

REFERINȚE ÎNCRUCIȘATE LA CERERI DE BREVET ÎNRUDITE

Aceasta este o cerere de brevet care revendică o prioritate în conformitate cu 35 U.S.C. § 119(e) a cererii provizorii de brevet U.S. nr. 62/773.848 înregistrată în 30 Noiembrie, 2018.

STADIUL TEHNICII AL INVENȚIEI

Sistemul complement joacă un rol central în eliminarea complexelor imune și în răspunsurile imune la agenți infecțioși, antigene străine, celule infectate cu virus și celule tumorale. Activarea inadecvată sau excesivă a sistemului complement poate duce la consecințe dăunătoare și chiar potențial amenințătoare vieții din cauza inflamației severe și distrugerii țesuturilor care rezultă. Aceste consecințe se manifestă clinic în diverse tulburări inclusiv șoc septic; leziuni miocardice, precum și leziuni intestinale ischemie/reperfuzie; respingerea grefei; insuficiență a unui organ; nefrită; inflamație patologică; și boli autoimune.

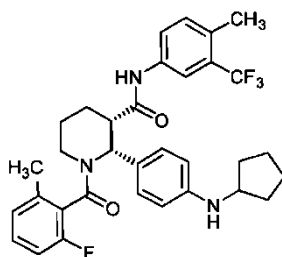
Sistemul complement este compus dintr-un grup de proteine care sunt prezente în mod normal în ser în stare inactivă. Activarea sistemului complement cuprinde în principal trei căi distincte, *adică*, calea clasică, alternativa și calea lectinei (V. M. Holers, In Clinical Immunology: Principles and Practice, ed. R. R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391): 1) Calea clasică este o cascadă dependentă de calciu/magneziu, care este activată, în mod normal, prin formarea de complecși antigen-anticorp. De asemenea, poate fi activată într-o manieră independentă de anticorpi prin legarea proteinei C reactive, complexată cu ligand, și de mulți agenți patogeni, inclusiv bacterii gram-negative. 2) Calea alternativă este o cascadă dependentă de magneziu, care este activată prin depunerea și activarea C3 pe anumite suprafețe sensibile (*de ex.*, polizaharidele peretelui celular din drojdii și bacterii și anumite materiale biopolimere). 3) Calea lectinei implică legarea inițială a lectinei care leagă manoza și activarea ulterioară a C2 și C4, care sunt comune căii clasice (Matsushita, M. ș.a., J. Exp. Med. 176: 1497-1502 (1992); Suankratay, C. et al., J. Immunol. 160: 3006-3013 (1998)).

Activarea căii complementului generează fragmente biologic active ale proteinelor complementului, *de ex.*, anafilatoxinele C3a, C4a și C5a și complecșii de atac membranar (MAC) C5b-9, toate care mediază răspunsurile inflamatorii prin afectarea chemotaxiei leucocitelor; activarea macrofagelor, neutrofilelor, trombocitelor,

mastocitelor și celulelor endoteliale; și creșterea permeabilității vasculare, a citolizei și a leziunilor tisulare.

Complementul C5a este unul dintre cei mai puternici mediatori proinflamatori ai sistemului complementului. (Peptida anafilactică C5a este de 100 de ori mai puternică, pe o bază molară, în declanșarea răspunsurilor inflamatorii decât C3a.) C5a este forma activată a C5 (190 kD, greutate moleculară). C5a este prezent în serul uman la aproximativ 80 μg/ml (Kohler, P. F. ș.a., J. Immunol. 99: 1211-1216 (1967)). Acesta este compus din două lanțuri polipeptidice, α și β, cu greutăți moleculare aproximative de 115 kD și, respectiv, 75 kD (Tack, B. F. ș.a., Biochemistry 18: 1490-1497 (1979)). Biosintetizat ca o promoleculă cu un singur lanț, C5 este scindat enzimatic într-o structură cu două lanțuri în timpul procesării și secreției. După scindare, cele două lanțuri sunt ținute împreună prin cel puțin o legătură disulfurică, precum și de interacțiuni necovalente (Tack, B. F. ș.a., Biochemistry 18: 1490-1497 (1979)). Biosintetizat ca o promoleculă cu un singur lanț, C5 este scindat enzimatic într-o structură cu două lanțuri în timpul procesării și secreției. După scindare, cele două lanțuri sunt ținute împreună prin cel puțin o legătură disulfurică, precum și interacțiuni necovalente (Ooi, Y. M. și colab., J. Immunol. 124: 2494-2498 (1980)).

Lucrarea recentă a identificat compusul 1



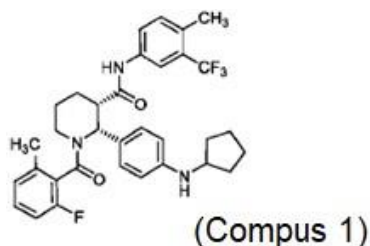
la fel de util pentru tratarea bolilor mediate de C5a. Compusul 1 este clasificat ca un compus care aparține Clasei II a Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică (BCS) având o solubilitate slabă în mediul apos al tractului gastrointestinal (GI), dar o permeabilitate ridicată prin membrane. Astfel, resorbția sa este controlată de solubilitatea și viteza de dizolvare în tractul GI. În ciuda dezvoltării acestui compus, nu a fost dezvoltată o formulare farmaceutică care să asigure productivitate, stabilitate consecventă, biodisponibilitate și farmacocinetică.

Ca atare, există necesitatea de a produce formulări farmaceutice care să îndeplinească cerințele necesare de productivitate, stabilitate, biodisponibilitate și

farmacocinetică pentru a le face adecvate pentru administrare orală la oameni, sau alte animale. Prezenta dezvăluire abordează aceste cerințe și oferă, de asemenea, avantaje aferente. US 2018/0179160 se referă la antagoniștii C5AR.

SCURT REZUMAT

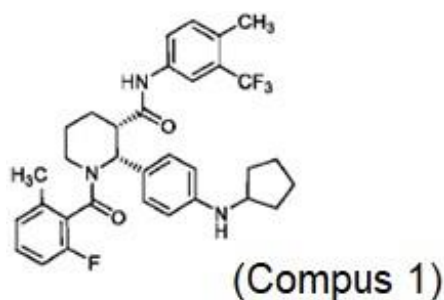
Într-un aspect, se furnizează aici o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 ca bază liberă, în forma sa neutră,



și un vehicul care cuprinde

cel puțin un surfactant neionic selectat din grupul constând din ulei de ricin polioxietilenă 40, hidroxistearat de macrogol-40-glicerol, ricinoleat de macrogol-glicerol, macrogol-15-hidroxistearat, ulei de ricin polioxietilenă 60, ulei de ricin hidrogenat polioxietilenă 60, ulei de ricin hidrogenat polioxietilen 100 , ulei de ricin polioxietilenă 200 și ulei de ricin hidrogenat polioxietilenă 200 și cel puțin un solubilizator solubil în apă selectat din grupul constând din PEG-1000, PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG- 6000, PEG-8000, PEG-10000, PEG-20000, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338 și poloxamer 407.

De asemenea este dezvăluită aici o metodă de preparare a unei capsule cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 o bază liberă, în forma sa neutră, sau sub formă de sare acceptabilă farmaceutic



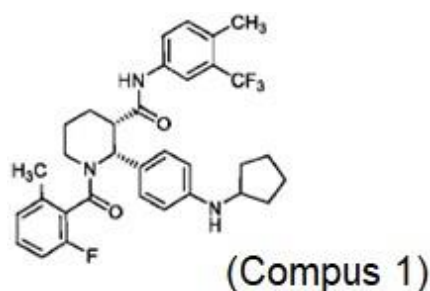
și un vehicul care cuprinde cel puțin un surfactant neionic care are o valoare a echilibrului hidrofil-lipofil

(HLB) de cel puțin 10 și cel puțin un solubilizator solubil în apă care are un punct de topire la, sau peste 37°C;

metoda menționată cuprinzând

- (a) topirea vehiculului;
- (b) combinarea vehiculului topit obținut în etapa (a) cu Compusul 1 pentru a forma o soluție de medicament;
- (c) încapsularea soluției de medicament; și
- (d) răcirea soluției medicamentoase încapsulate pentru a forma o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1.

De asemenea este dezvăluită aici o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 ca bază liberă, în forma sa neutră sau sub formă de sare acceptabilă farmaceutic



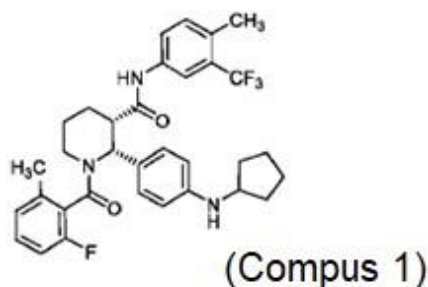
și un vehicul care cuprinde

cel puțin un surfactant neionic care are o valoare a echilibrului hidrofil-lipofil (HLB) de cel puțin 10 și cel puțin un solubilizator solubil în apă care are un punct de topire la, sau peste 37°C,

capsula cu soluție solidă menționată fiind preparată conform metodelor descrise aici.

Într-un aspect, este furnizată aici o capsulă în soluție solidă a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui individ care suferă de, sau este susceptibil la o boală sau tulburare care implică activarea patologică a receptorilor C5a, metodă care cuprinde administrarea individului a unei cantități eficiente de capsule cu soluție solidă.

Într-un aspect, se furnizează aici o singură capsulă de dozare unitară care cuprinde aproximativ 2,6 mg până la 25,2 mg de Compus 1 ca bază liberă, în forma sa neutră



și un vehicul care cuprinde hidroxistearat de
macrogol-40-glicerol și
PEG-4000

în care greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de aproximativ 50:50
de macrogol-40 glicerol hidroxistearat la PEG-4000.

Într-un aspect, sunt furnizate aici truse care cuprind o capsulă cu soluție solidă a prezentei invenții, sau o singură capsulă de dozare unitară a prezentei invenții. Alte obiecte, caracteristici și avantaje ale prezentei invenții vor fi evidente pentru un specialist în domeniu din următoarea descriere detaliată și din figuri.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

FIG. 1 prezintă profilul de solubilitate al Compusului 1 ca bază liberă la diferite valori ale pH-ului.

FIG. 2 ilustrează diagrama de flux pentru realizarea unei formulări de capsule cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1.

FIG. 3 este o diagramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) a unei capsule cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 într-un amestec 50:50 de Macrogol-40Glicerol Hidroxistearat:PEG-4000

FIG. 4 este un grafic DSC al unei capsule cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 într-un amestec 30:70 de Macrogol-40-Glicerol Hidroxistearat:PEG-4000

FIG. 5 este un grafic DSC a unei capsule cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 într-un amestec 90:10 de Macrogol-40-Glicerol Hidroxistearat:PEG-4000.

