deixada a agitar durante a noite à temperatura ambiente. A mistura tornou-se heterogênea ao longo da reação. Depois de todo o ácido ter sido consumido (análise por LC-EM, MH<sup>+</sup> 190, 1,71 min), o solvente foi removido *in vacuo*. Adicionou-se EtOH (álcool etílico) ao material sólido laranja para produzir uma pasta. A mistura foi agitada em um rotovap (temperatura do banho 65°C) durante 15 min sem colocar o sistema sob vácuo. A mistura foi filtrada e o sólido capturado foi lavado com hexanos para proporcionar um sólido branco que foi o cristalato de EtOH. Et<sub>2</sub>O (éter dietílico) foi adicionado ao sólido obtido acima até se formar uma pasta. A mis-

tura foi agitada em um rotovapor (temperatura do banho 25°C) durante 15 min sem colocar o sistema sob vácuo. A mistura foi filtrada e o sólido foi capturado. Este procedimento foi realizado em um total de cinco vezes. O sólido obtido após a quinta precipitação foi colocado sob vácuo durante a noite para fornecer N-(5-hidróxi-2,4-di-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (38 g, 52%). Tempo de ret. de HPLC 3,45 min, 10-99% de CH<sub>3</sub>CN, 5 min de execução; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,88 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); ESI-EM m/z calculado 392,21; encontrado 393,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Exemplo 4: Preparação da Formulação do Comprimido 1 ("Comprimido 1")**

[00721] Os componentes intragranulares na Tabela 5: Composto I, a dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II substancialmente amorfo e 20% em peso de HPMC (ver Publicação PCT N° WO 2015/160787, todo o conteúdo é incorporado neste documento por referência), a dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III-d substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio, e os excipientes foram passados através de uma peneira e misturados. O SDD compreendendo 80% em peso do Composto III-d substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio foi produzido da mesma maneira que o SDD compreendendo 80% em peso do Composto III substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio, conforme descrito na Publicação PCT N° WO 2015/160787. A mistura foi granulada usando um compactador de rolos e depois moída. O material moído foi adicionado a um misturador do tipo bin juntamente com componentes extragranulares peneirados (celulose microcristalina e esteara-

to de magnésio) e posteriormente misturado. A mistura final foi comprimida em comprimidos contendo as quantidades na Tabela 5.

**Tabela 5.** "Comprimido 1" Compreendendo 100 mg de Composto I, 50 mg de Composto II e 75 mg de Composto III-d.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Intragranular	Composto I	100,0
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5
	Composto III-d SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	93,7
	Croscarmelose de Sódio	29,3
	Celulose microcristalina	80,5
	Extragranular	Celulose microcristalina
	Estearato de Magnésio	4,9
<b>Total</b>		<b>488,0</b>

**Exemplo 5: Preparação da Formulação do Comprimido 2 ("Comprimido 2")**

[00722] Os componentes intragranulares na Tabela 6: Composto I, a dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II substancialmente amorfo e 20% em peso de HPMC (ver Publicação PCT Nº WO 2015/160787, todo o conteúdo é incorporado neste documento por referência), a dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III-d substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio, e croscarmelose de sódio foram passados através de uma peneira e misturados. O SDD compreendendo 80% em peso do Composto III-d substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio foi produzido da mesma maneira que o SDD compre-

endendo 80% em peso do Composto III substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio, conforme descrito na Publicação PCT N° WO 2015/160787. A mistura foi granulada usando um compactador de rolos e depois moída. O material moído foi adicionado a um misturador do tipo bin juntamente com componentes extragranulares peneirados (celulose microcristalina e estearato de magnésio) e posteriormente misturado. A mistura final foi comprimida em comprimidos contendo as quantidades na Tabela 6.

**Tabela 6.** "Comprimido 2" Compreendendo 100 mg de Composto I, 50 mg de Composto II e 75 mg de Composto III-d.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Intragranular	Composto I	100,0
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,4
	Composto III-d SDD (80% em peso de Composto III-d, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	93,8
	Croscarmelose de Sódio	22,3
Extragranular	Celulose microcristalina	89,1
	Estearato de Magnésio	3,7
<b>Total</b>		<b>371,3</b>

**Exemplo 6: Preparação da Formulação do Comprimido 3 ("Comprimido 3")**

[00723] Os componentes na Tabela 7: Composto I, a dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II substancialmente amorfo e 20% em peso de HPMC (ver Publicação PCT N° WO 2015/160787, todo o conteúdo é incorporado neste documento por referência), a dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III-d substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e

0,5% em peso de lauril sulfato de sódio, celulose microcristalina, e croscarmelose de sódio foram passados através de uma peneira e misturados. O SDD compreendendo 80% em peso do Composto III-d substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio foi produzido da mesma maneira que o SDD compreendendo 80% em peso do Composto III substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio, conforme descrito na Publicação PCT Nº WO 2015/160787. Foi adicionado estearato de magnésio peneirado e a mistura foi misturada adicionalmente. A mistura final foi comprimida em comprimidos contendo as quantidades na Tabela 7.

**Tabela 7.** Comprimido "3" Compreendendo 100 mg de Composto I, 50 mg de Composto II e 75 mg de Composto III-d.

<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Composto I	100
Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5
Composto III-d SDD (80% em peso de Composto III-d, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	93,7
Celulose microcristalina	140,9
Croscarmelose de Sódio	25,6
Estearato de magnésio	4,3
<b>Total</b>	<b>427,0</b>

#### **Exemplo 7. Teste de dissolução**

[00724] O teste de dissolução foi realizado usando Aparelho USP II (pá), em 0,5% de CTAB em meio de dissolução de 50 mM de Tampão de Acetato a pH 4,5, seguindo USP <711>. As amostras foram coletadas usando um amostrador automático e filtradas através de filtros PVDF de 10 µm em frascos de HPLC para análise por HPLC de fase reversa. Os resultados da dissolução são mostrados na FIG. 2A, 2B e

2C.

**Exemplo 8. Estudo farmacocinético in vivo em cães**

[00725] Os cães beagle machos jejuaram durante a noite durante pelo menos 8 horas e receberam comida 2 horas antes da dosagem. Os comprimidos foram administrados por via oral e as amostras de sangue foram coletadas antes da dose e a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 34, 48, 72 e 96 horas após a dose. O Composto I, o Composto II e o Composto III-d no plasma foram quantificados. A biodisponibilidade foi avaliada com AUC de dose normalizada. Os dados são mostrados nas FIGs. 3A, 3B e 3C

**Exemplo 9: Preparação da Formulação do Comprimido 4 ("Comprimido 4")**

[00726] Os componentes intragranulares na Tabela 8: Composto I, a dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II substancialmente amorfo e 20% em peso de HPMC (ver Publicação PCT N° WO 2015/160787, todo o conteúdo é incorporado neste documento por referência), a dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio, e os excipientes foram passados através de uma peneira e misturados (ver Publicação PCT N° WO 2015/160787, todo o conteúdo é incorporado neste documento por referência). A mistura foi granulada usando um compactador de rolos e depois moída. O material moído foi misturado com componentes extragranulares peneirados (celulose microcristalina e estearato de magnésio). A mistura final foi comprimida em comprimidos e revestida por película para produzir comprimidos finais contendo as quantidades na Tabela 8.

**Tabela 8.** "Comprimido 4" Compreendendo 100 mg de Composto I, 50 mg de Composto II e 75 mg de Composto III.

	<b>Nome do Material</b>	<b>mg por comprimido</b>
<b>Intragranular</b>	Composto I	100
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	93,8
	Croscarmelose de sódio	29,3
	Celulose microcristalina	80,5
<b>Extragranular</b>	Celulose microcristalina	117,1
	Estearato de magnésio	4,9
<b>Comprimido Principal Total</b>		<b>488</b>
	Revestimento de película	14,6
<b>Comprimido Totalmente Revestido</b>		<b>502,6</b>

**Exemplo 10. Teste de dissolução**

[00727] O teste de dissolução foi realizado usando Aparelho USP II (pá), em 0,5% de CTAB em meio de dissolução de 50 mM de Tampão de Acetato a pH 4,5, seguindo USP <711>. As amostras foram coletadas usando um amostrador automático e filtradas através de filtros PVDF de 10 µm em frascos de HPLC para análise por HPLC de fase reversa. Os resultados de dissolução para o Comprimido 4 são mostrados na FIG. 5A, 5B e 5C.

**Exemplo 11: Preparação de Formulações de Comprimidos 5-13 ("Comprimidos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13")**

[00728] Os Comprimidos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13 compreendendo os Compostos I, II, e III, e excipientes, conforme mostrado nas Tabelas 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, e 17, respectivamente, podem

ser preparados conforme mostrado acima para os Comprimidos 1, 2, 3 e 4. A dispersão sólida compreendendo 80% em peso de Composto II substancialmente amorfo e 20% em peso de HPMC e a dispersão sólida compreendendo 80% em peso de Composto III substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio podem ser preparados conforme mostrado na Publicação PCT N° WO 2015/160787, todo o conteúdo é incorporado neste documento por referência).

**Tabela 9.** "Comprimido 5" Compreendendo 100 mg de Composto I, 50 mg de Composto II e 150 mg de Composto III.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Intragranular	Composto I	100,0
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,5
	Croscarmelose de Sódio	29,3
	Celulose microcristalina	80,5
Extragranular	Celulose microcristalina	117,1
	Estearato de Magnésio	4,9
<b>Total</b>		<b>581,8</b>

**Tabela 10.** "Comprimido 6" Compreendendo 100 mg de Composto I, 50 mg de Composto II e 150 mg de Composto III.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Intragranular	Composto I	100,0
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,5
	Croscarmelose de Sódio	22,3
Extragranular	Celulose microcristalina	89,1
	Estearato de Magnésio	3,7
<b>Total</b>		<b>465,1</b>

**Tabela 11.** "Comprimido 7" Compreendendo 100 mg de Composto I, 50 mg de Composto II e 150 mg de Composto III.

<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Composto I	100
Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5
Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,5
Celulose microcristalina	140,9
Croscarmelose de Sódio	25,6
Estearato de magnésio	4,3
<b>Total</b>	<b>520,8</b>

**Tabela 12.** "Comprimido 8" Compreendendo 100 mg de Composto I, 50 mg de Composto II e 150 mg de Composto III.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Intragranular	Composto I	100
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,5
	Croscarmelose de sódio	40
	Celulose microcristalina	110
Extragranular	Celulose microcristalina	160
	Estearato de magnésio	6,7
<b>Comprimido Principal Total</b>		<b>666,7</b>
	Revestimento de película	20
<b>Comprimido Totalmente Revestido</b>		<b>686,7</b>

**Tabela 13.** "Comprimido 9" Compreendendo 50 mg de Composto I, 25 mg de Composto II e 75 mg de Composto III.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Intragranular	Composto I	50
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	31,3
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	93,8
	Croscarmelose de sódio	20
	Celulose microcristalina	55
Extragranular	Celulose microcristalina	80
	Estearato de magnésio	3,3
<b>Comprimido Principal Total</b>		<b>333,3</b>
	Revestimento de película	10
<b>Comprimido Totalmente Revestido</b>		<b>343,3</b>

