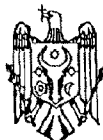




MD/EP 4138789 T2 2023.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 4138789 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 9/48 (2006.01.01)
A61K 31/4178 (2006.01.01)
A61P 11/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2023 0229 (22) Data de depozit: 2021.04.23 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 21724011.8, 2021.04.23 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 4138789, 2023.03.01 (31) Numărul cererii prioritare: 202006074 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2020.04.24 (33) Țara cererii prioritare: GB	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2023, 2023.11.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 23/2023, 2023.06.07 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2023, 2023.03.31
(71) Solicitant: VICORE PHARMA AB, SE (72) Inventatori: CAMBER Ola, SE; JOHANSSON Christina, SE (73) Titular: VICORE PHARMA AB, SE (74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Sofia	

(54) Compoziție nouă cu eliberare întârziată pentru administrare perorală

(57) Rezumat:

1
Se furnizează, în conformitate cu invenția, o compoziție farmaceutică care cuprinde N-butiloxicarbonil-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-izo-butiltiofen-2-sulfonamidă (C21), sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, compoziție în care C21 sau sarea acestuia este protejat prin prezența unui înveliș cuprinzând o substanță enterică. Formele de dozare preferate cuprind capsule în care C21 sau sarea acestuia este

2
prezent sub forma unui amestec de pulbere uscată sau o suspensie de particula de C1 într-un solvent în care este insolubil. Astfel de forme de dozare sunt utile în tratamentul bolilor de plămâni, cum este fibroza pulmonară idiopatică, sarcoidoza și leziuni tisulare induse de virus respirator.

Revendicări: 15

MD/EP 4138789 T2 2023.11.30

(54) New delayed release composition for peroral administration**(57) Abstract:**

1

According to the Invention there is provided a pharmaceutical composition comprising N-butyloxycarbonyl-3-(4-imidazol-1-ylmethylphenyl)-5-iso-butylthiophene-2-sulfonamide (C21), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, in which composition the C21 or salt thereof is protected by the presence of a coating comprising an enteric substance. Preferred

2

dosage forms comprise capsules in which C21 or salt thereof is presented in the form of a dry powder mixture or a suspension of particles of C21 in a solvent in which it is Insoluble. Such dosage forms find utility in the treatment of lung diseases, such as idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis and respiratory virus-induced tissue damage.

Claims: 15

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****Domeniul invenției**

5 Această invenție se referă la noi forme de dozare farmaceutice, utilizarea lor ca medicamente și în special la administrarea lor pentru tratarea, *printre altele*, a bolilor pulmonare, de exemplu boli pulmonare interstițiale.

Stadiul tehnicii

10 Bolile pulmonare interstițiale (BPI) sunt un grup de boli pulmonare care afectează interstițiul, caracterizate prin cicatrice și/sau îngroșare a țesutului din jurul alveolelor și astfel inhibă procesul respirator.

BPI-urile sunt distincte de bolile obstructive ale căilor respiratorii (de exemplu, boala obstructivă cronică a căilor respiratorii (BPOC) și astmul), care sunt de obicei caracterizate prin îngustarea (obstrucția) bronhiilor și/sau bronhiolilor. BPI-urile pot fi cauzate de leziuni ale plămânilor, care declanșează un răspuns anormal de vindecare, dar, în unele cazuri, aceste boli nu au o cauză cunoscută. BPI-urile pot fi declanșate de substanțe chimice (silicoză, azbestoză, anumite medicamente), infecții (de exemplu, pneumonie) sau alte boli (de exemplu, artrită reumatoidă, scleroză sistemică, miozită, pneumonită de hipersensibilitate sau lupus eritematos sistemic).

20 Cele mai frecvente BPI-uri sunt fibroza pulmonară idiopatică (FPI) și sarcoidoza, ambele fiind caracterizate prin inflamație cronică și funcție pulmonară redusă.

Sarcoidoza este o boală de cauză necunoscută care se caracterizează prin colecții de celule inflamatorii care formează bulgări (granuloame), deseori începând în plămâni (precum și piele și/sau ganglionii limfatici, deși orice organ poate fi afectat). Atunci când sarcoidoza afectează plămânii, simptomele includ tuse, respirație șuierătoare, dificultăți de respirație și/sau durere în piept.

25 Tratamentele pentru sarcoidoză sunt specifice pacientului. În cele mai multe cazuri, este posibil tratamentul simptomatic cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), dar pentru cei care prezintă simptome pulmonare sunt adesea folosiți glucocorticoizi (de exemplu, prednison sau prednisolon), antimetaboliți și/sau anticorpi monoclonali anti-factorul de necroză tumorală.

30 FPI este o boală pulmonară de cauză necunoscută care afectează aproximativ 5 milioane de oameni la nivel global. Nu are opțiuni de tratament curativ cu excepția, în cazuri rare, a transplantului pulmonar, care are ca rezultat o deteriorare cronică, ireversibilă, progresivă a funcției pulmonare și, în majoritatea cazurilor, ducând la deces în 2-5 ani (supraviețuirea mediană 2,5 până la 3,5 ani). În timp ce prognosticul general este sărac în FPI, este dificil de prezis rata de progresie la pacienții individuali. Factorii de risc pentru FPI includ vârsta, sexul masculin, predispoziția genetică și istoricul de fumat de țigară. Incidența anuală este între 5-16 la 100000 de persoane, cu o prevalență de 13-20 de cazuri la 100000 de persoane, crescând dramatic odată cu vârsta (King Jr TE și colaboratorii, Lancet (2011) 378, 1949-1961; Noble PW și colaboratorii, J. Clin. Invest. (2012) 122, 2756-2762). FPI este limitată la plămâni și este recalcitrant la terapiile care vizează sistemul imunitar care îl deosebește de fibroza pulmonară (FP) asociată cu boli sistemice.