FIG. 6 prezintă profilul de dizolvare al diferitelor amestecuri de Macrogol-40-Glicerol Hidroxistearat:PEG-4000.

FIG. 7 prezintă profilul de dizolvare al loturilor A, B, C și D ale unei capsule cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 într-un amestec 50:50 de Macrogol-40-Glicerol Hidroxistearat:PEG-4000.

FIG. 8 prezintă profilul PK al unei capsule cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 într-un amestec 50:50 de Macrogol-40-Glicerol Hidroxistearat:PEG-4000 administrat unui câine beagle. S-au administrat 20 mg/câine; T1 este trialul 1; T2, este trialul 2; iar T3 este trialul 3.

FIG. 9 prezintă profilul PK al unei capsule cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 în Macrogol-40-Glicerol Hidroxistearat 100% administrat unui câine beagle. s-au administrat 20 mg/câine; T1 este trialul 1; T2, este trialul 2; iar T3 este trialul 3.

FIG. 10 prezintă profilurile farmacocinetice pentru Compusul 1 după o doză orală unică de 30 mg de Compus 1 cu, sau fără o masă bogată în grăsimi, calorii.

FIG. 11 prezintă Spectre RMN ^{19}F în stare solidă ale substanței medicamentoase (ref.) și ale capsulei umplute (9 kHz) pentru capsule care cuprind Compusul 1 într-un amestec 50:50 Macrogol-40-Glicerol Hidroxistearat:PEG-4000. Proba de referință a Compusului 1 include mai multe picuri, în timp ce capsula umplută (etichetată „Capsula Compusului 1”) prezintă semnificativ mai puține picuri.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

I. General

S-a descoperit faptul că compusul 1 posedă o solubilitate extrem de slabă într-un interval larg de pH. În plus, Compusul 1 nu are solubilitate într-un număr de excipienți testați. Compusul 1 a fost formulat cu succes ca lichid; cu toate acestea, astfel de formulări includ etanol. Etanolul se evaporă cu ușurință atât în timpul preparării dozei, cât și în timpul depozitării, introducând astfel inexactități de dozare și, uneori, provoacă descompunerea compusului 1 în soluție. Pentru a depăși dificultățile în formularea

Compusului 1 pentru utilizări farmaceutice, prezenta dezvoltare furnizează o formulare de capsulă cu soluție solidă a Compusului 1 și metode de preparare a acesteia.

Capsulele cu soluție solidă descrise aici furnizează Compusul 1 dizolvat complet și molecular într-o matrice, dispersat într-o matrice, sau un amestec al acestora. Adică, produsul medicamentos este o soluție solidă de substanță medicamentoasă în matricea de umplere a capsulei amorfe. În unele exemple de realizare, dizolvarea compusului 1 în matrice poate fi determinată prin inspecția vizuală a matricei de umplere a capsulei. Astfel, Compusul 1 dizolvat complet și molecular poate include o matrice de umplere a capsulei cu soluție solidă care nu are aglomerări observabile de Compus 1 nedizolvat și care apare, vizual, ca o soluție solidă uniformă.

În mod avantajos, formulările de capsule cu soluție solidă descrise aici evită sau reduc cristalizarea substanței medicamentoase în matricea dizolvată, sau dispersată molecular și asigură stabilitate, biodisponibilitate și proprietăți farmacocinetice excelente. O caracteristică cheie a formulărilor descrise aici este raportul dintre cel puțin un surfactant neionic și cel puțin un solubilizator solubil în apă care asigură o compoziție farmaceutică utilă.

II. Definiții

Termenul „tratare” sau „tratament” cuprinde atât tratamentul care modifică boala, cât și tratamentul simptomatic, oricare dintre acestea putând fi profilactic (adică înainte de apariția simptomelor, pentru a preveni, întârzia sau reduce severitatea simptomelor), sau terapeutic (adică după apariția simptomelor, pentru a reduce severitatea și/sau durata simptomelor).

Termenul „săruri acceptabile farmaceutic” include săruri ale compușilor activi care sunt preparați cu acizi sau baze relativ netoxice. Exemplele de săruri derivate din baze anorganice acceptabile farmaceutic includ sărurile de aluminiu, amoniu, calciu, cupru, sărurile ferice, feroase, de litiu, magneziu, sărurile manganice, manganoase, de potasiu, sodiu, zinc și altele asemenea. Sărurile derivate din baze organice acceptabile farmaceutic includ săruri ale aminelor primare, secundare și terțiare, inclusiv amine substituie, amine ciclice, amine naturale și altele asemenea, cum ar fi, arginină, betaină, cofeină, colină, N,N'-dibenziletildiamină, dietilamină, 2dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamină, etilendiamină, N-etilmorfolină, N-etilpiperidină, glucamină, glucozamină, histidină, hidrabamină, izopropilamină,

lizină, metilglucamină, morfolină, piperazină, piperadină, rășini poliaminice, procaină, purine, teobromină, trietilamină, trimetilamină, tripropilamină, trometamina și altele asemenea. Exemplele de săruri de aditie acidă acceptabile farmaceutic le includ pe cele derivate din acizi anorganici, cum ar fi, acizi clorhidric, bromhidric, azotic, carbonic, bicarbonic, fosforic, monohidrogenfosforic, dihidrogenfosforic, sulfuric, bisulfuric, iodhidric sau fosforos și alții asemenea, precum și sărurile derivate din acizi organici relativ netoxici, cum ar fi, acidul acetic, propionic, izobutiric, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, mandelic, ftalic, benzensulfonic, p-tolilsulfonic, citric, tartric, metansulfonic și alții asemenea. De asemenea, sunt incluse săruri ale aminoacizilor, cum ar fi, arginatul și altele asemenea, și săruri ale acizilor organici, cum ar fi, acizii glucuronic sau galactunoric și altele asemenea (vezi, de exemplu, Berge, S.M., ș.a., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 or P.Heinrich, Stahl, Camille G. Wemouth, Handbook of Pharmaceutical Salts, 2002. Wiley-VCH).

Forma neutră a Compusului 1 poate fi regenerată prin punerea în contact a sării cu o bază sau un acid și izolarea compusului părinte în mod convențional. Forma părinte a Compusului 1 diferă de diferitele forme de sare în anumite proprietăți fizice, cum ar fi, solubilitatea în solvenți polari, dar, în caz contrar, sărurile sunt echivalente cu forma părinte a Compusului 1 în scopurile prezentei dezvoltări.

„Capsulă cu soluție solidă” se referă la o formulare care cuprinde substanța medicamentoasă dizolvată, sau dispersată într-o matrice de excipient care este încapsulată. Substanța medicamentoasă este complet și molecular dizolvată, sau dispersată în matricea de excipient, sau un amestec al acestora. În prezenta invenție, substanța medicamentoasă, adică Compusul 1 ca bază liberă, în forma sa neutră, este dizolvat sau dispersat într-o matrice de excipient, care este un vehicul care cuprinde cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici.

„Surfactant neionic” se referă la un surfactant în care porțiunea hidrofilă a surfactantului nu poartă nicio sarcină. Două clase nelimitative de surfactanți neionici utili în prezenta dezvoltare sunt (a) derivați polioxietilenici de ulei de ricin și (b) derivați polioxietilenici ai acizilor grași care conțin de la aproximativ 8 până la aproximativ 22 atomi de carbon. Atomii de carbon ai acidului gras pot include unul sau mai multe

puncte de nesaturare, sau unul sau mai multe puncte de substituție (de ex., acid ricinoleic).

Termenul „echilibrul hidrofil-lipofil” (“HLB”) este o măsură relativă a raportului dintre grupările polare și nepolare prezente într-un surfactant. În unele exemple de realizare, valoarea HLB este calculată prin metoda Griffin folosind formula:

$$HLB = 20 \cdot M_h / M$$

unde M_h este masa moleculară a porțiunii hidrofile a moleculei și M este masa moleculară a întregii molecule, dând un rezultat pe o scară de la 0 la 20. O valoare HLB de 0 corespunde unei molecule complet lipofile/hidrofobe, iar o valoare de 20 corespunde unei molecule complet hidrofile/lipofobe. Mai multe detalii despre metoda lui Griffin pot fi găsite în Griffin (Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1949 1: 311-326) și Griffin (Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1954 5: 249-256).

În unele exemple de realizare, valoarea HLB este calculată prin metoda Davies care este descrisă în Davies J. T., "A Quantitative Kinetic Theory of Emulsion Type, I. Physical Chemistry of the Emulsifying Agent," Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface. Proceedings the International Congress of Surface Activity 426-438 (1957). În unele exemple de realizare, atunci când se determină valorile HLB ale compozițiilor în care porțiunile hidrofile constau numai din oxid de etilenă, valoarea HLB este calculată folosind formula

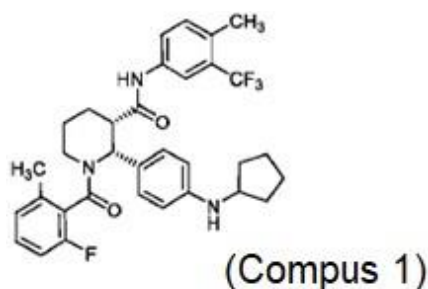
$$HLB = E / 5$$

unde E este procentul în greutate din conținutul de oxietilenă. Informații suplimentare pentru acest calcul sunt descrise în "The HLB system: a time-saving guide to emulsifier selection", Wilmington. ICI Americas, Inc. 1984. Print.

„Solubilizator solubil în apă” se referă la compoziții care sunt ușor solubile molecular în apă la pH neutru și temperatura ambiantă. De exemplu, solubilizantii solubili în apă au o solubilitate în apă de cel puțin 15, 20, 35, 30, 35, 40, 45, sau 50 g/l la 25°C. În unele exemple de realizare, solubilizantii solubili în apă au o solubilitate în apă de cel puțin 40 g/l la 25°C. Solubilizantii solubili în apă uzuali care au un punct de topire la, sau peste 37°C sunt polietilenglicolii cu o greutate moleculară medie de 1000 până la 6000. Solubilizantii solubili în apă suplimentari care au un punct de topire la, sau peste 37°C includ, de asemenea, poloxamerii, cum ar fi, poloxamerul 188, poloxamerul 237, poloxamerul 338 și poloxamerul 407.

„Greutatea totală de umplere” se referă la cantitatea de material care este încapsulată într-o înveliș de capsulă așa cum este descris aici. „Greutatea totală de umplere” nu include greutatea capsulei în sine și nici alți aditivi utilizați pentru a etanșa capsula.