**Tabela 14.** "Comprimido 10" Compreendendo 50 mg de Composto I, 50 mg de Composto II e 150 mg de Composto III.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Intragranular	Composto I	50
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,5
	Croscarmelose de sódio	34,3
	Celulose microcristalina	94,3
Extragranular	Celulose microcristalina	137,1
	Estearato de magnésio	5,7
<b>Comprimido Principal Total</b>		<b>571,4</b>
	Revestimento de película	17,1
<b>Comprimido Totalmente Revestido</b>		<b>588,6</b>

**Tabela 15.** "Comprimido 11" Compreendendo 25 mg de Composto I, 25 mg de Composto II e 75 mg de Composto III.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Intragranular	Composto I	25
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	31,3
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	93,8
	Croscarmelose de sódio	17,1
	Celulose microcristalina	47,1
Extragranular	Celulose microcristalina	68,6

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
	Estearato de magnésio	2,9
<b>Comprimido Principal Total</b>		<b>285,7</b>
	Revestimento de película	8,6
<b>Comprimido Totalmente Revestido</b>		<b>294,3</b>

**Tabela 16.** "Comprimido 12" Compreendendo 25 mg de Composto I, 50 mg de Composto II e 150 mg de Composto III.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Intragranular	Composto I	25
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	62,5
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	187,5
	Croscarmelose de sódio	31,4
	Celulose microcristalina	86,4
Extragranular	Celulose microcristalina	125,7
	Estearato de magnésio	5,2
<b>Comprimido Principal Total</b>		<b>523,8</b>
	Revestimento de película	15,7
<b>Comprimido Totalmente Revestido</b>		<b>539,5</b>

**Tabela 17.** "Comprimido 13" Compreendendo 12,5 mg de Composto I, 25 mg de Composto II e 75 mg de Composto III.

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
Intragranular	Composto I	12,5
	Composto II SDD (80% em peso do Composto II e 20% em peso de HPMC)	31,3

	<b>Ingrediente</b>	<b>Quantidade por comprimido (mg)</b>
	Composto III SDD (80% em peso de Composto III, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio)	93,8
	Croscarmelose de sódio	15,7
	Celulose microcristalina	43,2
Extragranular	Celulose microcristalina	62,9
	Estearato de magnésio	2,6
<b>Comprimido Principal Total</b>		<b>261,9</b>
	Revestimento de película	7,9
<b>Comprimido Totalmente Revestido</b>		<b>269,8</b>

**Exemplo 12: Preparação da Formulação do Comprimido 14 ("Comprimido 14")**

[00729] O Comprimido 14 compreendendo os Compostos I, II, e III, e excipientes, conforme mostrado na Tabela 18 foi preparado conforme mostrado acima para o Comprimido 4. A dispersão sólida compreendendo 80% em peso de Composto II substancialmente amorfo e 20% em peso de HPMC e a dispersão sólida compreendendo 80% em peso de Composto III substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio foram preparados conforme mostrado na Publicação PCT N° WO 2015/160787, todo o conteúdo é incorporado neste documento por referência).

**Tabela 18.** "Comprimido 14" Compreendendo 50 mg de Composto I, 25 mg de Composto II e 37,5 mg de Composto III.

	<b>Componente</b>	<b>mg por comprimido</b>
<b>Intragranular</b>	Composto I	50,0
	uma dispersão sólida que compreende: 80% em peso do Composto II substancialmente amorfo, e 20% em peso de HPMC	31,3
	uma dispersão sólida que compreende: 80% em peso do Composto III substancialmente amorfo, 19,5% em peso de HPMCAS, e 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio	46,9
	Croscarmelose de sódio	14,6
	Celulose microcristalina	40,2
<b>Extragranular</b>	Celulose microcristalina	58,6
	Estearato de magnésio	2,4
<b>Comprimido Principal Total</b>		<b>244,0</b>
	Revestimento de película	7,3
<b>Total</b>		<b>251,3</b>

**Exemplo 13. Teste de Dissolução do Comprimido 14**

[00730] O teste de dissolução do Composto I no Comprimido 14 foi realizado usando o Aparelho USP II em Tween20 a 1,8% em tampão de fosfato de sódio de 50 mM. As amostras foram coletadas e filtradas através de filtros PVDF de 10 µm para análise por HPLC.

[00731] O teste de dissolução do Composto II no Comprimido 14 foi realizado usando o Aparelho USP II em SDS a 0,2% em tampão fosfato de sódio de 50 mM. As amostras foram coletadas e filtradas através de filtros PVDF de 10 µm para análise por HPLC.

[00732] O teste de dissolução do Composto III no Comprimido 14 foi realizado usando o Aparelho USP II em SLS a 0,4% em tampão de fosfato de sódio de 50 mM. As amostras foram coletadas e filtradas através de filtros PVDF de 10 µm para análise por HPLC.

[00733] Os resultados de dissolução para o Comprimido 14 são mostrados na FIG. 6A, 6B e 6C.

#### **Exemplo 14: Ensaio para Detecção e Medição do modulador de F508del-CFTR Propriedades dos Compostos**

##### *Métodos ópticos de potencial de membrana para avaliar propriedades de moduladores de F508del-CFTR*

[00734] Um ensaio óptico foi usado para medir mudanças no potencial da membrana para determinar as propriedades do modulador de CFTR dos compostos. O ensaio utiliza corantes sensores de voltagem fluorescente para medir as alterações no potencial de membrana utilizando um leitor de placas fluorescentes (por exemplo, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) como uma leitura para aumento em F508del funcional nas células NIH 3T3. A força motriz para a resposta foi a criação de um gradiente de íon cloreto em conjunção com a ativação do canal e concomitante com o tratamento do composto por uma única etapa de adição de líquido depois de as células terem sido previamente carregadas com um corante de detecção de voltagem.

##### *Procedimento de Ensaio*

[00735] Fibroblastos de camundongo NIH3T3 expressando de forma estável F508del foram usados para medições ópticas de potencial de membrana. As células foram mantidas a 37°C em 5% de CO<sub>2</sub> e 90% de umidade em meio Eagle modificado por Dulbecco suplementado com 2 mM de glutamina, 10% de soro fetal bovino, 1 X NEAA, β-ME, 1 X pen/estrep e 25 mM HEPES em frascos de cultura de 175 cm<sup>2</sup>. Para todos os ensaios ópticos, as células foram semeadas a 12.000 células/poço em placas revestidas com matrigel de 384 poços.

Para o ensaio de correção, as células foram cultivadas a 37 °C por 18 - 24 horas e carregadas com um corante sensor de voltagem. As células foram então ativadas e tratadas com o Composto I. Após 18-24 horas, mediu-se a fluorescência do corante de detecção de voltagem nas células para avaliar alterações no potencial da membrana como uma leitura do aumento do F508del funcional da CFTR nas células NIH3T3.

[00736] Utilizando este método, o Composto I tinha uma EC<sub>50</sub> inferior a 3 µM e um % de eficácia de ≥ 100% em relação ao Composto II.

#### Ensaio da Câmara de Ussing

[00737] Os experimentos da câmara de Ussing foram realizados nas células epiteliais das vias respiratórias polarizadas expressando F508del para caracterizar adicionalmente os moduladores de F508del identificados nos ensaios ópticos acima. Os epitélios das vias aéreas não CF e CF foram isolados do tecido brônquico, cultivados usando métodos bem conhecidos na técnica e semeados em filtros Costar® Snapwell™ que foram pré-revestidos com meio condicionado por NIH3T3. Após quatro dias, o meio apical foi removido e as células foram cultivadas em uma interface de ar líquido por >14 dias antes do uso. Isso resultou em uma mono camada de células colunares totalmente diferenciadas e ciliadas, características dos epitélios das vias aéreas. Células epiteliais brônquicas humanas (HBE) não-CF foram isoladas de não fumantes que não apresentavam doença pulmonar conhecida. As células CF-HBE foram isoladas de pacientes homocigotos para F508del (F508del/F508del-HBE) ou heterocigotos para F508del com uma doença diferente causando mutação no outro alelo.

[00738] A HBE cultivada em pastilhas de cultura celular Costar® Snapwell™ foi montada em uma câmara de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, Califórnia) e a resistência transepitelial e corrente de curto-circuito na presença de um gradiente basolateral a apical de Cl<sup>-</sup> (I<sub>sc</sub>) foram medidas usando um sistema de grampeamen-

to de voltagem (Departamento de Bioengenharia, Universidade de Iowa, IA). Resumidamente, as células HBE foram examinada sob condições de registro de grameamento de voltagem ( $V_{\text{manter}} = 0$  mV) a 37 °C. A solução basolateral continha (em mM) 145 NaCl, 0,83  $K_2HPO_4$ , 3,3  $KH_2PO_4$ , 1,2  $MgCl_2$ , 1,2  $CaCl_2$ , 10 Glicose, 10 HEPES (pH ajustado a 7,35 com NaOH) e a solução apical continha (em mM) 145 NaGluconato, 1,2  $MgCl_2$ , 1,2  $CaCl_2$ , 10 glicose, 10 HEPES (pH ajustado para 7,35 com NaOH).

*Procedimento de Ensaio da Câmara de Ussing*

[00739] Um gradiente de concentração de  $Cl^-$  da membrana basolateral à apical foi estabelecido da seguinte forma. Uma solução de Ringer simples foi usada na membrana basolateral, enquanto que o NaCl apical foi substituído por gluconato de sódio equimolar (titulado para pH 7,4 com NaOH) para gerar um grande gradiente de concentração de  $Cl^-$  ao longo do epitélio. O Composto I foi adicionado ao lado basolateral 18 - 24 antes do ensaio ou ao lado apical durante o ensaio. Forskolin (10  $\mu$ M) foi adicionado ao lado apical durante o ensaio para estimular o transporte de  $Cl^-$  mediado por CFTR. A corrente de cloreto foi medida para avaliar o aumento da CFTR funcional na membrana celular.

[00740] Na Tabela 20, aplicam-se os seguintes significados: EC50: "+++" significa <2  $\mu$ M; "++" significa entre 2  $\mu$ M a 5  $\mu$ M; "+" significa entre 5  $\mu$ M a 25  $\mu$ M. % de Eficácia: "+" significa <25%; "++" significa entre 25% e 100%; "+++" significa 100%.

**Tabela 20**

<b>Composto</b>	<b>HBE EC<sub>50</sub> (<math>\mu</math>M)</b>	<b>Máx. Eficácia de HBE (%)</b>
Composto I	+++	+++

**Exemplo 15**

[00741] O Composto I é um corretor de CFTR de próxima geração, potente, eficaz e seletivo que funciona facilitando o processamento e o tráfego da proteína de F508del-CFTR para a superfície celular, resul-

tando em um transporte aprimorado do cloreto.

[00742] A combinação do Composto I e Composto II resultou em mais do que melhoria aditiva no processamento e tráfico de CFTR em comparação com o corretor de CFTR sozinho, sugerindo que os dois corretores de CFTR atuam através de diferentes mecanismos de ação, que atuam sinergicamente para aumentar a quantidade de F508del-CFTR entregue na superfície da célula.

[00743] Além disso, o efeito mais do que aditivo da combinação do Composto I e Composto II no processamento e tráfico de CFTR sugere que os dois corretores de CFTR atuam através de mecanismos diferentes para resultar na entrega de mais proteína de CFTR à superfície celular em comparação a qualquer corretor de CFTR sozinho.

