

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - a. Compuesto I;
 - b. Compuesto II;
 - 5 c. Compuesto III;
 - d. uno o más rellenos;
 - e. un desintegrante;
 - f. un edulcorante;
 - g. un deslizante; y
 - 10 h. un lubricante.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Compuesto I es el Compuesto I cristalino forma A.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el Compuesto II es el Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo.
4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el Compuesto III es el Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo.
- 20 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el Compuesto II y el Compuesto III están en una sola dispersión sólida sin polímero.
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el
- 25 Compuesto II y el Compuesto III están en dispersiones sólidas separadas, cada una que contiene un polímero.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la dispersión sólida que comprende el Compuesto II comprende además HPMC.
- 30 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde la dispersión sólida que comprende el Compuesto III comprende además HPMCAS.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la dispersión sólida que comprende el Compuesto II comprende aproximadamente 80 % en peso de Compuesto II sustancialmente amorfo o amorfo por peso de la dispersión y aproximadamente 20 % en peso de HPMC por peso de la dispersión.

5

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 9, en donde la dispersión sólida que comprende el Compuesto III contiene aproximadamente 80 % en peso de Compuesto III sustancialmente amorfo o amorfo por peso de la dispersión, aproximadamente 19.5 % en peso de HPMCAS por peso de la dispersión, y aproximadamente 0.5 % en peso de SLS por peso de la dispersión.

10

11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el uno o más rellenos comprenden manitol.

15

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el manitol está presente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 14 por ciento en peso de la composición.

13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el uno o más rellenos comprenden lactosa.

20

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente 35 a aproximadamente 40 por ciento en peso de la composición.

25

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el relleno es un relleno binario compuesto de manitol y lactosa.

16. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el desintegrante es croscarmelosa de sodio.

30

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la croscarmelosa de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 6 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 5 18. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el edulcorante es sucralosa.
19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la sucralosa está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de la
- 10 composición farmacéutica.
20. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
- 15 21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el estearato de magnesio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 por ciento en peso de la composición.
22. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el
- 20 deslizante es dióxido de silicio coloidal.
23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el dióxido de silicio coloidal está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 por
- 25 ciento en peso de la composición.
24. Una composición farmacéutica que comprende:
- aproximadamente 14 a aproximadamente 17 % en peso de Compuesto I cristalino forma A por peso de la composición,
 - aproximadamente 8 a aproximadamente 11 % en peso de una dispersión sólida por peso de la
- 30 composición, en donde la dispersión sólida comprende 80 % de Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo y 20 % de HPMC,

- aproximadamente 14 a aproximadamente 16 % en peso por peso de una dispersión sólida por peso de la composición, en donde la dispersión sólida comprende 80 % de Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo y 19.5 % de HPMCAS y 0.5 % de SLS,

- aproximadamente 48 a aproximadamente 52 % en peso de celulosa microcristalina por peso de la composición,

- aproximadamente 3 a aproximadamente 5 % en peso de sucralosa por peso de la composición,

- aproximadamente 4 a aproximadamente 6 % en peso de croscarmelosa de sodio por peso de la composición, y

- aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 % en peso de dióxido de silicio coloidal por peso de la composición.

25. Una composición farmacéutica que comprende:

- aproximadamente 6 a aproximadamente 9 % en peso de Compuesto I cristalino forma A por peso de la composición,

- aproximadamente 4 a aproximadamente 6 % en peso de una dispersión sólida por peso de la composición, en donde la dispersión sólida comprende 80 % de Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo y 20 % de HPMC,

- aproximadamente 6 a aproximadamente 8 % en peso por peso de una dispersión sólida compuesta de 80 % de Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo y 19.5 % de HPMCAS y 0.5 % de SLS,

- aproximadamente 16 a aproximadamente 19 % en peso de manitol por peso de la composición,

- aproximadamente 52 a aproximadamente 55 % en peso de lactosa por peso de la composición,

- aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.0 % en peso de sucralosa por peso de la composición,

- aproximadamente 4 a aproximadamente 6 % en peso de croscarmelosa de sodio por peso de la composición,

- aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 % en peso de dióxido de silicio coloidal por peso de la composición, y

- aproximadamente 1 a aproximadamente 2 % en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.