„Compusul 1” este un compus chimic având denumirea IUPAC de (2R,3S)-2-(4-(ciclopentilamino)fenil)-1-(2-fluor-6-metilbenzoil)-N-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-carboxamidă și structura prezentată mai jos:



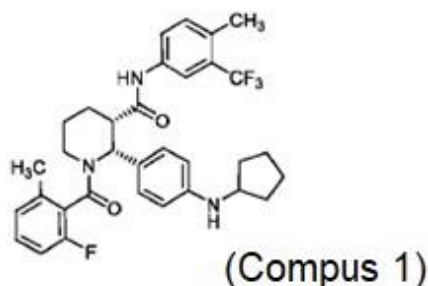
Așa cum este utilizată aici, o afecțiune este considerată „responsabilă pentru modularea receptorului C5a” dacă modularea activității receptorului C5a are ca rezultat reducerea activității inadecvate a unui receptor C5a.

Termenul „individ” se referă la mamifere, care include primat (în special oameni), animale de companie domesticate (cum ar fi, câini, pisici, cai și altele asemenea) și animale (cum ar fi, bovine, porci, oi și altele asemenea), care sunt tratate cu dozele descrise aici. În unele exemple de realizare, termenul „individ” se referă la un om.

III. Descrierea detaliată a Exemplelor de realizare

A. Capsulă cu soluție solidă

În unele aspecte, se furnizează aici formulări de capsule cu soluție solidă care cuprind Compusul 1 ca bază liberă, în forma sa neutră, sau sub formă de sare acceptabilă farmaceutic



și un vehicul care cuprinde

cel puțin un surfactant neionic selectat din grupul constând din ulei de ricin polioxietilenă 40, hidroxistearat de macrogol-40-glicerol, ricinoleat de macrogol-glicerol, macrogol-15-hidroxistearat, ulei de ricin polioxietilenă 60, ulei de ricin hidrogenat polioxietilenă 60, ulei de ricin hidrogenat polioxietilen 100 , ulei de ricin polioxietilenă 200 și polioxietilenă 200 ulei de ricin hidrogenat și

cel puțin un solubilizator solubil în apă selectat din grupul constând din PEG1000, PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG -10000, PEG-20000, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338 și poloxamer 407.

Fără a dori să fim legați de vreo teorie specială, se consideră că o formulare de capsulă care cuprinde un surfactant neionic, așa cum este definit aici, care poate avea o valoare HLB de cel puțin 10 și un solubilizator solubil în apă, așa cum este definit aici, care poate avea un punct de topire la, sau peste 37°C oferă un sistem așa-numit autoemulsionant sau autosolubilizant. La administrare orală, învelișul capsulei se dizolvă în tractul gastrointestinal, urmat de dizolvarea agentului de solubilizare în lichidul gastric cu formarea simultană de miceli care cuprind Compusul 1 dizolvat molecular. Astfel, se formează o microemulsie, sau o nanoemulsie care permite Compusului 1 să rămână în soluție în ciuda faptului că este înconjurată de lichid gastric cu o valoare a pH-ului de 3, sau mai mare, valoare a pH-ului la care Compusul 1 este în mod normal insolubil.

În unele exemple de realizare, formulările de capsule cu soluție solidă care cuprind Compusul 1 ca bază liberă, în forma sa neutră, și un vehicul, vehiculul menționat cuprinzând macrogol-40-glicerol hidroxistearat și PEG-4000.

În unele exemple de realizare, vehiculul cuprinde aproximativ 97 până la 99% în greutate din greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluție solidă menționată. În unele exemple de realizare, vehiculul cuprinde aproximativ 98% în greutate din greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluție solidă menționată.

În unele exemple de realizare, capsula cu soluție solidă cuprinde aproximativ 1 până la 3% din Compusul 1 în greutate din greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluție solidă menționată. În unele exemple de realizare, capsula cu soluție solidă cuprinde aproximativ 1 până la 2,8% din Compusul 1 în greutate din greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluție solidă menționată. În unele exemple de realizare, capsula cu soluție

solidă cuprinde aproximativ 2% din Compusul 1 în greutate din greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluție solidă menționată.

În unele exemple de realizare, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport 30:70 până la 65:35 de cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este de la 30:70 și 65:35. În unele exemple de realizare, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport 35:65 până la 65:35 dintre cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este de la 35:65 până la 65:35. În unele exemple de realizare, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport 45:55 până la 55:45 dintre cel puțin un surfactant așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este de la 45:55 până la 55:45. În unele exemple de realizare, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de aproximativ 50:50 dintre cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este 50:50. În unele exemple de realizare, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de aproximativ 40:60 dintre cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este 40:60. În unele exemple de realizare, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de aproximativ 30:70 dintre cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este 30:70.

În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluție solidă este de aproximativ 100 mg până la aproximativ 1.000 mg. În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluție solidă este de aproximativ 130 mg până la aproximativ 900 mg. În unele exemple de realizare, greutatea totală a

umpluturii capsulei cu soluție solidă este de aproximativ 250 mg până la aproximativ 750 mg. În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluție solidă este de aproximativ 500 mg.

În unele exemple de realizare, capsula cu soluție solidă nu include etanol.

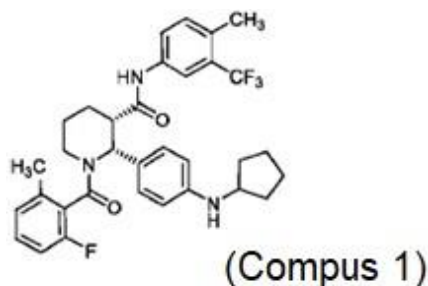
În unele exemple de realizare, capsula cu soluție solidă este într-o capsulă de dimensiunea #00, #0, #1, #2, #3, #4, sau #5. În unele exemple de realizare, capsula cu soluție solidă este într-o capsulă de dimensiunea #00. În unele exemple de realizare, capsula cu soluție solidă este într-o capsulă de dimensiunea #0. În unele exemple de realizare, capsula cu soluție solidă este într-o capsulă de dimensiunea #1. În unele exemple de realizare, capsula este o capsulă tare. În unele exemple de realizare, capsula este o capsulă moale.

Capsulele din prezenta dezvăluire pot fi etanșate utilizând tehnici cunoscute în domeniu. De exemplu, o bandă de etanșare cu gelatină care cuprinde un plastifiant, cum ar fi, polisorbitolul 80 poate fi utilizată pentru a etanșa capsulele dezvăluite aici.

B. Metoda de realizare a unei capsule cu soluție solidă

De asemenea, aici sunt dezvăluite metode pentru fabricarea capsulelor cu soluție solidă care cuprind Compusul 1 ca bază liberă, în forma sa neutră, sau sub formă de sare acceptabilă farmaceutic. Formulările de capsule cu soluție solidă descrise aici sunt fabricate prin umplerea capsulelor cu înveliș dur cu soluție de medicament încălzită. După umplerea soluției de medicament încălzită în capsule, soluția se solidifică și formează o matrice amorfă.

De asemenea sunt dezvăluite metode de preparare a unei capsule cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 ca bază liberă, în forma sa neutră, sau sub formă de sare acceptabilă farmaceutic



și un vehicul care cuprinde

cel puțin un surfactant neionic care are o valoare a echilibrului hidrofil-lipofil (HLB) de cel puțin 10 și

cel puțin un solubilizator solubil în apă care are un punct de topire la, sau peste 37°C; metoda menționată cuprinzând

- (a) topirea vehiculului;
- (b) combinarea vehiculului topit obținut în etapa (a) cu Compusul 1 pentru a forma o soluție de medicament;
- (c) încapsularea soluției de medicament într-o înveliș de capsulă; și
- (d) răcirea soluției medicamentoase încapsulate pentru a forma o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1.

Topirea vehiculului este realizată folosind tehnici standard în domeniu. Temperatura de topire va depinde de identitatea vehiculului. Tehnicile uzuale de topire includ cuptorul cu încălzire directă și rezervoarele de amestecare cu manta. Vehiculul din etapa (a) poate fi încălzit la aproximativ 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 sau mai multe grade C. Vehiculul din etapa (a) poate fi încălzit la aproximativ 50° până la 85°C. Vehiculul din etapa (a) poate fi încălzit la aproximativ 50°C. Vehiculul din etapa (a) poate fi încălzit la aproximativ 60°C. Vehiculul din etapa (a) poate fi încălzit la aproximativ 70°C. Vehiculul din etapa (a) poate fi încălzit la aproximativ 80°C.

Etapă (a) poate cuprinde

- (i) căldură a cel puțin unui surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puțin 10 pentru a forma un surfactant topit;
- (ii) căldură a cel puțin unui solubilizator solubil în apă pentru a forma un solubilizator topit; și
- (iii) combinarea solubilizatorului topit cu surfactantul topit pentru a forma un vehicul topit.

După cum s-a descris mai sus, topirea etapei (a) poate fi realizată folosind tehnici standard de încălzire în domeniu. Acest lucru se aplică și etapelor (i) și (ii). Temperaturile de încălzire ale etapelor (i) și (ii) pot fi aceleași. Temperaturile de încălzire ale etapelor (i) și (ii) pot fi diferite.

Cel puțin un surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puțin 10 în etapa (i) poate fi încălzit la aproximativ 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, sau mai multe grade C. Cel puțin un surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puțin 10 în etapa (i) poate fi încălzit la aproximativ 50° până la 85°C. Cel puțin un surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puțin 10 în etapa (i) poate fi încălzit la aproximativ 50° până la 70°C. Cel puțin un surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puțin 10 în etapa (i) poate fi încălzit la aproximativ 50°C. Cel puțin un surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puțin 10 în etapa (i) poate fi încălzit la aproximativ 60°C. Cel puțin un surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puțin 10 în etapa (i) poate fi încălzit la aproximativ 70°C. Cel puțin un surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puțin 10 în etapa (i) poate fi încălzit la aproximativ 80°C.

Cel puțin un solubilizator solubil în apă din etapa (ii) poate fi încălzit la aproximativ 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 sau mai multe grade C. Cel puțin un solubilizator solubil în apă din etapa (ii) poate fi încălzit la aproximativ 50° până la 90°C. Cel puțin un solubilizator solubil în apă din etapa (ii) poate fi încălzit la aproximativ 80° până la 85°C. Cel puțin un solubilizator solubil în apă din etapa (ii) poate fi încălzit la aproximativ 50°C. Cel puțin un solubilizator solubil în apă din etapa (ii) poate fi încălzit la aproximativ 60°C. Cel puțin un solubilizator solubil în apă din etapa (ii) poate fi încălzit la aproximativ 70°C. Cel puțin un solubilizator solubil în apă din etapa (ii) poate fi încălzit la aproximativ 80°C.

Cel puțin un surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puțin 10 în etapa (i) poate fi încălzit la aproximativ 50 până la 70°C și cel puțin un solubilizator solubil în apă din etapa (ii) poate fi încălzit la aproximativ 80 până la 85°C. Cel puțin un surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puțin 10 în etapa (i) poate fi încălzit la aproximativ 60°C și cel puțin un solubilizator solubil în apă în etapa (ii) poate fi încălzit la aproximativ 80°C.