[00744] A combinação tripla do Composto I, Composto II e Composto III melhorou o transporte de cloretos mais do que combinações duplas na maioria das concentrações do Composto I. O Composto 1 foi administrado a ratos Sprague Dawley machos como uma dose intravenosa (IV) nominal única de 3,0 mg/kg em uma solução em 10% de NMP, 15% de EtOH, 35% de PEG400, 10% de Solutol e 30% de D5W. O Composto 1 foi também administrado a ratos Sprague-Dawley machos com uma dose oral nominal única (PO) de 3 mg/kg como uma solução em 5% de NMP, 30% de PEG400, 10% de TPGS, 5% de PVP-K30 a 5 mL/kg de volume de dose.

[00745] O projeto do estudo, rastreamento da amostra, projeto da execução dos dados e concentrações individuais da amostra de plasma foram armazenados usando o software Watson LIEM, Versão 7.4.2 (Thermo Scientific Inc, Waltham, MA). Os perfis de concentração no plasma em tempo do Composto 1 testado em ratos Sprague-Dawley em tempos de amostragem programados (nominais) foram analisados por métodos farmacocinéticos não compartimentais utilizando a função PK no software Watson LIEM, versão 7.4.2 (Thermo Scientific Inc,

Waltham, MA). Parâmetros farmacocinéticos importantes, como "área sob a curva" (AUC), desde o momento da administração do medicamento, tempo zero, extrapolado até o infinito, depuração (CL) e porcentagem de biodisponibilidade oral (%F) foram determinados. Os valores de AUC foram calculados usando a regra trapezoidal linear.

[00746] Na Tabela 21 abaixo, o Composto I mostra uma exposição oral de rato (AUC) vantajosa e biodisponibilidade oral.

**Tabela 21**

<b>Composto</b>	<b>CL iv de rato (mL/min/kg)</b>	<b>AUC da PO de rato (µg-hr/mL)</b>	<b>AUC da PO de rato/dose (µg- hr/mL/mg/kg)</b>	<b>%F de rato</b>
Composto I	1,6±0,4	23,5 ± 1,7	9,4 ± 0,7	84%

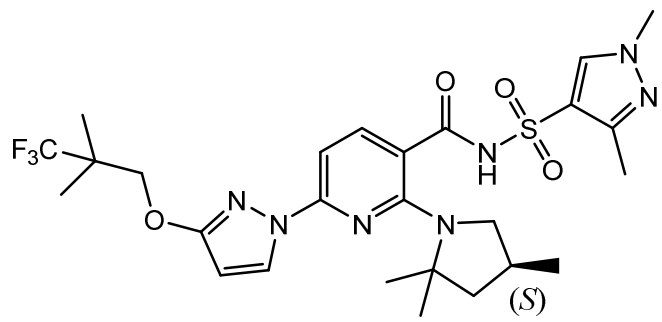
**Outras Modalidades**

[00747] A discussão anterior divulga e descreve modalidades meramente exemplificativas desta divulgação. Aquele versado na técnica reconhecerá facilmente a partir dessa discussão e das figuras e reivindicações anexos que podem ser feitas várias modificações e variações sem se afastar do espírito e do escopo da divulgação como definido nas reivindicações seguintes.

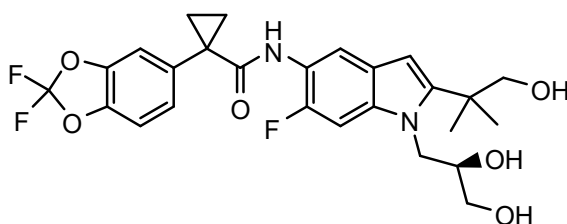
## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 15 mg a 250 mg do Composto I:

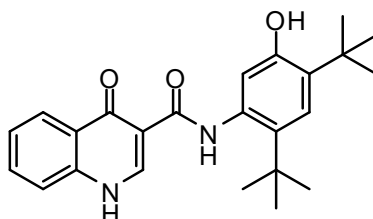


(b) uma primeira dispersão sólida compreendendo 10 mg a 150 mg do Composto II:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) uma segunda dispersão sólida compreendendo 25 mg a 200 mg do Composto III:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende de 25 mg a 75 mg ou de 80 mg a 120 mg do Composto I.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende de 80 mg a

120 mg, de 85 mg a 115 mg, de 90 mg a 110 mg ou de 95 mg a 105 mg do Composto I.

4. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende 25 mg, 50 mg, ou 100 mg do Composto 1.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende de 75 mg a 125 mg do Composto I.

6. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a primeira dispersão sólida compreende de 25 mg a 75 mg do Composto II.

7. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II.

8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a segunda dispersão sólida compreende de 25 mg a 50 mg, de 25 mg a 75 mg, de 50 mg a 100 mg, de 75 mg a 125 mg ou de 125 mg a 175 mg do Composto III.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 50 mg a 125 mg do Composto I; e em que a primeira dispersão sólida compreende de 25 mg a 75 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 50 mg a 175 mg do Composto III; ou

(b) 70 mg a 240 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende de 30 mg a 120 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 50 mg a 170 mg do Composto III; ou

(c) 30 mg a 120 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende de 15 mg a 60 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 20 mg a 90 mg do Composto III; ou

(d) 30 mg a 120 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende de 15 mg a 60 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 50 mg a 170 mg do Composto III; ou

(e) 15 mg a 55 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende de 10 mg a 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 20 mg a 90 mg do Composto III.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 75 mg a 125 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Composto III; ou

(b) 100 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Com-

posto III; ou

(c) 200 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 100 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Com-

posto III; ou

(d) 100 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Com-

posto III; ou

(e) 50 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 25 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Com-

posto III; ou

(f) 100 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 100 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Com-

posto III; ou

(g) 50 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Com-

posto III; ou

(h) 50 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Com-

posto III; ou

(i) 25 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 25 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Com-

posto III; ou

(j) 25 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 50 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 150 mg do Com-

posto III; ou

(k) 12,5 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende 25 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende 75 mg do Com-

posto III;

(l) 30 mg a 70 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende de 15 mg a 40 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 20 mg a 55 mg

do Composto III; ou

(m) 70 mg a 130 mg do Composto I; e em que

a primeira dispersão sólida compreende de 30 mg a 70 mg do Composto II; e

a segunda dispersão sólida compreende de 50 mg a 100 mg do Composto III.

12. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que a segunda dispersão sólida compreende ainda lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

13. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, escolhidos entre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes, lubrificantes e deslizantes.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que:

os referidos agentes de preenchimento são escolhidos entre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose mono-hidratada, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar;

os referidos desintegrantes são escolhidos entre croscarmelose sódica, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina;

os referidos lubrificantes são escolhidos entre estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco; e

os referidos deslizantes são escolhidos a partir de dióxido de silício coloidal.

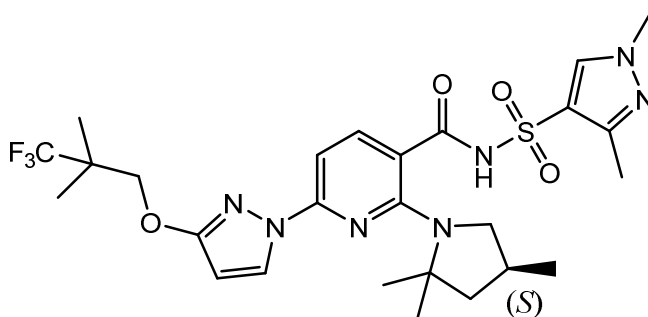
15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda celulose microcristalina; croscarmelose sódica; e opcionalmente estearato de magnésio.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende de 50 mg a 250 mg de celulose microcristalina; de 10 mg a 45 mg de croscarmelose sódica; e opcionalmente de 1 mg a 10 mg de estearato de magnésio.

17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende 25 mg a 250 mg do Composto I em (a): a referida primeira dispersão sólida compreende de 20 mg a 150 mg do Composto II em (b): e a referida segunda dispersão sólida compreende de 25 mg a 200 mg do Composto III.

18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

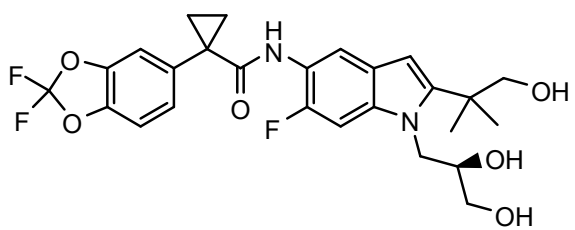
(a) 10% em peso a 30% em peso do Composto I:



em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 8% em peso a 30% em peso de uma primeira dispersão sólida em relação ao peso total da composição farmacêutica,

em que a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:

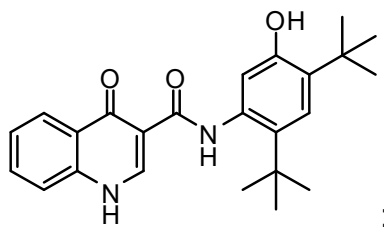


e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) 10% em peso a 45% em peso de uma segunda dispersão sólida em relação ao peso total da composição farmacêutica;

em que a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 90% em peso do Composto III em relação ao peso total da se-

gunda dispersão sólida:

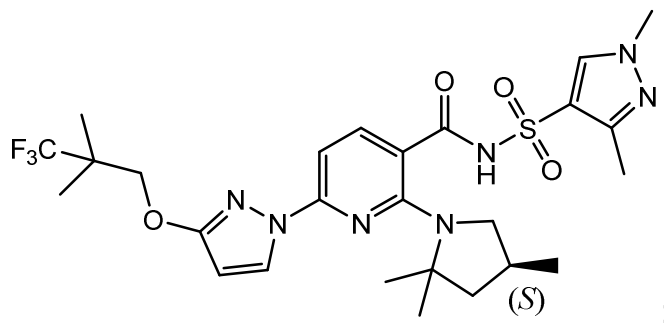


e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

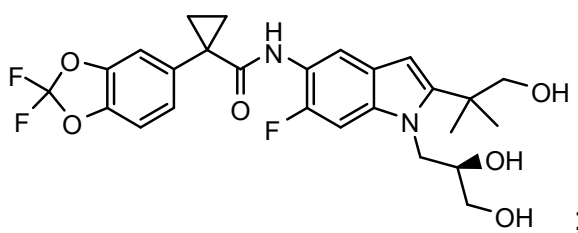
19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende 10% em peso a 30% em peso do Composto I em (a): 8% em peso a 30% em peso da referida primeira dispersão sólida em (b): e 10% em peso a 30% em peso da referida segunda dispersão sólida em (c).

20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) Composto I:



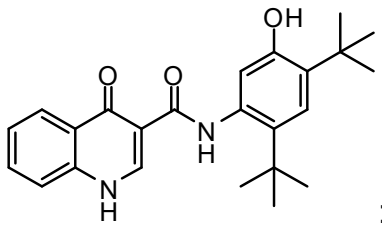
(b) uma primeira dispersão sólida compreendendo 70% em peso a 90% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso

total da primeira dispersão sólida; e

(c) uma segunda dispersão sólida compreendendo 70% em peso a 90% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



e 10% em peso a 30% em peso de um polímero em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, em que

a razão do peso do Composto I em (a): Composto II em (b): Composto III em (c) varia de 4:2:3-6.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, 18 ou 20, caracterizada pelo fato de que pelo menos uma dentre a segunda ou terceira dispersão sólida é uma dispersão seca por pulverização.