26. Una composición farmacéutica que comprende:

- aproximadamente 14 a aproximadamente 17 % en peso de Compuesto I cristalino forma A por peso de la composición,

- aproximadamente 8 a aproximadamente 11 % en peso de una dispersión sólida por peso de la composición, en donde la dispersión sólida comprende 80 % de Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo y 20 % de HPMC,

- aproximadamente 14 a aproximadamente 16 % en peso de una dispersión sólida por peso de la composición, en donde la dispersión sólida comprende 80 % de Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo y 19.5 % de HPMCAS y 0.5 % de SLS,

- aproximadamente 11 a aproximadamente 14 % en peso de manitol por peso de la composición,

- aproximadamente 36 a aproximadamente 40 % en peso de lactosa por peso de la composición,

- aproximadamente 1.0 a aproximadamente 2.0 % en peso de sucralosa por peso de la composición,

- aproximadamente 4 a aproximadamente 6 % en peso de croscarmelosa de sodio por peso de la composición,

- aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 % en peso de dióxido de silicio coloidal por peso de la composición, y

- aproximadamente 1 a aproximadamente 2 % en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.

27. Una composición farmacéutica que comprende:

- aproximadamente 14 a aproximadamente 17 % en peso de Compuesto I cristalino forma A por peso de la composición,

- aproximadamente 8 a aproximadamente 11 % en peso de una dispersión sólida por peso de la composición, en donde la dispersión sólida comprende 80 % de Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo y 20 % de HPMC,

- aproximadamente 14 a aproximadamente 16 % en peso de una dispersión sólida por peso de la composición, en donde la dispersión sólida comprende 80 % de Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo y 19.5 % de HPMCAS y 0.5 % de SLS,

- aproximadamente 11 a aproximadamente 14 % en peso de manitol por peso de la

composición,

- aproximadamente 37 a aproximadamente 40 % en peso de lactosa por peso de la composición,

- aproximadamente 1.0 a aproximadamente 2.0 % en peso de sucralosa por peso de la composición,

5 - aproximadamente 4 a aproximadamente 6 % en peso de croscarmelosa de sodio por peso de la composición,

- aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 % en peso de dióxido de silicio coloidal por peso de la composición, y

10 - aproximadamente 1 a aproximadamente 2 % en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.

28. Una composición farmacéutica que comprende:

- aproximadamente 14 a aproximadamente 17 % en peso de Compuesto I cristalino forma A por peso de la composición,

15 - aproximadamente 8 a aproximadamente 11 % en peso de una dispersión sólida compuesta de 80 % de Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo y 20 % de HPMC,

- aproximadamente 14 a aproximadamente 16 % en peso por peso de una dispersión sólida por peso de la composición, en donde la dispersión sólida comprende 80 % de Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo y 19.5 % de HPMCAS y 0.5 % de SLS,

20 - aproximadamente 11 a aproximadamente 14 % en peso de manitol por peso de la composición,

- aproximadamente 36 a aproximadamente 40 % en peso de lactosa por peso de la composición,

- aproximadamente 1.0 a aproximadamente 2.0 % en peso de sucralosa por peso de la composición,

25 - aproximadamente 4 a aproximadamente 8 % en peso de croscarmelosa de sodio por peso de la composición,

- aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 % en peso de dióxido de silicio coloidal por peso de la composición, y

30 - aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 % en peso de estearato de magnesio por peso de la composición.

29. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabledas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg del Compuesto I cristalino forma A.

5

30. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabledas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo.

10

31. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabledas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 75 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo.

15

32. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabledas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 100 mg del Compuesto I cristalino forma A, aproximadamente 50 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo, y aproximadamente 75 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo.

20

33. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabledas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 80 mg del Compuesto I cristalino forma A, aproximadamente 40 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo, y aproximadamente 60 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo.

25

30

34. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitables, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 20 mg del Compuesto I cristalino forma A, aproximadamente 10 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo, y aproximadamente 15 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo.
35. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde la forma de dosis unitaria comprende de aproximadamente 18 a aproximadamente 90 minitables.
36. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 90 minitables.
37. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 72 minitables.
38. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 18 minitables.
39. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en donde la composición tiene forma de un gránulo o una minitableta con una forma que es similar a un cilindro, similar a un óvalo, similar a un cono, similar a una esfera, similar a una elipse, similar a un polígono o sus combinaciones, en donde el gránulo o minitableta tiene como su dimensión o diámetro más largo una longitud de aproximadamente 2 mm.
40. Un método para tratar o disminuir la gravedad de la enfermedad mediada por CFTR en un paciente pediátrico que comprende administrar al paciente pediátrico una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 39.
41. El método de la reivindicación 40, en donde la enfermedad mediada por CFTR es fibrosis quística

42. El método de la reivindicación 40 o la reivindicación 41, en donde el paciente pesa aproximadamente 14 o más kilogramos.

43. El método de la reivindicación 40 o la reivindicación 41, en donde el paciente pesa menos de 14 kilogramos.

10

15

20

25

30