După efectuarea etapelor (i) și (ii), solubilizatorul topit poate avea temperatura ajustată la o temperatură în limitele toleranțelor învelișului capsulei. De exemplu, toleranța la temperatură a învelișului capsulei de gelatină este de aproximativ 65°C. Învelișurile diferite ale capsulei pot tolera temperaturi diferite, o persoană de specialitate în domeniu ar identifica cu ușurință temperaturile adecvate pe baza învelișului capsulei utilizat.

Când se pune în contact solubilizatorul topit și surfactantul topit, se aplică în general agitare pentru a asigura amestecarea surfactantului topit și a solubilizatorului topit. De obicei, se utilizează agitare. Timpul de agitare/amestecare va varia în funcție de componentele surfactantului topit și solubilizatorului topit, de dimensiunea preparatului și de temperaturile de încălzire utilizate. Agitarea poate fi efectuată timp de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, sau mai multe ore. Agitarea poate fi efectuată sub vid în timpul acestei etape pentru a reduce cantitatea de aer din soluție.

Revenind la etapa (b), când se pune în contact vehiculul topit cu Compusul 1 în etapa (b), medicamentul este dizolvat în vehiculul încălzit. Dizolvarea Compusului 1 poate fi realizată printr-un număr de tehnici, inclusiv așteptarea unei perioade adecvate de timp, sau agitare soluției pentru a crește viteza de dizolvare. Vehiculul încălzit cu Compusul 1 din etapa (b) poate fi agitat prin agitare. Timpul de agitare poate fi între una și șase ore sau mai multe. Timpul de agitare poate fi de 1, 2, 3, 4, 5, 6, sau mai multe ore. Timpul de agitare poate fi de aproximativ 3,5 ore.

Încapsularea soluției de medicament este realizată folosind tehnici cunoscute în domeniu. O astfel de mașină utilă pentru încapsulare este o mașină de umplere Shionogi F40. O persoană de specialitate în domeniu va cunoaște și alte mașini echivalente.

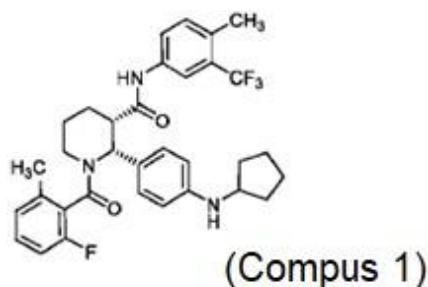
Există un număr de mijloace cunoscute în domeniu pentru răcirea unei substanțe dorite. Răcirea în etapa descrisă (d) poate include activități pasive, cum ar fi, permiterea soluției de medicament încapsulate să se echilibreze la temperatura camerei, sau etape mai active, cum ar fi, plasarea soluției de medicament încapsulate într-o zonă frigorifică pentru a crește viteza de răcire.

O persoană de specialitate în domeniu va recunoaște că fiecare dintre etapele de mai sus nu trebuie efectuată în ordinea menționată pentru a prepara o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1. De exemplu, după dizolvarea Compusului 1 în vehiculul încălzit (etapa (b)), pentru a forma un amestec de medicamente, amestecul de medicamente poate fi răcit pentru a forma o soluție solidă. După cum s-a discutat mai sus, răcirea poate include activități pasive, cum ar fi, permiterea soluției de medicament încapsulate să se echilibreze la temperatura camerei, sau etape mai active, cum ar fi, plasarea soluției de medicament încapsulate într-o zonă frigorifică pentru a crește viteza de răcire.

În unele exemple de realizare, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport 30:70 până la 65:35 dintre cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este de la 30:70 și 65:35. În unele exemple de realizare, în care greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de 35:65 până la 65:35 dintre cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este de la 35:65 până la 65:35. În unele exemple de realizare, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de la 45:55 până la 55:45 dintre cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este de la 45:55 până la 55:45. În unele exemple de realizare, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de aproximativ 50:50 dintre cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este 50:50. În unele exemple de realizare, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de aproximativ 40:60 dintre cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este 40:60. În unele exemple de realizare, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de aproximativ 30:70 dintre cel puțin un surfactant neionic așa cum este definit aici și cel puțin un solubilizator solubil în apă așa cum este definit aici. Într-un exemplu de realizare preferat, raportul dintre macrogol-40-glicerol hidroxistearat și polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este 30:70.

După cum este descris în paragrafele precedente, aceste metode sunt utilizate pentru a prepara o capsulă cu soluție solidă. În consecință, în unele aspecte, se furnizează aici, de asemenea, o capsulă cu soluție solidă a prezentei invenții preparat conform metodelor descrise aici.

În unele exemple de realizare, se furnizează aici o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 ca bază liberă, în forma sa neutră



și un vehicul care cuprinde

cel puțin un surfactant neionic selectat din grupul constând din ulei de ricin polioxietilenă 40, hidroxistearat de macrogol-40-glicerol, ricinoleat de

macrogolglicerol, macrogol-15-hidroxistearat, ulei de ricin polioxietilenă 60, ulei de ricin hidrogenat polioxietilenă 60, ulei de ricin hidrogenat polioxietilen 100 , ulei de ricin polioxietilenă 200 și polioxietilenă 200 ulei de ricin hidrogenat și

cel puțin un solubilizator solubil în apă selectat din grupul constând din PEG1000, PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG -10000, PEG-20000, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338 și poloxamer 407; obținut printr-un proces care cuprinde

- (a) topirea vehiculului;
- (b) combinarea vehiculului topit obținut în etapa (a) cu Compusul 1 pentru a forma o soluție de medicament;
- (c) încapsularea soluției de medicament într-o înveliș de capsulă; și
- (d) răcirea soluției medicamentoase încapsulate pentru a forma o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1.

C. Compoziții pentru utilizare în metode de tratament

Referințele de aici la metode de tratament al corpului uman sau animal prin terapie trebuie interpretate ca referindu-se la capsulele cu soluție solidă ale prezentei invenții

sau capsulele unice de dozare ale prezentei invenții pentru utilizare în acele metode 1.

De asemenea, se furnizează aici metode de tratare a persoanelor care suferă de afecțiuni care sunt responsabile de modularea receptorului C5a.

În unele aspecte se furnizează aici sunt metode de tratare a unui individ care suferă de, sau este susceptibil la o boală, sau tulburare care implică activarea patologică a receptorilor C5a, care cuprinde administrarea individului a unei cantități eficiente dintr-o capsulă cu soluție solidă a prezentei invenții.

În unele exemple de realizare, capsulele cu soluție solidă a prezentei invenții sunt utilizate pentru tratarea pacienților care suferă de afecțiuni care sunt responsabile de modularea receptorului C5a.

Afecțiuni care pot fi tratate prin modularea C5a:

Tulburări autoimune-- de ex., Artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sindromul Guillain-Barre, pancreatita, glomerulopatia C3 (C3G), hidradenita supurativă (HS), nefrita lupusului, glomerulonefrita lupusului, nefropatia imunoglobulinei A (IgA), psoriazisul, boala Chron, vasculita, sindromul intestinului iritabil, dermatomiozita, scleroza multiplă, astmul bronșic, pemfigusul, pemfigoidul, sclerodermia, miastenia gravis, stările hemolitice și trombocitopenice autoimune, sindromul Goodpasture (și glomerulonefrita și hemoragiile pulmonare asociate), imunovascularite, respingerea grefei de țesut, respingerea acută a organelor transplantate și altele asemenea.

Tulburări inflamatorii și afecțiuni asociate-- de ex., Neutropenie, sepsis, șoc septic, boala Alzheimer, scleroză multiplă, accident vascular cerebral, boală inflamatorie intestinală (IBD), degenerescență maculară legată de vârstă (AMD, atât formele umede cât și cele uscate), inflamație asociată cu arsuri grave, leziuni pulmonare și leziune de ischemie-reperfuzie, osteoartrită, precum și sindromul de detresă respiratorie acută (la adulți) (ARDS), tulburare obstructivă pulmonară cronică (COPD), sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS), dermatită atopică, psoriazis, urticarie cronică și sindrom de disfuncție a mai multor organe (MODS). Sunt incluse, de asemenea, sechele patologice asociate cu diabetul zaharat insulino-dependent (inclusiv retinopatia diabetică), nefropatia lupică, nefrita Heyman, nefrita membranoasă și alte forme de glomerulonefrită, răspunsurile de sensibilitate la

contact și inflamația rezultată din contactul sângelui cu suprafețele artificiale care pot cauza activarea complement așa cum se întâmplă, de exemplu, în timpul circulației extracorporale a sângelui (*de ex.*, în timpul hemodializei, sau prin intermediul unui aparat inimă-plămân, de exemplu, în asociere cu intervenții chirurgicale vasculare, cum ar fi, by-pass-ul coronarian sau înlocuirea valvei cardiace), sau în asociere cu contactul cu alte suprafețe artificiale de vase sau recipiente (*de ex.*, dispozitive de asistență ventriculară, aparate de inimă artificială, tuburi de transfuzie, pungi de stocare a sângelui, plasmafereză, plachetafereză și altele asemenea). De asemenea, sunt incluse bolile legate de ischemia/leziunea de reperfuzie, cum ar fi, cele rezultate din transplanturi, incluzând transplantul de organe solide și sindroame, cum ar fi, leziunea de reperfuzie ischemică, colita ischemică și ischemia cardiacă. Capsulele cu soluție solidă care cuprind Compusul 1 descrise aici pot fi, de asemenea, utile în tratamentul degenerescentei maculare asociate cu vârsta (Hageman ș.a., P.N.A.S. 102: 7227-7232, 2005).

Tulburări cardiovasculare și cerebrale--*de ex.*, infarct miocardic, tromboză coronariană, ocluzie vasculară, reocluzie vasculară post-chirurgicală, ateroscleroză, leziune traumatică a sistemului nervos central și boală cardiacă ischemică. Într-un exemplu de realizare, o cantitate eficientă dintr-o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 descris aici poate fi administrată unui pacient cu risc de infarct miocardic, sau tromboză (*adică*, un pacient care are unul sau mai mulți factori de risc recunoscuți pentru infarct miocardic, sau tromboză, cum ar fi, dar fără a se limita la, obezitate, fumat, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, antecedente sau antecedente genetice de infarct miocardic sau tromboză), pentru a reduce riscul de infarct miocardic sau tromboză.

Boli de vasculită - Bolile vasculitice sunt caracterizate prin inflamarea vaselor.

Infiltrarea leucocitelor duce la distrugerea pereților vaselor și se crede că calea complementului joacă un rol major în inițierea migrației leucocitelor, precum și în deteriorarea rezultată manifestată la locul inflamației (Vasculitis, a doua ediție, editată de Ball and Bridges, Oxford University Press, pp. 47-53, 2008). Capsulele cu soluție solidă care cuprind Compusul 1 descris aici pot fi utilizate pentru a trata vasculita, inclusiv vasculita asociată cu anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (sau vasculita asociată ANCA, care include poliangeita microscopică, granulomatoza eozinofilă cu poliangită și granulomatoza cu poliangită, care este, de asemenea, cunoscută ca

boala Wegener), sindromul Churg-Strauss, purpura Henoch-Schonlein, poliarterita nodoasă, glomerulonefrita progresivă rapidă (RPGN), crioglobulinemia, arterita cu celule gigantice (GCA), boala Behcet și arterita Takayasu (TAK).