22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, 18 ou 20, caracterizada pelo fato de que a primeira e a segunda dispersões sólidas são dispersões secas por pulverização.

23. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, 18 ou 20, caracterizada pelo fato de que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose; e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, 18 ou 20, caracterizada pelo fato de que o referido polímero na primeira dispersão sólida é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC E15); e o referido polímero na segunda dispersão sólida é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose H.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindica-

ção 18 ou 20, caracterizada pelo fato de que:

a primeira dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida, e o polímero é hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 15% em peso a 30% em peso em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

a segunda dispersão sólida compreende 70% em peso a 85% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida, lauril sulfato de sódio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em uma quantidade de 14,5% em peso a 29,5% em peso em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

26. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 25, caracterizada pelo fato de que a primeira dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

27. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 25, caracterizada pelo fato de que a primeira dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida.

28. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 27, caracterizada pelo fato de que a segunda dispersão sólida compreende 75% em peso a 85% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

29. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 28, caracterizada pelo fato de que a segunda dispersão sólida compreende 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; lauril sulfato de só-

dio a 0,5% em relação ao peso total da segunda dispersão sólida e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida.

30. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 29, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, escolhidos entre um ou mais agentes de preenchimento, desintegrantes e lubrificantes.

31. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que:

os referidos agentes de preenchimento são escolhidos entre celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose, fosfato dicálcico, manitol, copovidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, amido, Maltodextrina, ágar e goma guar;

os referidos desintegrantes são escolhidos entre croscarmelose sódica, amido glicolato de sódio, crospovidona, amido de milho ou pré-gelatinizado, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica e celulose microcristalina; e

os referidos lubrificantes são escolhidos entre estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico e talco.

32. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizada pelo fato de que o Composto I é substancialmente cristalino e em que os Compostos II e III são substancialmente amorfos, de maneira independente.

33. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica é um comprimido ou está na forma de grânulos.

34. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindica-

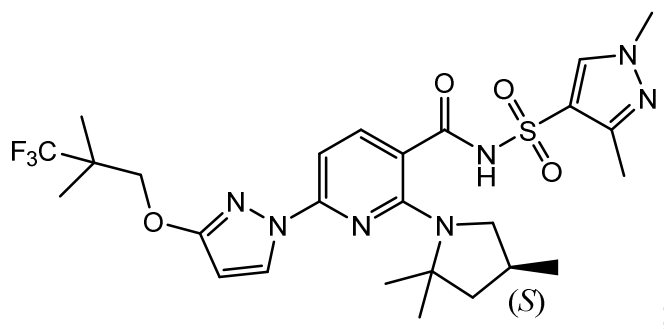
ção 18 ou 20, caracterizada pelo fato de que compreende ainda celulose microcristalina; croscarmelose sódica; e opcionalmente estearato de magnésio.

35. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18 ou 20, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende 15% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica; 1% em peso a 10% em peso de croscarmelose sódica; e opcionalmente 0,5% em peso a 3% em peso mg de estearato de magnésio.

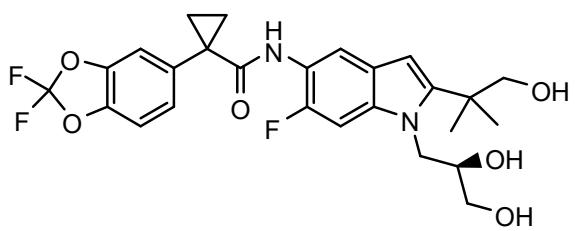
36. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que a razão em peso do Composto I em (a): Composto II em (b): Composto III em (c) é 4:2:3, 2:1:3, 2:2:3, 1:1:3, 1:2:3 ou 1:2:6.

37. Comprimido único, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) 25 mg a 125 mg do Composto I:

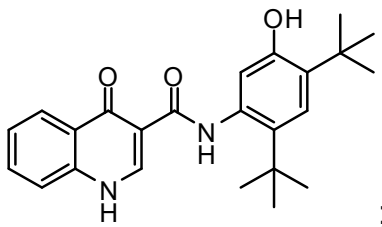


(b) 60 mg a 65 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) 90 mg a 95 mg ou 180 mg a 190 mg de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida

- (d) 85 mg a 275 mg de celulose microcristalina;
- (e) 10 mg a 35 mg de croscarmelose sódica; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

38. Comprimido único, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que compreende:

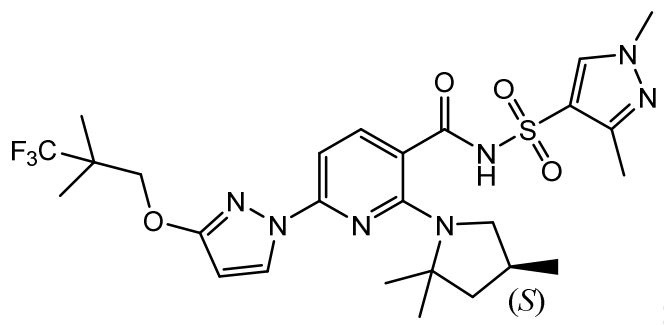
- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose sódica;
- (e) 195 mg a 205 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

39. Comprimido único, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que compreende:

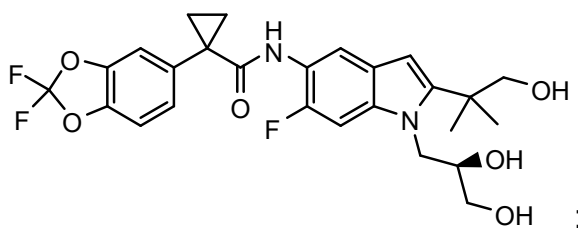
- (a) 90 mg a 110 mg do Composto I;
- (b) 60 mg a 65 mg da referida primeira dispersão sólida;
- (c) 90 mg a 95 mg da referida segunda dispersão sólida;
- (d) 25 mg a 35 mg da referida croscarmelose sódica;
- (e) 195 mg a 200 mg da referida celulose microcristalina; e
- (f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

40. Comprimido único, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) 10 mg a 110 mg do Composto I:

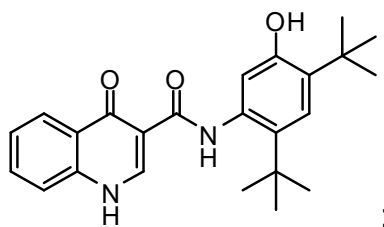


(b) 25 mg a 70 mg de uma primeira dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto II em relação ao peso total da primeira dispersão sólida:



e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da primeira dispersão sólida; e

(c) 85 mg a 195 mg de uma segunda dispersão sólida compreendendo 80% em peso do Composto III em relação ao peso total da segunda dispersão sólida:



0,5% em peso de lauril sulfato de sódio em relação ao peso total da segunda dispersão sólida; e 19,5% em peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao peso total da segunda dispersão sólida

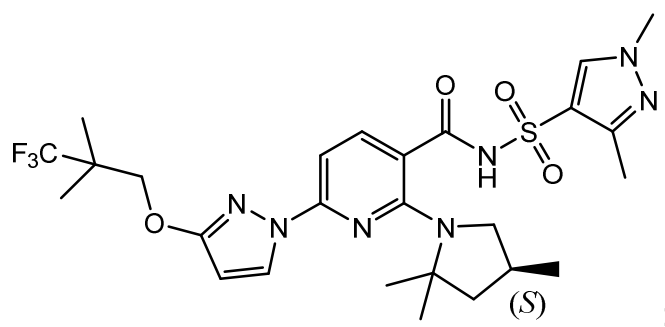
(d) 10 mg a 45 mg de croscarmelose sódica; e

(e) 95 mg a 280 mg de celulose microcristalina; e

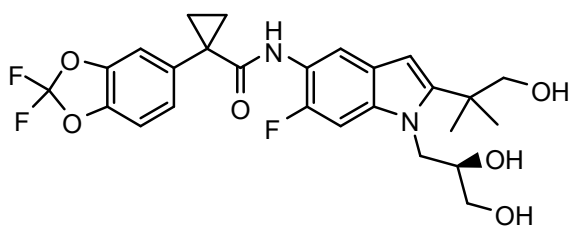
(f) 2 mg a 7 mg de estearato de magnésio.

41. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

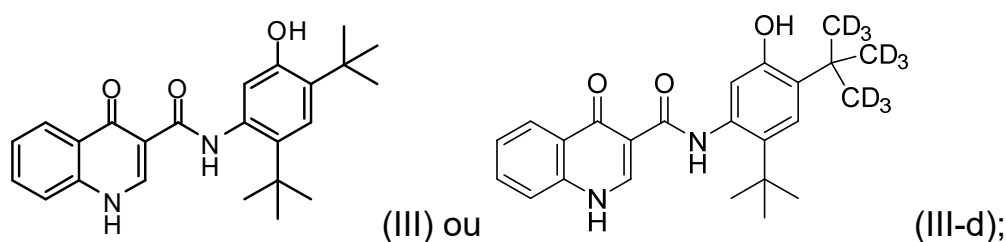
(a) 12% em peso a 30% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(b) 5% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(c) 10% em peso a 25% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(d) 20% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 8% em peso de croscarmelose sódica em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 2% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

42. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 18% a 23% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 8% em peso a 12% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 13% em peso a 18% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 35% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose sódica em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

43. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 15% a 25% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 5% em peso a 10% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 7% em peso a 15% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 30% em peso a 50% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose sódica em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

44. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 20% a 25% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 7% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 15% em peso a 20% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 15% em peso a 25% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose sódica em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

45. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 20% a 25% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 7% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 15% em peso a 20% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 25% em peso a 35% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose sódica em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

46. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 22% a 28% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 10% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 15% em peso a 25% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(d) 15% em peso a 25% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 7% em peso de croscarmelose sódica em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

47. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 15% a 20% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(b) 7% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(c) 10% em peso a 15% em peso do Composto III ou Composto III-d em relação ao peso total da composição farmacêutica;

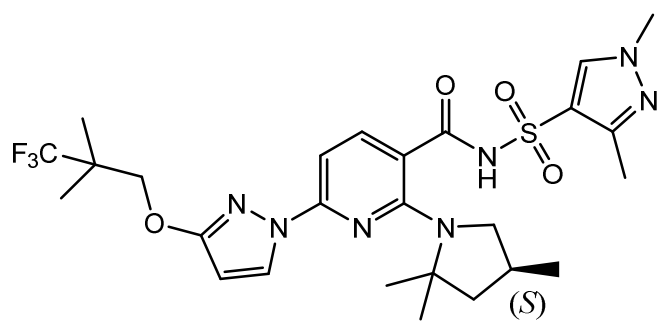
(d) 45% em peso a 55% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 3% em peso - 5% em peso de croscarmelose sódica em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

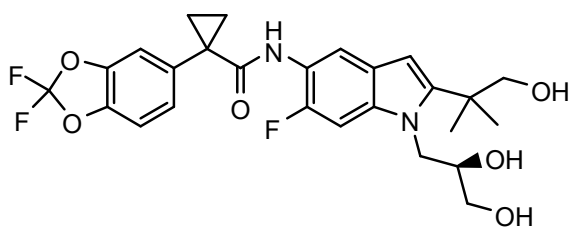
(f) 0,5% em peso a 1,5% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

48. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

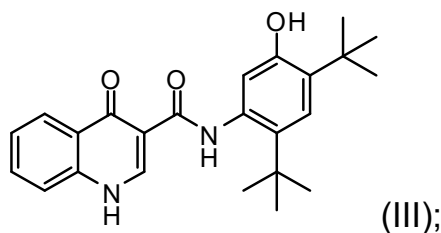
(a) 12% em peso a 30% em peso do Composto I em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(b) 5% em peso a 15% em peso do Composto II em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(c) 15% em peso a 35% em peso do Composto III em relação ao peso total da composição farmacêutica:



(d) 15% em peso a 45% em peso de celulose microcristalina em relação ao peso total da composição farmacêutica;

(e) 1% em peso - 10% em peso de croscarmelose sódica em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

(f) 0,5% em peso a 3% em peso de estearato de magnésio em relação ao peso total da composição farmacêutica.

49. Composição farmacêutica, de qualquer uma das reivindicações 41 a 48, caracterizada pelo fato de que é um comprimido.

50. Composição farmacêutica ou comprimido único, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, caracterizados pelo fato de que o Composto I é a Forma Cristalina A.

51. Composição farmacêutica ou comprimido único, de

acordo com a reivindicação 50, caracterizados pelo fato de que a Forma A Cristalina do Composto I está na forma substancialmente pura.

52. Composição farmacêutica ou comprimido único, de acordo com a reivindicação 50, caracterizados pelo fato de que a Forma Cristalina A do Composto I é definida por um difratograma de raios X pelo método do pó com um sinal de pelo menos três valores de dois theta escolhidos entre  $6,6 \pm 0,2$ ,  $7,6 \pm 0,2$ ,  $9,6 \pm 0,2$ ,  $12,4 \pm 0,2$ ,  $13,1 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$  e  $18,6 \pm 0,2$ .

53. Método para tratamento de fibrose cística em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende a administração oral, ao paciente, de um ou mais dentre o comprimido único ou a composição farmacêutica, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 52.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que um ou mais dentre os comprimidos únicos ou as composições farmacêuticas são administrados uma vez ao dia ou duas vezes ao dia.

55. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que dois comprimidos são administrados uma vez ao dia.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 55, caracterizado pelo fato de que o referido paciente que apresenta fibrose cística é escolhido dentre pacientes com genótipos F508del/com função mínima, pacientes com genótipos F508del/F508del, pacientes com genótipos F508del/tipo gating e pacientes com genótipos F508del/com função residual.

57. Método para preparar um comprimido único, como definido em qualquer uma das reivindicações 37 a 40, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) misturar o Composto I e a primeira e a segunda disper-

sões sólidas para formar uma primeira mistura; e

(b) comprimir uma mistura do comprimido compreendendo a primeira mistura em um comprimido.

58. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a mistura de comprimidos compreende ainda um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, e o método compreende ainda misturar a primeira mistura com os referidos um ou mais excipientes para formar a mistura de comprimidos.

59. Método, de acordo com a reivindicação 57 ou 58, caracterizado pelo fato de que compreende ainda o revestimento do comprimido.

60. Método para preparar um comprimido único, como definido na reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) misturar o Composto I e a primeira e a segunda dispersões sólidas para formar uma primeira mistura;

(b) misturar a primeira mistura com a referida celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio para formar uma mistura de comprimidos; e (c) comprimir a mistura de comprimidos em um comprimido.

61. Método, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que compreende ainda o revestimento do comprimido.

FIG. 1

<b>Nome do cDNA de Mutação</b>	<b>Nome da Proteína de Mutação</b>	<b>Nome do Legado de Mutação</b>
c1A>G		M1V
c.54-5940_273+10250de121kb	pSer18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gin39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A460
c.165-1G>A	Sem nome de proteína	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67leu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88llefsX22	394delTT
c.273+1G>A	Sem nome de proteína	405+1G->A
c.274-1G>A	Sem nome de proteína	406-1G->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.llel05SerfsX2	444delA
c.325_327delTATinsG	p.Tyr109GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.llel48LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.lle148Thr	I148T
c.489+1G>T	Sem nome de proteína	621+1G->T
c.531delT	p.llel77MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R

<b>Nome do cDNA de Mutação</b>	<b>Nome da Proteína de Mutação</b>	<b>Nome do Legado de Mutação</b>
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	Sem nome de proteína	711+1G->T
c.579+3A>G	Sem nome de proteína	711+3A->G
c.579+5G>A	Sem nome de proteína	711+5G->A
c.580-1G>T	Sem nome de proteína	712-1G->T
C.59SOT	p.His199Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu20GTrp	L206W
C.6580T	p.Gln220X	Q220X
c.580T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGG AGAATGATGATGAA GTAC	p.Gly241Glu fsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316Leu fsX1 2	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ele	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342His fsX2 8	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A; 10799C>A]	p.[Gln359Lys;Thr 360Lys]	Q359K/T360K
c.1081delT	p.Trp361Gly fsX8	1213delT
c.1116+1G>A	Sem nome de proteína	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378Ala fsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn386Ile fsX3	1288insTA
c.1202G>A c.1203G>A	ou p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	Sem nome de proteína	1341+1G->A
c.1210-12[5]	Sem nome de proteína	5T

<b>Nome do cDNA de Mutação</b>	<b>Nome da Proteína de Mutação</b>	<b>Nome do Legado de Mutação</b>
c.1210-12(7]	Sem nome de proteína	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGAT	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	Sem nome de proteína	1525-1G->A
c.1397C>A c.1397C>G	ou p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlufsX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	Sem nome de proteína	1717-8G->A
c.1585-1G>A	Sem nome de proteína	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C c.1G47T>G	ou p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T

<b>Nome do cDNA de Mutação</b>	<b>Nome da Proteína de Mutação</b>	<b>Nome do Legado de Mutação</b>
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	Sem nome de proteína	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	Sem nome de proteína	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	Sem nome de proteína	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	Sem nome de proteína	1898+1G->A
c.1766+1G>C	Sem nome de proteína	1898+1G->C
c.1766+3A>G	Sem nome de proteína	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9ins	p.Ser641ArgfsX5	2055del9->A
c.1973_1985dell3insAGAAA	p.Arg658 LysfsX4	2105-2117dell3insAGAAA
c.1986_1989delAAC T	p.Thr663ArgfsX8	2118del4
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G+
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G#
c.2052_2053insA	p.Gln685ThrfsX4	2184insA
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.21250T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Val739TyrfsX16	2347delG
c.2260G>A	p.Val754Met	V754M

<b>Nome do cDNA de Mutação</b>	<b>Nome da Proteína de Mutação</b>	<b>Nome do Legado de Mutação</b>
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809llefX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463deIGT	p.Ser821ArgfsX4	Sem nome de legado
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	Sem nome de proteína	2622+1G->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A c.2538G>A	ou p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.ArgSSIX	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3insA	Sem nome de proteína	2789+2insA
c.2657+5G>A	Sem nome de proteína	2789+5G->A
c.2658-1G>C	Sem nome de proteína	2790-1G->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GlufsX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	Sem nome de proteína	3120G->A
c.2988+1G>A	Sem nome de proteína	3120+1G->A
c.2989-977_3367+248del	Sem nome de proteína	3121-977_3499+248del2515
c.2989-1G>A	Sem nome de proteína	3121-1G->A
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F

Nome do cDNA de Mutação	Nome da Proteína de Mutação	Nome do Legado de Mutação
c.3002_3003delTG	p.Vall001AspfsX45	3132delTG
c.3080T>C	p.llel027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	Sem nome de proteína	3272-26A->G
c.3154T>G	p.Phel052Val	F1052V
c.3160C>G	p.Hisl054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.Glyl061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leul065Pro	L1065P
c.3196C>T	p.Argl066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.Arg!066His	R1066H
c.3205G>A	p.Glyl069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.Argl070Trp	R1070W
c.3209G>A	p.Argl070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.Phel074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leul077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.Trpl089X	W1089X
c.3276C>A c.3276C>G	ou p.Tyrl092X	Y1092X
c.3302T>A	p.Metl101Lys	M1101K
c.3310G>T	p.Glull04X	E1104X
c.3454G>C	p.Aspl152His	D1152H
c.3472C>T	p.Argll58X	R1158X
c.3484C>T	p.Argll62X	R1162X
c.3485G>T	p.Argll62Leu	R1162L
c.3528delC	p.Lysl177SerfsX15	3659delC
c.3535_3536insTCA A	p.Thrl179llefsX17	3667ins4
c.3587C>G	p.Serll96X	S1196X
c.3605delA	p.Aspl202AlafsX9	3737delA
c.3611G>A c.3612G>A	ou p.Trpl204X	W1204X
c.3659delC	p.Thrl220LysfsX8	3791delC
c.3691delT	p.Serl231ProfX4	3821delT

Nome do cDNA de Mutação	Nome da Proteína de Mutação	Nome do Legado de Mutação
c.3700A>G	p.Ile1234Val	I1234V
c.3705T>G	p.Ser1235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	Sem nome de proteína	3849+10kbC->T
c.371S-1G>A	Sem nome de proteína	3850-1G->A
c.3731G>A	p.Gly1244Glu	G1244E
c.3744delA	p. Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P
c.37640A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX7	3905insT
c.3808G>A	p.Asp1270Asn	D1270N
c.3346G>A	p.Trp1282X	W1282X
c.3873+1G>A	Sem nome de proteína	4005+1G->A
c.3883delA	p.Ile1295PhefsX3	4015delA
c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	4016insT
c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Gln1313X	Q1313X
c.3964-78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Gly1349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGT TinsAA	Sem nome de proteína	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cys1400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+1G>T	Sem nome de proteína	4374+1G->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX14	4428insGA