Infecția HIV și SIDA - capsulele cu soluție solidă care cuprind Compusul 1 descris aici pot fi utilizate pentru a inhiba infecția cu HIV, pentru a întârzia progresia SIDA, sau pentru a scădea severitatea simptomelor sau a infecției cu HIV și SIDA.

Tulburări neurodegenerative și boli asociate-- În alte exemple de realizare, capsulele cu soluție solidă care cuprind Compusul 1 descrise aici pot fi utilizate pentru a trata boala Alzheimer, scleroza multiplă și declinul funcției cognitive asociate cu intervenția chirurgicală de by-pass cardiopulmonar și procedurile conexe.

Cancere-Capsulele cu soluție solidă care cuprind Compusul 1 descrise aici sunt, de asemenea, utile pentru tratamentul cancerelor și stărilor precanceroase la un subiect. Cancerelor specifice care pot fi tratate includ, dar nu se limitează la, sarcoame, carcinoame și tumori mixte. Exemplele de afecțiuni care pot fi tratate conform prezentei invenții includ fibrosarcoame, liposarcoame, condrosarcoame, sarcoame osteogene, angiosarcoame, limfangiosarcoame, sinovioame, mezoteliome, meningioame, leucemii, limfoame, leiomiosarcoame, rabdomiosarcoame, carcinoame cu celule scuamoase, carcinoame cu celule bazale, adenocarcinoame, carcinoame papilare, chistadenocarcinoame, carcinoame bronhogenice, melanoame, carcinoame ale celulelor renale, carcinoame hepatocelulare, carcinoame cu celule tranzitionale, coriocarcinoame, seminoame, carcinoame embrionare, tumori Wilm, adenoame pleomorfe, papiloame cu celule hepatice, adenoame tubulare renale, cistadenoame, papiloame, adenoame, leiomioame, rabdomioame, hemangioame, limfangioame, osteoame, condroame, lipoame și fibroame.

În unele exemple de realizare, capsulele cu soluție solidă ale prezentei invenții pot fi utilizate pentru tratamentul bolilor selectate din grupul care constă din sepsis (și tulburări asociate), COPD, artrită reumatoidă, nefrită lupică și scleroză multiplă.

În unele exemple de realizare, capsulele cu soluție solidă ale prezentei invenții pot fi utilizate pentru tratamentul bolilor selectate din grupul care constă din vasculită asociată cu anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (ANCA), glomerulopatie C3, hidradenită supurativă și nefrită lupică.

Metodele de tratament furnizate aici includ, în general, administrarea la un pacient a unei cantități eficiente de una sau mai multe capsule cu soluție solidă ale prezentei

invenții. Pacienții potriviți includ acei pacienți care suferă de, sau sunt susceptibili la (*adică*, tratament profilactic) o tulburare sau boală identificată aici. Pacienții tipici pentru tratament, așa cum se descrie aici, includ mamifere, în special primate, în special oameni. Alți pacienți adecvați includ animale de companie domesticite, cum ar fi, un câine, o pisică, un cal și altele asemenea, sau un animal de fermă, cum ar fi, bovine, porci, oi și altele asemenea.

În general, metodele de tratament furnizate aici cuprind administrarea unui pacient a unei cantități eficiente de una sau mai multe capsule cu soluție solidă a prezentei invenții. Într-un exemplu de realizare preferat, capsulele cu soluție solidă a prezentei invenții administrate unui pacient (*de ex.*, un om) oral. Cantitatea eficientă poate fi o cantitate suficientă pentru a modula activitatea receptorului C5a și/sau o cantitate suficientă pentru a reduce sau a atenua simptomele prezentate de pacient. De preferință, cantitatea administrată este suficientă pentru a produce o concentrație în plasmă a compusului (sau a metabolitului său activ, dacă compusul este un promedicament) suficient de mare pentru a inhiba detectabil chemotaxia celulelor albe (*de ex.*, neutrofile) *in vitro*. Regimurile de tratament pot varia în funcție de compusul utilizat și de afecțiunea particulară care trebuie tratată; pentru tratamentul majorității tulburărilor, se preferă o frecvență de administrare de 4 ori pe zi, sau mai puțin. În unele exemple de realizare, se utilizează un regim de dozare de 2 ori pe zi. În unele exemple de realizare, este utilizată administrarea o dată pe zi. Pacientului i se pot administra capsule cu soluție solidă a prezentei invenții. În unele exemple de realizare, pacientul ia capsulele cu soluție solidă a prezentei invenții cu alimente. În unele exemple de realizare, pacientul ia capsulele cu soluție solidă a prezentei invenții înainte de masă. Se va înțelege, totuși, că nivelul de doză specifică și regimul de tratament pentru orice pacient anume vor depinde de o varietate de factori, inclusiv de vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul, dieta, timpul de administrare, calea de administrare, rata de administrare, excreția, combinația de medicamente (*adică*, alte medicamente care sunt administrate pacientului) și severitatea bolii particulare supusă terapiei, precum și aprecierea medicului care îl prescrie. În general, se preferă utilizarea dozei minime suficiente pentru a asigura o terapie eficientă. În general, pacienții pot fi monitorizați pentru eficacitatea terapeutică folosind criterii medicale sau veterinare adecvate pentru afecțiunea care este tratată sau prevenită.

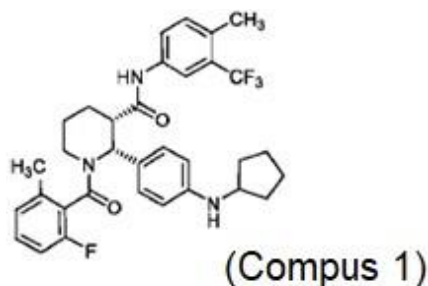
[0073] Niveluri de dozare de ordinul de la aproximativ 0,1 mg până la aproximativ 140 mg pe kilogram corp pe zi sunt utile în tratamentul sau prevenirea stărilor care implică activitate patogenă C5a (aproximativ 0,5 mg până la aproximativ 7 g pe pacient uman pe zi). Formele de unitate de dozare vor conține în general între aproximativ 1 mg și aproximativ 500 mg de Compus 1. În unele exemple de realizare, forma de unitate de dozare cuprinde 10 mg de Compus 1. Este de preferat ca o cantitate suficientă de Compus 1 să fie administrată pentru a obține o concentrație în ser de 5 ng (nanograme)/ml-10 µg (micrograme)/ml ser, mai preferabil trebuie administrat suficient Compus 1 pentru a atinge o concentrație serică de 20 ng-1 µg/ml ser, cel mai preferabil trebuie administrat suficient Compus 1 pentru a obține o concentrație serică de 50 ng/ml-200 ng/ml ser.

D. Forme de dozare farmaceutice

Prezenta dezvăluire include forme de dozare farmaceutică ale Compusului 1 ca bază liberă, în forma sa neutră. Formele de dozare descrise aici sunt capsule cu soluție solidă pentru administrare orală unui subiect.

Așa cum este descris mai sus, capsulele cu soluție solidă pot cuprinde aproximativ 1 până la 2,8% din Compusul 1 în greutate din totalul umpluturii capsulei cu soluția menționată. În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluție solidă este de aproximativ 130 mg până la aproximativ 900 mg. Astfel, în unele exemple de realizare, capsulele de dozare unică pot include 1,3 mg până la 25,2 mg de Compus 1 ca bază liberă, în forma sa neutră.

[0076] În unele aspecte, prezenta dezvăluire furnizează o singură capsulă de dozare unitară care cuprinde aproximativ 2,6 mg până la 25,2 mg de Compus 1 ca bază liberă, în forma sa neutră



și un vehicul care cuprinde hidroxistearat
de macrogol-40-glicerol și PEG-4000.

în care greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de aproximativ 50:50 de macrogol-40 glicerol hidroxistearat la PEG-4000.

În unele exemple de realizare, capsulele cu soluție solidă cuprind aproximativ 2% din Compusul 1 în greutate din totalul umpluturii capsulei cu soluția menționată. În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluție solidă este de aproximativ 130 mg până la aproximativ 900 mg. În astfel de exemple de realizare, capsulele de dozare unică pot include 2,6 mg până la 18 mg de Compus 1 ca bază liberă, în forma sa neutră. În unele exemple de realizare, capsulele de dozare unică pot include 10 mg de Compus 1 ca bază liberă, în forma sa neutră.

Greutatea totală de umplură a capsulei de dozare unitară este de aproximativ 100 mg până la aproximativ 1.000 mg. În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii capsulei unice de dozare este de aproximativ 130 mg până la aproximativ 900 mg. În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii capsulei unice de dozare este de aproximativ 250 mg până la aproximativ 750 mg. În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii capsulei unice de dozare este de aproximativ 500 mg.

În unele exemple de realizare, capsula de dozare unică are dimensiunea #00, #1, #2, #3, #4, sau #5. În unele exemple de realizare, capsula de dozare unică are dimensiunea #0. În unele exemple de realizare, capsula de dozare unică are dimensiunea #00. În unele exemple de realizare, capsula de dozare unică are dimensiunea #1. În unele exemple de realizare, capsula cu unitate unică are dimensiunea #2. În unele exemple de realizare, capsula de dozare unică are dimensiunea #3. În unele exemple de realizare, capsula de dozare unică are dimensiunea #4. În unele exemple de realizare, capsula de dozare unică are dimensiunea #5.

În unele exemple de realizare, forma de dozare a capsulei este o capsulă tare. În unele exemple de realizare, forma de dozare a capsulei este o capsulă moale.

În capsula de dozare unitară a prezentei invenții, greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de aproximativ 50:50 de hidroxistearat de macrogol-40-glicerol și PEG-4000. Într-o variantă de realizare preferată, raportul hidroxistearat de macrogol40-glicerol la polietilen glicol 4000 (PEG-4000) este 50:50.

E. Truse

Dezvăluirea cuprinde, de asemenea, truse care cuprind o capsulă cu soluție solidă din prezenta invenție, sau o singură capsulă de dozare unitară a prezentei invenții. În unele aspecte, aici sunt furnizate truse care cuprind o capsulă cu soluție solidă din prezenta invenție. În unele exemple de realizare, aici sunt furnizate una sau mai multe capsule de dozare unitară din prezenta invenție.