FIG. 2A

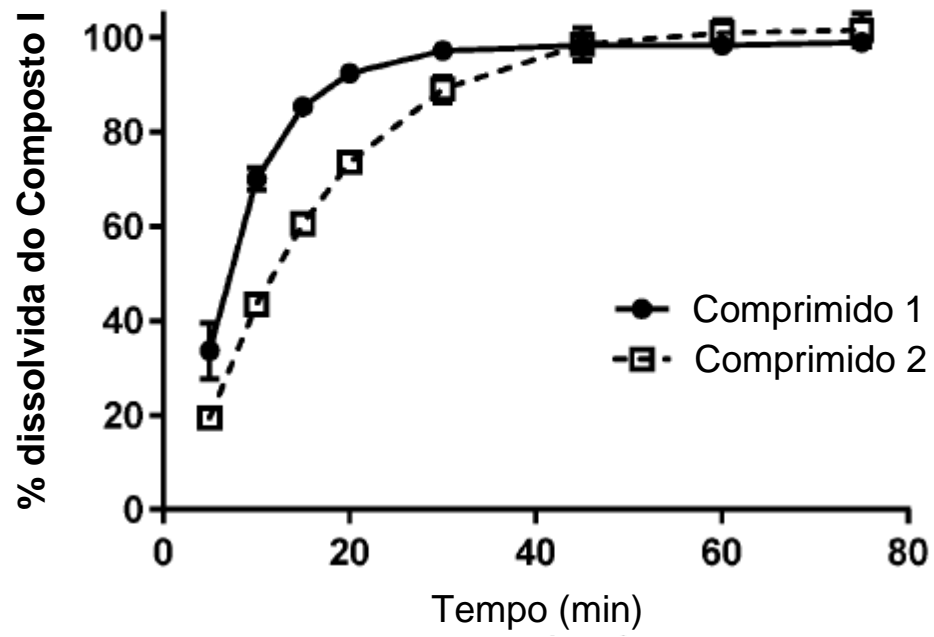


FIG. 2B

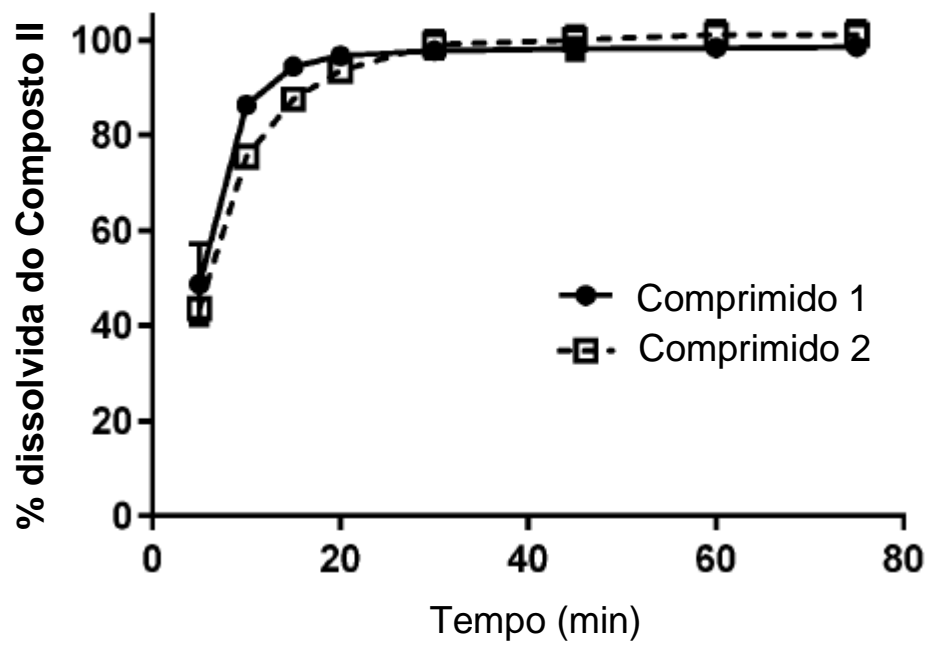


FIG. 2C

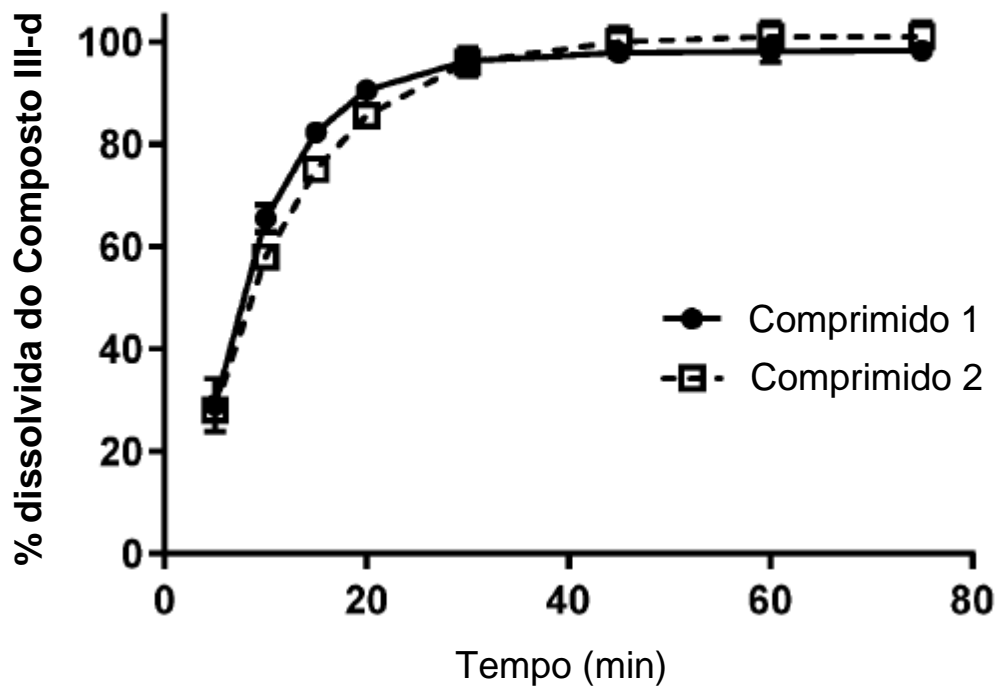


FIG. 3A

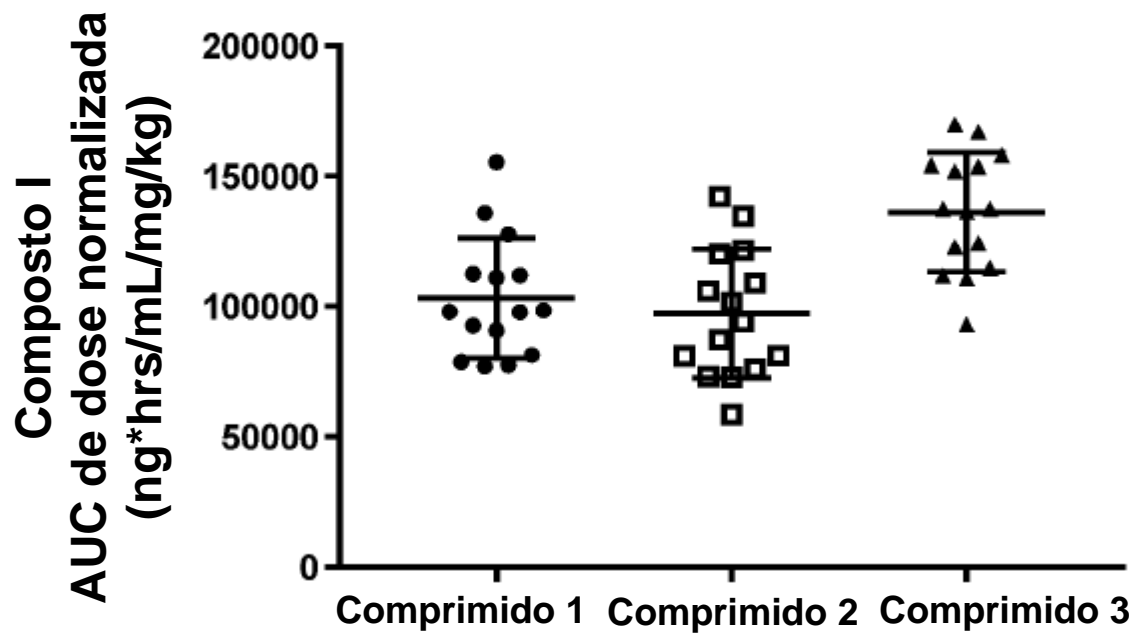


FIG. 3B

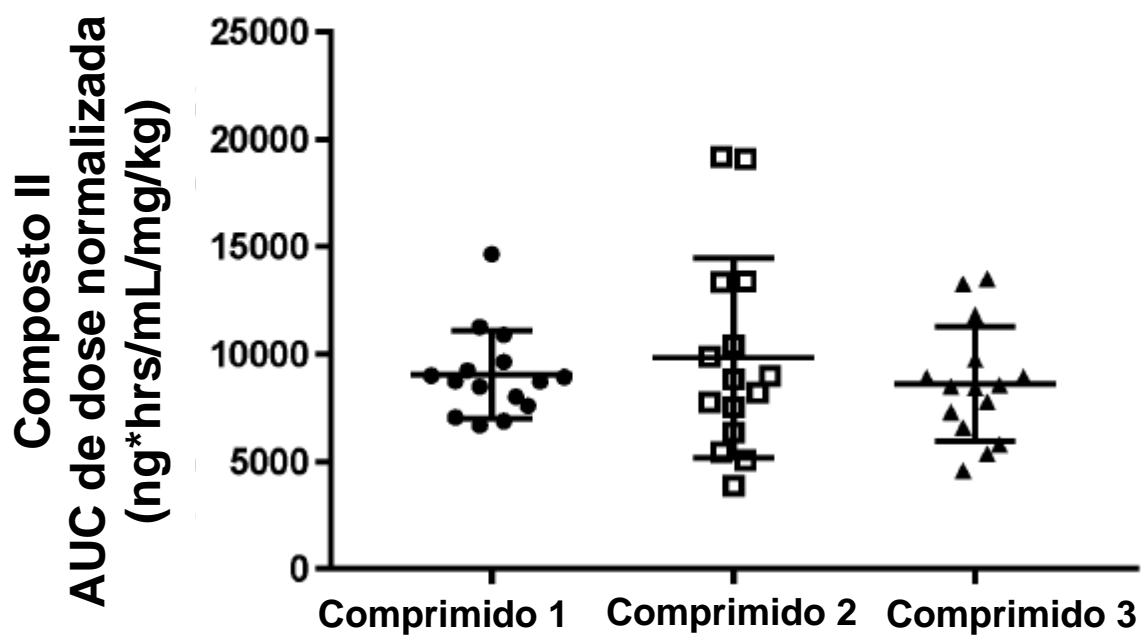
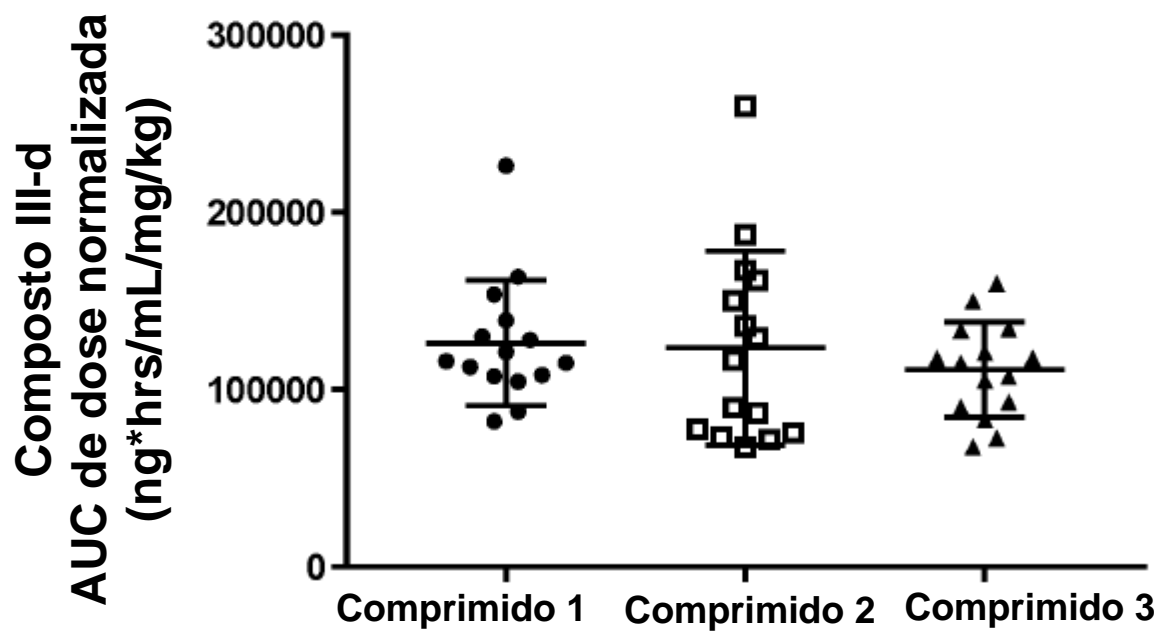
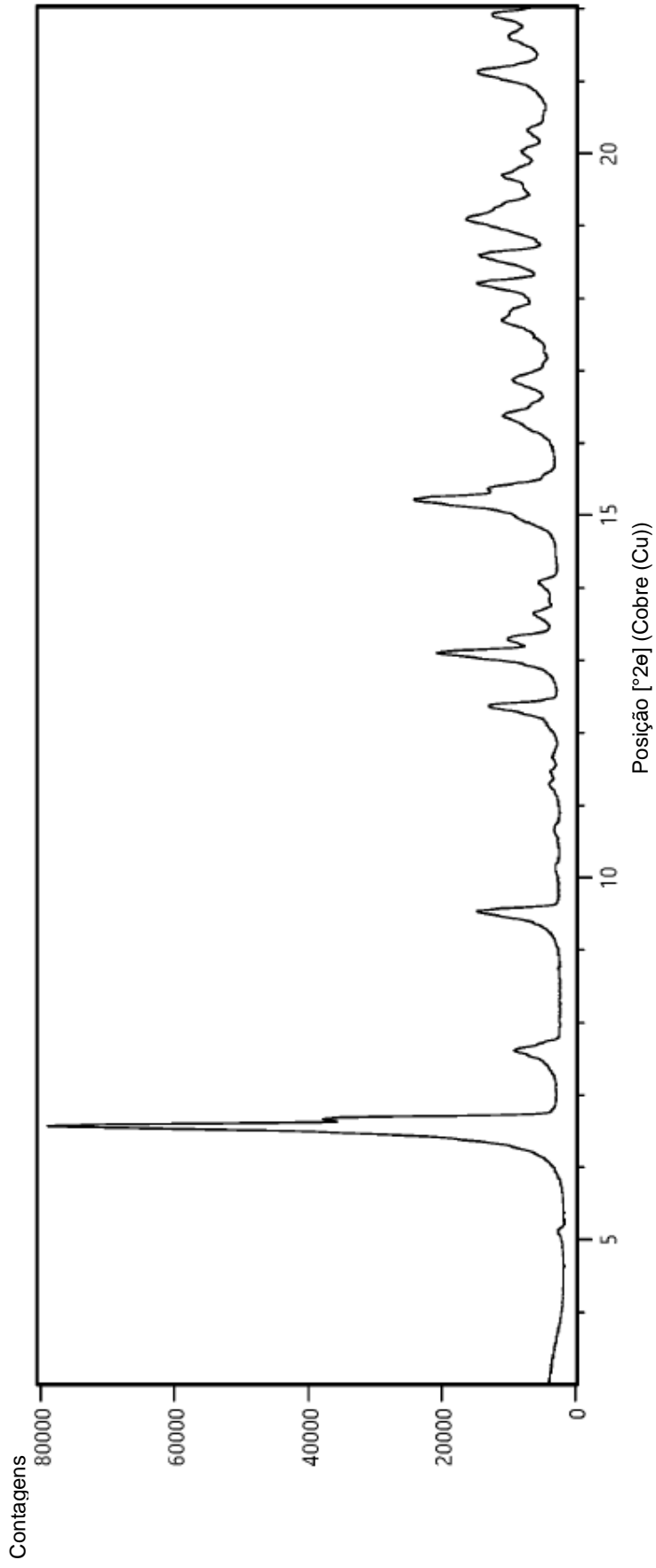
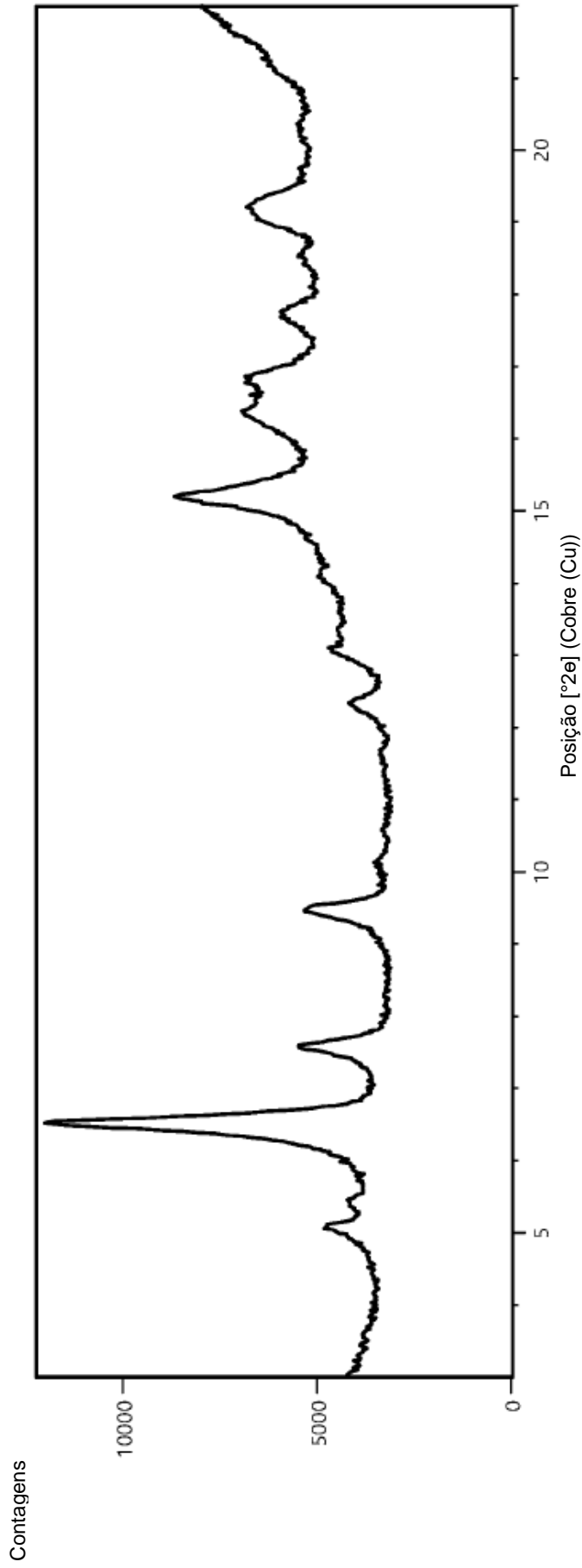