Unele dintre trusele descrise aici includ o etichetă care descrie o metodă de administrare a unei capsule cu soluție solidă din prezenta invenție.. Unele dintre trusele descrise aici includ o etichetă care descrie o metodă de tratare a unei boli sau tulburări care implică activarea patologică a receptorilor C5a. În unele exemple de realizare, trusele descrise aici includ o etichetă care descrie o metodă de tratare a vasculitei asociate ANCA.

Capsula cu soluție solidă din prezenta invenție poate fi ambalată într-o sticlă, un borcan, flacon, fiolă, tub, blister sau alt sistem de închidere a containerului aprobat de Food and Drug Administration (FDA), sau de alt organism de reglementare, care poate furniza una sau mai multe doze unitare care conțin capsule cu soluție solidă din prezenta invenție, sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia. În unele exemple de realizare, capsula cu soluție solidă din prezenta invenție este ambalată într-o sticlă. Pachetul sau distribuitorul poate fi, de asemenea, însoțit de o notificare asociată recipientului într-o formă prescrisă de o agenție guvernamentală care reglementează fabricarea, utilizarea sau vânzarea produselor farmaceutice, anunțul indicând aprobarea agenției. În anumite aspecte, trusa poate include o capsulă cu soluție solidă din prezenta invenție, un sistem de închidere a recipientului care include formularea, sau una sau mai multe forme de unități de dozare incluzând formularea și o notificare sau instrucțiuni care descriu o metodă de utilizare așa cum este descrisă aici. .

IV. Exemple

Exemplul 1: Compusul 1 ca bază liberă prezintă o solubilitate slabă

S-a evaluat solubilitatea compusului 1 în soluții tampon cu pH ajustat (de la pH 2 la 12), în apă, în HCl 0,1 M și în fluid gastric simulat (SGF), în fluid intestinal simulat în stare

hrănită și în stare de repaus (FeSSIF, FaSSIF), datele sunt prezentate în Tabelul 1, de mai jos și FIG. 1.

Tabelul 1: Profilul de solubilitate la pH al compusului 1

Solvent	pH-ul real	μg/ml
Tampon pH 2	1,99	0,863
Tampon pH 3	3,01	0,101
Tampon pH 4	4,01	0,013
Tampon pH 5	5,00	0,021
Tampon pH 6	6,00	0,021
Tampon pH 7	7,03	0,053
Tampon pH 8	8,00	0,068
Tampon pH 9	9,00	0,101
Tampon pH 10	9,95	0,030
Apă	5,92	0,008
HCl 0,1 N	1,05	8,050
SGF, pH 1,6	1,39	2,645
FeSSIF, pH 5	4,98	2,092
FeSSIF, pH 6,5	6,47	1,961
FaSSIF, pH 6,5	6,47	0,656

Compusul 1 ca bază liberă are o solubilitate apoasă foarte slabă pe spectrul complet al intervalului de pH, inclusiv mediul biorelevant și apă (fără efect de sare).

Exemplul 2: Prepararea unei formulări lichide de PEG400/EtOH și Compus 1

Formulările lichide de PEG400/EtOH și Compus 1 pot fi preparate folosind metode generale pentru a face formulări lichide cunoscute în domeniu. De exemplu,

Compusul 1 a fost dizolvat în EtOH cu agitare și la temperatura ambiantă, apoi a fost adăugată cantitatea dorită de PEG400 pentru a obține rapoartele dorite.

Toate cele trei formulări de concentrație în PEG-400/etanol depozitate la stabilitate la frigider (5°C/ambiant), la temperatura camerei (25°C/60% RH), la condiții normale de lumină de laborator și la stabilitate accelerată (40°C/75% RH) a apărut stabil după 1 săptămână, valorile testului Compusului 1 au variat între 98,1-103,1 % din revendicarea etichetei. Totalul impurităților găsite în toate formulările după 1 săptămână au fost în intervalul 0,28-0,34% a/a al picurilor totale; cea mai mare impuritate individuală a fost raportată la 0,17% a/a cu un timp de retenție relativ de 0,90-0,94.

În ciuda acestor rezultate, formulările cu etanol pot introduce inexactitate a dozării și medicamente nedizolvate datorită evaporării etanolului atât în timpul preparării dozei, cât și în timpul depozitării. Ca atare, formulările cu etanol nu oferă atributele necesare.

Exemplul 3: Explorarea excipienților alternativi pentru formulări lichide cu Compusul 1

Formulările lichide ale prezentului exemplu sunt preparate așa cum este descris în Exemplul 2. Când sunt incluși excipienți suplimentari, aceștia sunt adăugați după dizolvarea Compusului 1 în etanol.

Datele din acest test sunt rezumate în Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2: Excipienți/Solvenți alternativi testați

Formulări	Solubilitate (mg/ml)	Observații suplimentare
PEG400/propilenglicol (50/50 v/v)	10,87	-Oarecum dizolvat peste noapte, totuși, precipitate cu adaos de suc de merisor.
PEG400/EtOH/Solutoi HS 15 (50/45/5 v/v)	~ 30 (vizual)	Evaluarea vizuală a solubilității pe baza unei soluții de control de PEG400/EtOH (50/50%v/v) cu 30 mg/ml, Compusul 1 nu este complet solubil în vehiculul de control. Câteva particule API rămase peste noapte, nu s-a încercat cu suc de merișoare.

Formulări	Solubilitate (mg/ml)	Observații suplimentare
------------------	-----------------------------	--------------------------------

PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (50/40/10 v/v)	~ 30 (vizual)	Evaluarea vizuală a solubilității pe baza unei soluții de control de PEG400/EtOH (50/50%v/v) cu 30 mg/ml, Compusul 1 nu este complet solubil în vehiculul de control. Câteva particule API rămase peste noapte, nu s-a încercat cu suc de merișoare.
PEG400/EtOH/Transcutol (50/45/5 v/v)	P ~ 30 (vizual)	Evaluarea vizuală a solubilității pe baza unei soluții de control de PEG400/EtOH (50/50%v/v) cu 30 mg/ml, Compusul 1 nu este complet solubil în vehiculul de control. Câteva particule API rămase peste noapte, nu s-a încercat cu suc de merișoare.
PEG400/EtOH/Transcutol (50/40/10 v/v)	P ~ 30 (vizual)	Evaluarea vizuală a solubilității pe baza unei soluții de control de PEG400/EtOH (50/50%v/v) cu 30 mg/ml, Compusul 1 nu este complet solubil în vehiculul de control. Câteva particule API rămase peste noapte, nu s-a încercat cu suc de merișoare.
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (70/25/5 v/v)	20,0	Precipitatul se formează în suc de merișoare.
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (70/20/10 v/v)	20,4	Precipită lent cu adaos de suc de merișoare. Amestecul a fost o suspensie netedă. Nu se mai lucrează cu Solutol, toxicitate orală necunoscută din feedbackul de la furnizor pentru ChemoCentryx.
PEG400/EtOH/Transcutol (50/45/5 v/v)	P19,9	Precipitatul fin se formează în suc de merișoare pentru a da un amestec dispersat de particule mici, particule care nu sunt ușor de observat în comparație cu în Solutol, rezultând o soluție netedă care durează câteva ore.
PEG400/EtOH/Transcutol (50/40/10 v/v)	P20,2	Precipitatul fin se formează în suc de merișoare pentru a da un amestec dispersat de particule mici, particule care nu sunt ușor de observat în comparație cu în Solutol, rezultând o soluție netedă care durează câteva ore.
Captisol în apă (40% g/v)	0,01	API nedizolvat peste noapte chiar și cu încălzire la 60°.
Cavitron W7 HP5 în apă (40% g/v)	0,05	API nedizolvat peste noapte chiar și cu încălzire la 60°.

Formulări	Solubilitate (mg/ml)	Observații suplimentare
PEG400/EtOH/Cremophor EL (50/45/5 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	O soluție translucidă cu particule fine plutitoare.
PEG400/EtOH/Cremophor EL (50/40/10 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	Soluția inițială care conține Cremophor EL a fost translucidă; soluția a devenit limpede la adăugarea sucului de merișoare. Observarea la microscop nu arată particule API nedizolvate, aspect similar cu vehiculele placebo.
PEG400/EtOH/Cremophor EL (70/25/5 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	O soluție translucidă.
PEG400/EtOH/Cremophor EL (70/20/10 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	Soluția inițială care conține Cremophor EL a fost translucidă; soluția a devenit limpede la adăugarea sucului de merișoare. Observarea la microscop nu arată particule API nedizolvate, aspect similar cu vehiculele placebo.
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/40/10 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	Soluția inițială care conține Cremophor EL a fost translucidă; soluția a devenit limpede la adăugarea sucului de merișoare. Observarea la microscop nu arată particule API nedizolvate, aspect similar cu vehiculele placebo.
PEG400/EtOH/Transcutol P (70/20/10 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	Soluția inițială care conține Cremophor EL a fost translucidă; soluția a devenit limpede la adăugarea sucului de merișoare. Observarea la microscop nu arată particule API nedizolvate, aspect similar cu vehiculele placebo.
Miglyol 810	Nu a fost testat	Nemiscibil în prezența PEG400 în proporții de 30-70%, chiar și la adăugarea de etanol.

Formulările particulare testate aici au furnizat Compusul 1 complet dizolvat. În ciuda acestei promisiuni, cele mai pozitive formulări au inclus fiecare etanol, care, așa cum este descris în Exemplul 2, poate introduce inexactitatea dozării și medicamente nedizolvate datorită evaporării etanolului atât în timpul preparării dozei, cât și în timpul depozitării.

Exemplul 4: Prepararea capsulelor cu soluție solidă care cuprind Compusul 1 într-un amestec 50:50 de macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000

Fabricarea capsulelor cu soluția solidă a Compusului 1 a utilizat un echipament farmaceutic tradițional pentru forme de dozare orală, adecvat pentru umplerea capsulelor de gelatină tare. Masa de umplere a capsulei este un vas standard încălzit din oțel inoxidabil cu agitator/omogenizator.

O listă a echipamentelor uzuale necesare procesului de fabricație se găsește în Tabelul 3. Exemplele de echipamente sunt enumerate doar în scop informativ.

Tabelul 3: Echipamente utilizate în fabricație

Etapă de fabricație	Echipamente	
	Tip de echipament	Exemplu
Topirea macrogol-glicerol hidroxistearatului	Cuptor de incalzire	Cuptor de uscare Despatch, sau un echivalent
Dezaglomerarea compusului 1	Moara de cernere	Quadro Comill, sau un echivalent
Amestecarea	Vas de amestec din oțel inoxidabil cu manta	Mixer omogenizator Olsa 150 litri, sau un echivalent
Încapsulare	Încapsulator cu deplasare de volum	Dispozitiv de umplere Shionogi F40, sau un echivalent
Bandare capsule	Mașină de bandat capsule	Mașină de bandare pentru capsule Shionogi S40, sau un echivalent
Verificare cântărire	Sortator de greutate	Sortator de greutate Qualicaps CWI90, sau un echivalent
Detectarea metalelor	Detector de metale	Detector de Metal Lock Insight PH, sau un echivalent
Ambalare primară	Linie de ambalare comercială automată	Numărător de capsule Deckert și linie de umplere a vaselor, sau un echivalent

Controalele în timpul procesului pentru procesul de fabricare a produselor medicamentoase sunt rezumate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Controale în proces pentru Compusul 1 10 mg capsulă tare

Etapă	Test în proces	Procedura analitică	Limită în proces

Amestecare	dizolvarea DS	Test centrifugă cu	Absența substanței medicamentoase nedizolvate
Etapă	Test în proces	Procedura analitică	Limită în proces
Amestecarea	Verificare dizolvare DS	Vizual	Soluție limpede
Încapsulare	Greutate individuală	Cântărire	T1±3%; T2±5%
	Aspect	Vizual	Nici un defect pe suprafața capsulei
Verificare greutate/	Aspect	Vizual	Pe site AQL
Inspecție	Greutate individuală	Cântărire	Țintă ± 5%
Ambalar	Cuplul capacului	Tester de cuplu	Suficient pentru a activa funcția CR
	Integritate sigiliu	Vizual	Sigiliu Intact

Pe lângă testul vizual pentru verificarea dizolvării substanței medicamentoase, a fost efectuat un test de centrifugare. Din vas a fost prelevată o probă, centrifugată și controlată pentru absența substanței medicamentoase nedizolvate. Dacă substanța medicamentoasă nu este complet dizolvată, sunt vizibile particulele albe la vârful tubului de centrifugare.

Sunt preparate capsule de Compus 1 cu soluție solidă 10 mg cu componentele rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Compoziția compusului 1 capsule tari 10 mg

Componentă	Funcție	10 mg Capsulă	
		(mg)	% (g/g)
Compusul 1	Substanța medicamentoasă	10,0	2,0
Macrogol-glicerol hidroxistearat (de ex., Cremophor RH40)	Vehicul/solubilizator	245,0	49,0
Polietilen glicol 4000 (PEG-4000)	Vehicul/solubilizator	245,0	49,0
Umplere totală pe capsulă		500,0	100%

Capsulă de gelatină tare, portocaliu deschis opac/galben opac, dimensiune 0	Învelișul capsulei	96 Aproximativ.	NA
Banda de etanșare cu gelatină	Sigilant pentru capsule	5 Aproximativ.	NA
Total		601 Aproximativ.	NA

Formulările de soluție solidă din Tabelul 5 au fost preparate conform procedurii de fabricație prezentat în FIG. 2. Etapele utilizate sunt detaliate mai jos:

1. Macrogol-glicerol hidroxistearatul a fost topit într-un cuptor cu încălzire directă la $60 \pm 10^{\circ}\text{C}$
2. Polietilenglicolul-4000 (PEG-4000) a fost topit într-un vas de amestecare cu manta la aproximativ $80 - 85^{\circ}\text{C}$. Agitarea începe odată ce PEG-4000 este în mare măsură dizolvat.
3. Vasul de amestecare cu manta cu PEG-4000 topit a fost răcit la $60 \pm 10^{\circ}\text{C}$. Macrogol-glicerol hidroxistearatul de topit este adăugat în vas și amestecat sub vid pentru a dezaera soluția.
4. Compusul 1 a fost adăugat în vasul de amestecare și complet dizolvat cu agitare la $60 \pm 5^{\circ}\text{C}$ timp de cel puțin 3,5 ore.
5. Capsulele de mărimea 0 au fost umplute până la greutatea de umplere țintă de 500 mg utilizând un încapsulator automat prevăzut cu o pompă volumetrică. Soluția de umplere din buncărul de încapsulare cu manta a fost menținută la aproximativ $60 - 65^{\circ}\text{C}$ în timpul operațiunii de umplere a capsulei.
6. Capsulele umplute au fost etanșate cu o bandă de gelatină care este menținută la aproximativ $50 - 55^{\circ}\text{C}$.
7. Capsulele finite au fost uscate pe tăvi la temperatura camerei.

Compoziția capsulei de gelatină și a soluției de etanșare cu gelatină sunt descrise în Tabelul 6 și, respectiv, în Tabelul 7.

Tabelul 6: Compoziția capsulei de gelatină tare de dimensiunea 0

Componentă	Funcție	Cantitate pe capsulă
------------	---------	----------------------

		(mg)	% (g/g)
Cap: Portocaliu deschis Opac			
Oxid de fier roșu	Colorant	0,24	0,25
Oxid de fier galben	Colorant	0,24	0,25
Dioxid de titan	Colorant	1,92	2
Gelatină	Structură	93,60	97,5 (q.s.)
Componentă	Funcție	Cantitate pe capsulă	
		(mg)	% (g/g)
Corp: galben opac			
Oxid de fier galben	Colorant	0,24	0,25
Dioxid de titan	Colorant	1,92	2
gelatină	Structură	93,84	97,75 (q.s.)
Greutate capsule (mărime 0)		96 ± 6	N A
q.s.= cantitate suficientă			

Tabelul 7: Compoziția soluției de etanșare cu gelatină

Componentă	Funcție	10 mg Capsula	
		(mg)	% (g/g)
Gelatină	Etanșant	4,8	21,7
Polisorbat 80	Plastifiant	0,2	0,9
Apă, purificată ^a	Solvent	17,0	77,4
Total pe capsulă		cca. 5 mg	100%
^a Eliminat în timpul procesării			

Exemplul 5: Testarea unor formulări alternative de macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000

Folosind procedurile generale prezentate în Exemplul 4, au fost preparate formulări de macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000 (50:50, 70:30, 30:70 și 90:10 (g/g) macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000).

Fiecare dintre formulările preparate a fost caracterizată utilizând calorimetrie cu scanare diferențială (DSC). Formulările care cuprind macrogol-40-glicerol

hidroxistearat:PEG-4000 la 50:50 și 30:70 par să aibă un vârf endotermic larg în termogramele DSC, implicând o fază solidă miscibilă (*a se vedea*, FIG. 3 și FIG. 4, respectiv). Comparativ, formulările care cuprind macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000 care au 90:10 & 70:30 prezintă două picuri endotermice separate în termogramele DSC, indicând o potențială separare a fazelor (*a se vedea*, FIG. 5 și datele nu sunt afișate).

Exemplul 6: Profilul de dizolvare al capsulei cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1

Capsulele cu soluție solidă ale Compusului 1 care cuprind 30:70 și 50:50 (g/g) macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000 au fost preparate așa cum este descris în Exemplul 4.

Pentru studiile de dezvoltare a dizolvării a fost selectat aparatul USP II (palette) cu volum mediu de 900 ml la $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Vasele sunt de 1000 ml, din sticlă transparentă, cu fund rotund. Mediile reprezintă condiții fiziologice. Au fost selectate palette cu scufundare peste coșuri pentru a asigura o agitație suficientă în timpul testului de dizolvare și pentru a menține capsula în zona de agitare a paletei în timpul dezintegrării.

FIG. 6 reprezintă dizolvarea fiecărei probe testate. Proba de macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000 50:50 a demonstrat o dizolvare rapidă, în timp ce proba de macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000 30:70 a demonstrat caracteristici inițiale de dizolvare mai lente.

Pentru a confirma reproductibilitatea amestecului de macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000 50:50, au fost testate probe din mai multe loturi care pregătesc formularea 50:50. Într-adevăr, FIG. 7 demonstrează că se realizează eliberarea rapidă, reproductibilă a Compusului 1.

Exemplul 7: Degradarea forțată a capsulei cu soluție solidă care cuprinde

Compusul 1 într-un amestec 50:50 de macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG4000

Identificarea produșilor de degradare forțată în capsulele cu soluție solidă de Compus 1 a fost efectuată utilizând HPLC cu detectare cu matrice de fotodiode. Capsulele au fost expuse la condiții de stres (acid, bază, peroxid, căldură, lumină, căldură și

umiditate), iar cromatogramele și datele din probele stresate au fost apoi comparate cu o probă de control nestresată. Au fost raportați numai acele produse de degradare găsite în probele stresate, dar nu și în proba de control nestresată. Un rezumat al rezultatelor în condiții de stres este rezumat în Tabelul 9 pentru capsulă și în Tabelul 10 pentru produsele de degradare găsite pentru capsulele stresate. Detaliile fiecărei stări testate sunt prezentate în Tabelul 8. În toate condițiile de stres studiate, picul Compusului 1 nu a arătat nici o co-elutie sau interferență de la produsele potențiale de degradare pe baza rezultatelor de puritate maximă de la detectarea cu matrice de diode.

Tabel 8: Condiții de expunere la degradare forțată (5 capsule pe condiție)

Condiție de stres	Volumul soluției de reactiv (ml)	Temperatura (°C)	Durată	Agent de neutralizare volum (ml)
Acid	10 ml HCl 10 N	Ambientală	24 ore	10 ml NaOH 10 N
Baza	10 ml NaOH 10 N	Ambientală	24 ore	10 ml HCl 10 N
Oxidare	10 ml 30% H ₂ O ₂	Ambientală	24 ore	10 ml 30% Na ₂ SO ₃
Căldură ^a	NA	80°C	3 zile	NA
Căldură și umiditate ^a	NA	40°C/75% RH	3 zile	NA
Fotostabilitate ^a	NA	Ambientală	Pe IC H Q1B	NA

^a Metoda de testare a probelor preparate pe capsulă; NA - Nu se aplică

Tabelul 9: Rezumatul testului și puritatea maximă pentru studiile de degradare forțată a Compusului 1 capsule dure 10 mg

Condiții de stres	Probă	% Recupera re Compus 1	Unghiul picului de puritate	Pragul picului de puritate	Picul este pur? ¹
Martor	Capsule întregi	97,8	0,113	0,663	da
Hidroliză acidă		96,4	0,099	0,571	da
Hidroliză bazică		105,4	0,294	2,311	da
Oxidare		73,3	0,101	0,349	da
Căldură (80°C)		100,9	0,117	0,723	da

Căldură și umiditate (40°C/75% RH)	97,5	0,131	0,660	da
------------------------------------	------	-------	-------	----

¹ - Vârful este omogen din punct de vedere spectral dacă Unghiul picului de puritate < Pragul picului de puritate

Tabelul 10: Rezumatul produselor de degradare găsite în condiții de degradare forțată pentru capsule dure

Stare de stres	Timp de retenție relativ (RRT)	% Găsite	% Total Substanțe asociate	% echilibru de masă
Martor	0,780*	0,06	0,06	97,8
Hidroliză acidă	0,394	0,06	0,22	96,6
	0,716	0,09		
	0,780*	0,07		
Hidroliză bazică	0,837	0,07	0,17	105,6
Stare de stres	Timp de retenție relativ (RRT)	% Găsite	% Total Substanțe asociate	% echilibru de masă
	0,856	0,09		
Oxidare	0,707	0,51	25,50	98,8
	0,781*	0,11		
	0,798	4,70		
	0,806	3,29		
	0,867	0,29		
	0,892	0,18		
	0,931	8,10		
	1,112	0,07		
	1,179	0,43		
	1,208	5,47		
	1,233	0,15		
	1,313	1,97		
	1,443	0,09		
	1,488	0,06		
	1,547	0,08		

Căldură (80°C)	0,780*	0,12	0,12	101,0
Căldură și umiditate (40°C/75% RH)	0,779*	0,07	0,07	97,6
* Anilină (C0332414), RRT ~0,78				

Nu s-a observat nicio degradare pentru capsulele placebo în condițiile de stres evaluate.