FIG. 3C





**FIG. 4A**



**FIG. 4B**

FIG. 5A

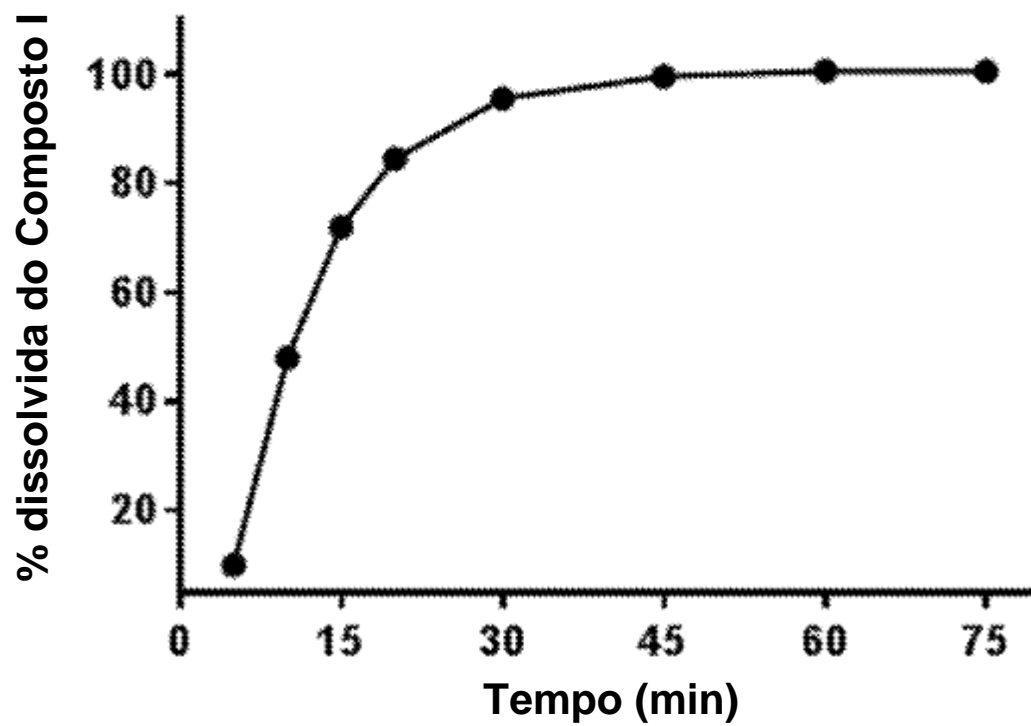


FIG. 5B

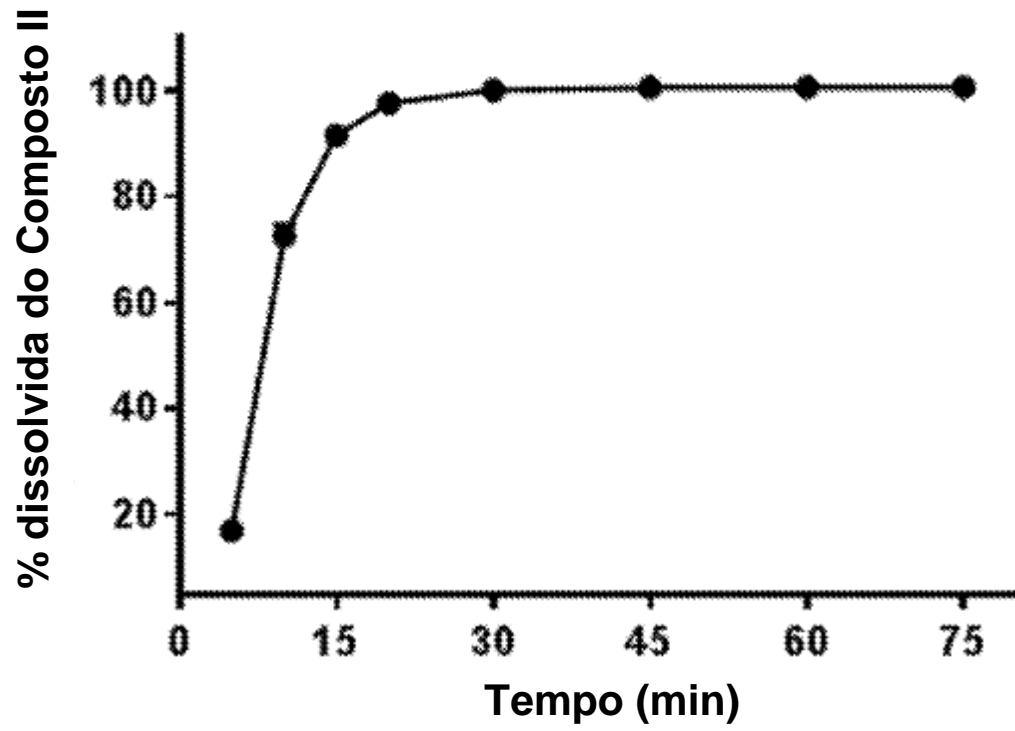


FIG. 5C

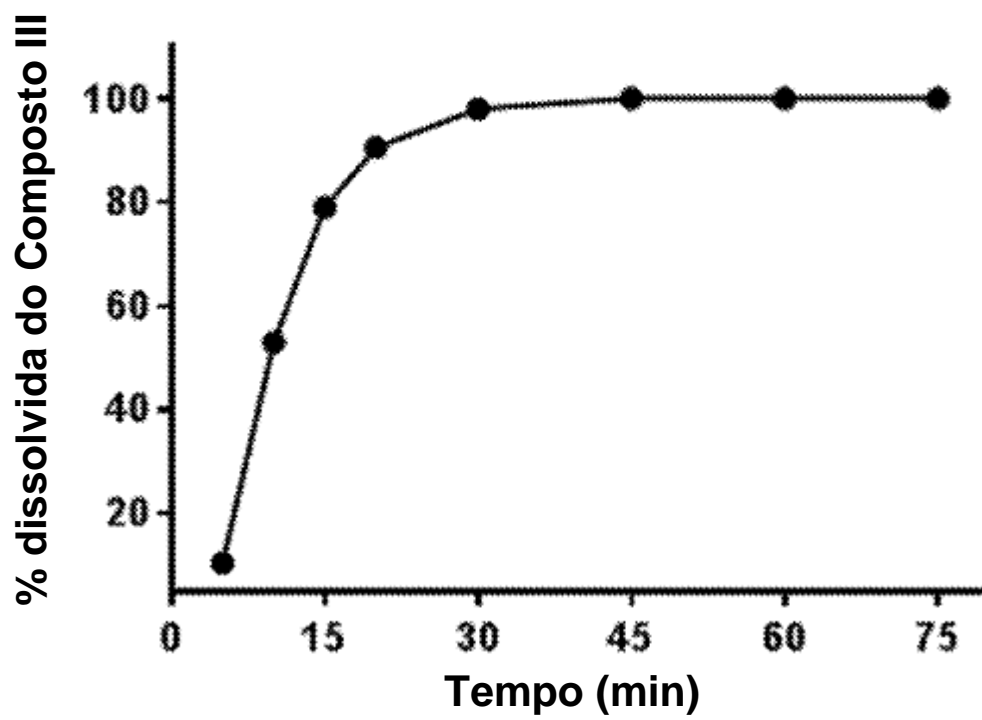


FIG. 6A

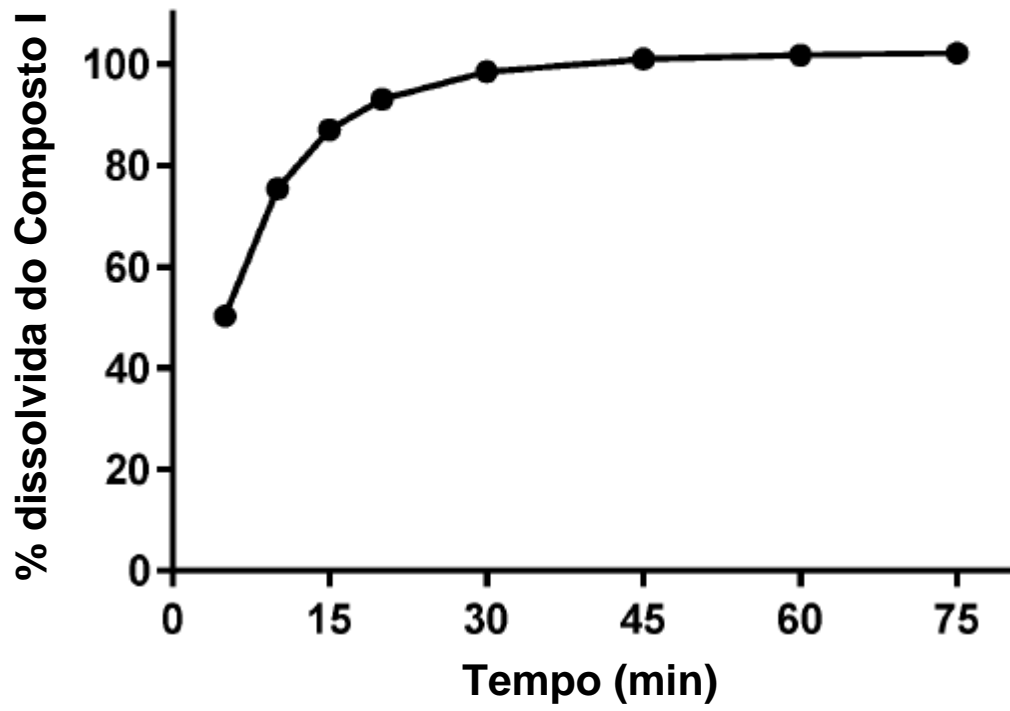


FIG. 6B

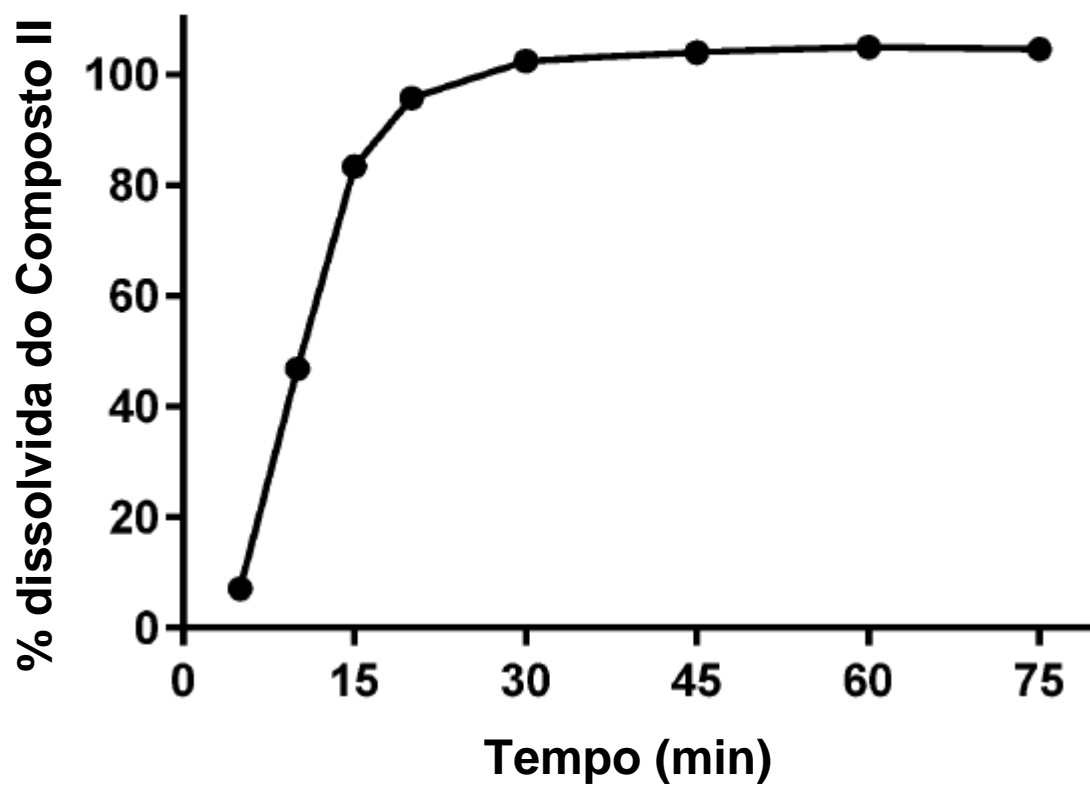
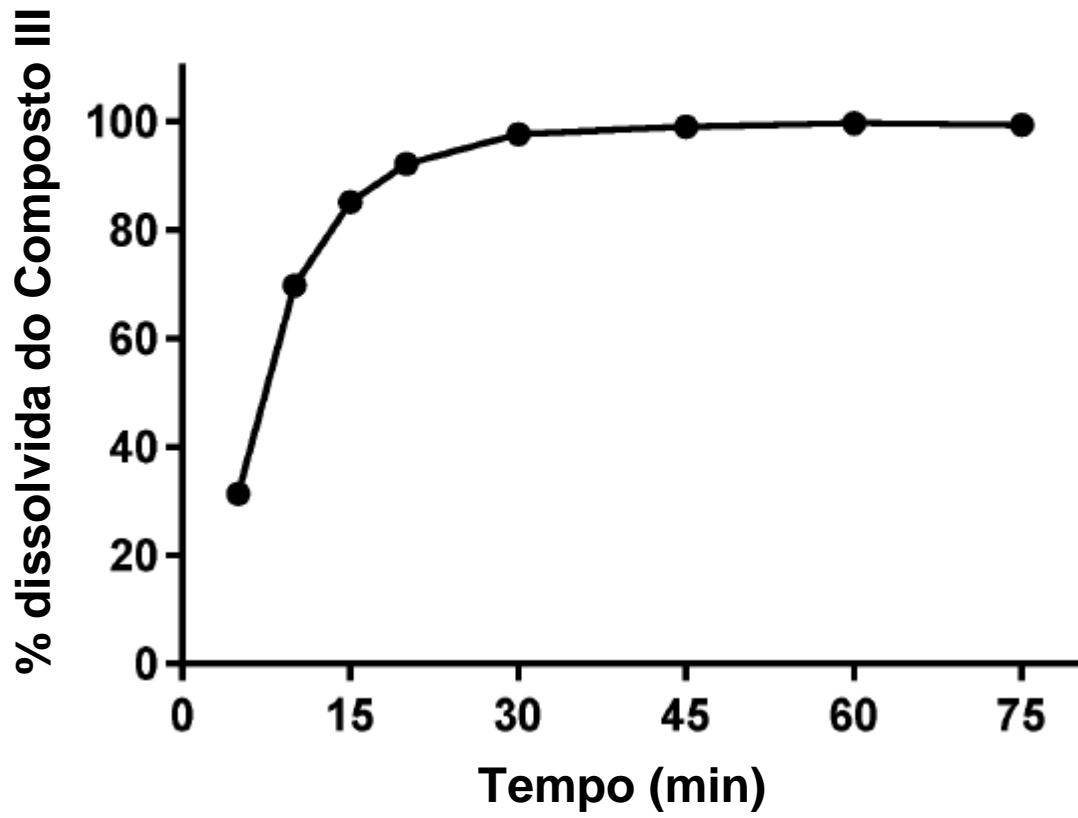


FIG. 6C



## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TRATAMENTO DE FIBROSE CÍSTICA"**.

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo o Composto (I). A presente invenção também se refere a métodos de tratamento de fibrose cística compreendendo a administração de uma ou mais dessas composições farmacêuticas a um paciente.