S-a constatat că capsulele de Compus 1 se degradează cel mai mult sub stres oxidativ, unde s-au observat un total de cincisprezece (15) degradanți. Hidroliza acidă a dus la trei (3) degradanți, hidroliza bazică a produs doi (2) degradanți, iar căldura și căldura/umiditatea au produs un singur degradant (RRT 0,78). Impuritatea la un RRT de 0,78 a crescut doar puțin sub căldură (80°C) și stres oxidativ, dar nu sa schimbat în condiții acide sau bazice.

În general, acest studiu arată că capsulele cu soluție solidă de Compus 1 sunt destul de stabile atunci când sunt expuse la toate condițiile de stres, cu excepția stresului oxidativ.

Exemplul 8: Date farmacocinetice ale capsulei cu soluție solidă la câini

Capsulele cu soluție solidă ale Compusului 1 care cuprind 50:50 macrogol-40glicerol hidroxistearat:PEG-4000, sau 100% macrogol-40-glicerol hidroxistearat au fost preparate utilizând procedurile generale descrise în Exemplul 4. Etapele de încălzire PEG au fost omise pentru formulări de macrogol-40 glicerol hidroxistearat 100%. Aceste formulări au fost dozate la câini beagle (masculi) la 20 mg pe câine pentru a evalua profilul farmacocinetic. Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 11 (mai jos și prezentate în FIG. 8 (macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000 50:50 și FIG. 9 (macrogol-40-glicerol hidroxistearat 100%).

Tabelul 11: Rezumatul datelor farmacocinetice la câine când se administrează 20 mg/câine de Compus 1

Timp [h]	PO: 20 mg/câine în macrogol-40glicerol hidroxistearat 100%	PO: 20 mg/câine în amestec 50:50 de macrogol-40-glicerol hidroxistearat: PEG-4000
	Conc. plasma. [ng/ml]	Conc. plasma. [ng/ml]

	T1	T2	T3	SD	In medie	T1	T2	T3	SD	Medie
C_{max} [ng/ml]	590	604	628	19.2	607	411	396	481	45,4	429
AUC_{inf} [ng•h/ml]	2658	3015	1662	701	2445	1306	1443	2153	455	1634
AUC_{0-t} [ng•h/ml]	2470	2996	1647	680	2371	1260	1394	2083	442	1579
MRT [h]	7,1	4,2	3,2	2,0	4,8	4,8	4,5	4,8	0,2	4,7
t_{1/2} [h]										
T_{max} [HR]	2,0	4,0	1,0	1,5	2,3	1,0	1,0	2,0	0,6	1,3

Deși formula de macrogol-40-glicerol hidroxistearat 100% a oferit o biodisponibilitate ridicată (după cum s-a determinat prin compararea AUC), formula de macrogol-40glicerol hidroxistearat 100% nu este la fel de stabilă. Într-o comparație paralelă a stabilității, ambele formulări dozate la câini au fost păstrate timp de 3 luni la 50°C. Formularea 100% macrogol-40-glicerol hidroxistearat a arătat o creștere a unei impurități (RRT 0,78), în timp ce formularea macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG4000 50:50 a rămas neschimbată. Aceasta demonstrează că formula macrogol-40glicerol hidroxistearat 100% nu este adecvată pentru uz farmaceutic, în timp ce formularea 50:50 este potrivită pentru uz farmaceutic.

Exemplul 9: Date farmacocinetice ale capsulei cu soluție solidă la oameni cu vasculită asociată ANCA

Capsulele cu soluție solidă ale Compusului 1 care cuprind macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000 50:50 au fost preparate utilizând procedurile generale descrise în Exemplul 4.

Pacienții cu AAV au fost randomizați și dublu-orb într-un studiu clinic controlat cu placebo, realizat în etape pentru a evalua eficacitatea și siguranța Compusului 1 formulat într-o soluție solidă așa cum este descris mai sus, cu prednison redus sau fără prednison în comparație cu standardul de îngrijire doză completă de prednison. Toți pacienții au primit fie ciclofosamidă (CYC) fie rituximab (RTX) intravenos. 22 de subiecți au primit 30 mg de Compus 1 așa cum este descris mai sus b.i.d. timp de 84

de zile și fără prednison (placebo care se potrivește cu prednison), 22 de subiecți au primit 30 mg Compus 1 așa cum este descris mai sus b.i.d. timp de 84 de zile plus o doză inițială redusă (adică, 20 mg/zi) de prednison și 23 de subiecți au primit Compusul 1 așa cum este descris mai sus - placebo potrivit b.i.d. timp de 84 de zile plus o doză inițială completă de prednison (adică 60 mg/zi). Toți subiecții au primit ciclofosfamidă IV, sau rituximab.

Parametrii PK ai Compusului 1 și concentrația medie a acestuia sunt prezentate în Tabelul 12. După prima doză de 30 mg Compus 1 în Ziua 1, Compusul 1 a fost absorbit rapid. $AUC_{0-6 \text{ ore}}$ și $C_{\max}$ ale compusului 1 au fost $580 \pm 219 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ și, respectiv, $188 \pm 69 \text{ ng/ml}$ (aceste expuneri PK au fost calculate folosind date de la pacienții cărora li s-a administrat atât prednison, cât și fără). Ziua 1 $C_{\max}$ a Compusului 1 la acești pacienți cu AAV (fără administrarea concomitentă de prednison: $C_{\max} = 166 \pm 55,2 \text{ ng/ml}$) a fost similară cu cea la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat aceeași formă de dozare, sugerând că nu există nicio diferență semnificativă între pacienții cu AAV și subiecții sănătoși în expunerea la Compus 1 după o singură doză orală.

Tabelul 12: Rezumatul parametrilor farmacocinetici medii pentru soluții solide care cuprind compusul 1 într-un amestec 50:50 de macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000 după administrarea orală a 30 mg de Compus 1 de două ori pe zi

Compusul 1									
Tratament	Compus 1 + Fără prednison			Compus 1 + Prednison în doză redusă			Compusul 1 cu sau fără prednison		
Parametrii PK	Rău	SD	N	Rău	SD	N	Rău	SD	N
Ziua 1 $C_{\max}$ (ng/ml)	166	55,2	21	214	76,2	18	188	69,1	39
Ziua 1 $T_{\max}$ (hr)	2,85	1,19	21	2,35	1,02	18	2,62	1,13	39
Ziua 1 $AUC_{0-6 \text{ ore}}$ (ng•hr/ml)	526	174	21	643	253	18	580	219	39
Zilele 57-85 $C_{\min}$ (ng/ml)	177	44,8	5	219	96,8	9	204	82,6	14

Pentru parametrii PK transformați în interior, mediile geometrice ale celor mai mici pătrate (LSMs) sunt calculate prin exponențierea LSMs din ANOVA. Pentru parametrul netransformat $T_{\max}$, LSMs sunt direct din ANOVA.
$T_{\max}$ este prezentat ca LSM netransformat.
Mediile geometrice ale celor mai mici pătrate (LSM) sunt calculate prin exponențierea LSMs din ANOVA.
Raportul mediu geometric (GMR) = $100 \times (\text{test/referință})$.
Pentru parametrii PK transformați în interior, CV intra-subiect (%CV) = $100 \times (\text{rădăcină pătrată}(\exp[\text{MSE}]-1))$.
Pentru parametrul netransformat $T_{\max}$, CV intra-subiect (%CV) = $100 \times (\text{rădăcină pătrată}[\text{MSE}]) / (\text{Media LSM})$.
MSE = Varianta reziduala din ANOVA.

Exemplul 11: Stabilitatea formulării capsulei cu soluție solidă

Starea fizică a substanței medicamentoase în capsulele cu soluție solidă din Compusul 1 care cuprinde macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000 50:50 preparat așa cum este descris în Exemplul 4 a fost evaluată în capsule depozitate mai mult de 2 ani sub 65% RH și la 25°C.

Umplutura capsulei din capsulele selectate a fost îndepărtată din învelișul capsulei și analizată folosind rezonanță magnetică nucleară ^{19}F în stare solidă (SS-RMN). După cum se arată în FIG. 11, nu există fenomene de cuplare a trifluormetilului ($-\text{CF}_3$) și grupări fluorură de aril (CF) în regiunile -62 ppm sau, respectiv, la -122 ppm, care sunt caracteristice substanței medicamentoase Compus 1 cristalin. Astfel, substanța medicamentoasă din matricea de umplere a capsulei a rămas dizolvată molecular în matrice, fără semne de descompunere.

Exemplul 12: Prepararea lotului de capsule cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1

Folosind procedurile generale prezentate în Exemplul 4, s-a preparat un lot care produce 300.000 de unități de capsule de 10 mg. Cantitățile utilizate pentru preparare sunt prezentate în Tabelul 14 și Tabelul 15.

Tabelul 14: Compoziția lotului pentru Compusul 1 capsule tari 10 mg (300.000 capsule)

Componentă	Cantitate teoretică pe lot 300.000de de capsule
Compus 1 cernut	3,0 kg
macrogol-40-glicerol hidroxistearat, USP-NF/Ph.Eur.	73,5 kg
Polietilen glicol 4000, USP-NF/Ph.Eur.	73,5 kg
Umplutura totală a capsulei	150 kg
Capsulă de gelatină tare, mărimea 0, portocaliu deschis opac/galben opac	300,000 unități (aprox. 28,5 kg)
Banda de etanșare cu gelatină ^a	1,5 kg
Total pe lot	180 kg
^a 1,5 kg rămân pe lot după ce apa purificată este îndepărtată în timpul procesului.	

Tabelul 15: Compoziția lotului pentru soluția de etanșare cu gelatină

Componentă	Cantitate teoretică pe lot de 13 kg
Gelatina, USP-NF/Ph.Eur.	2,8 kg
Polisorbat 80, USP-NF/Ph.Eur.	0,1 kg
Apă purificată, USP, Ph.Eur	10,1 kg
Total	13,0 kg

Deși invenția de mai sus a fost descrisă în detaliu cu titlu de ilustrare și exemplu în scopul clarității înțelegerii, un specialist în domeniu va aprecia că anumite schimbări și modificări pot fi practicate în scopul revendicărilor anexate.