40 Pacienții cu FPI caută de obicei asistență medicală din cauza dispneei de efort cronice și progresive și a tusei. Imagistica pulmonară evidențiază în mod clasic bronșiectazie de tracțiune, sept interlobar îngroșate și fagure subpleural. Atunci când toate cele trei manifestări sunt prezente și nu există nicio dovadă a unei boli sistemice a țesutului conjunctiv sau a expunerii mediului, este foarte probabil un diagnostic de FPI. Un diagnostic cert este de obicei pus prin biopsie pulmonară și necesită o echipă multidisciplinară de experiență, inclusiv pneumologi, radiologi și patologi cu experiență în BPI-uri.

45 FPI demonstrează fenotipuri diferite cu prognostic diferit, definite ca ușoare, moderate și severe. Cazurile ușoare urmează o cale stabilă sau progresivă lentă, pacienții având uneori nevoie de câțiva ani pentru a solicita sfatul medicului. FPI accelerată are o progresie mult mai rapidă cu supraviețuire scurtă, afectând un subgrup de pacienți, de obicei bărbați fumători de țigări. Exacerbările acute ale FPI sunt definite ca o agravare rapidă a bolii, iar pacienții din această subpopulație au rezultate foarte slabe, cu o rată ridicată a mortalității pe termen scurt. Cauza FPI este necunoscută, dar pare a fi o tulburare care decurge probabil dintr-o interacțiune a factorilor de mediu și genetici care are ca rezultat o remodelare neîncetată a țesutului determinată de fibroblaste, mai degrabă decât repararea normală; o patogeneză determinată în primul rând de fibroză, mai degrabă decât de inflamație. Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că boala este inițiată prin microleziuni ale celulelor epiteliale alveolare și apoptoză, activând celulele epiteliale învecinate și atrăgând celule stem sau progenitoare care produc factorii responsabili pentru extinderea populațiilor de fibroblaste și miofibroblaste într-un mod asemănător tumorii. Focarele

fibroblastice secretă cantități exagerate de matrice extracelulară care distruge parenchimul pulmonar și în cele din urmă conduc la pierderea funcției pulmonare.

Rata anuală medie de scădere a funcției pulmonare (capacitatea vitală) este în intervalul 0,13-0,21 litri. Simptomele preced diagnosticul cu 1-2 ani, iar semnele radiografice pot preceda simptomele (Ley B și colaboratorii, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2011) 183, 431-440).

Numeroase abordări de tratament au fost testate în modele preclinice și studii clinice, cum ar fi medicamente antiinflamatorii, imuno-modulatoare, citotoxice, antifibrotice generale, anti-oxidante, anticoagulante, anti-chemokine, anti-angiogenice, precum și blocanții RAS, antagoniști ai endotelinei și sildenafil, toate acestea practic s-au dovedit a oferi beneficii limitate sau deloc (Rafii R și colaboratorii, *J. Thorac. Dis.* (2013) 5, 48-73).

Tratamentul actual al FPI include suplimentarea cu oxigen. Medicamentele care sunt utilizate includ pirfenidona sau nintedanib, dar numai cu succes limitat în încetinirea progresiei bolii. În plus, ambele medicamente provoacă în mod obișnuit efecte secundare (predominant gastrointestinale).

Există dezavantaje asociate cu toate tratamentele medicamentoase pentru BPI (și FPI) menționate mai sus și există o nevoie clinică reală de tratamente mai sigure și/sau mai eficiente.

Restaurarea epiteliului alveolar este foarte de dorit ca efect terapeutic în FPI și, prin urmare, a fost testată și terapia cu celule stem. Unele studii preclinice au arătat promițătoare în utilizarea celulelor stem pluripotente care se pot diferenția în celule epiteliale și endoteliale pulmonare, reparând astfel leziunile pulmonare și fibroza.

În prezent, un transplant pulmonar este singura intervenție care îmbunătățește substanțial supraviețuirea la pacienții cu FPI. Cu toate acestea, complicațiile precum infecțiile și respingerea transplantului nu sunt neobișnuite.

Prin urmare, dezvoltarea de noi strategii de tratament pentru FPI este importantă. Astfel, provocarea fundamentală pentru viitor este dezvoltarea unor abordări terapeutice adecvate care să inverseze sau să oprească progresia bolii.

Sistemul renină-angiotensină (RAS) este un regulator cheie al homeostaziei tensiunii arteriale. Renina, o protează, scindează singurul său substrat cunoscut (angiotensinogenul) pentru a forma angiotensină I (Ang I), care, la rândul său, servește ca substrat pentru enzima de conversie a angiotensinei (ECA) pentru a forma Ang II. Hormonul endogen Ang II este o octapeptidă liniară (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸) și este o componentă activă a sistemului renină-angiotensină (RAS).

Receptorul angiotensinei II de tip 1 (AT1) este exprimat în majoritatea organelor și se crede că este responsabil pentru majoritatea efectelor patologice ale Ang II. Siguranța și eficacitatea losartanului (un inhibitor al receptorului AT1) au fost investigate recent într-un mic studiu pilot necontrolat, deschis, pentru FPI (www.clinicaltrials.gov număr de identificare NCT00879879).

Mai multe studii la adulți par să demonstreze că, în modularea răspunsului după stimularea Ang II, activarea receptorului angiotensinei II de tip 1 (AT2) are efecte opuse celor mediate de receptorul AT1.

De asemenea, s-a demonstrat că receptorul AT2 este implicat în apoptoză și inhibarea proliferării celulare (de Gasparo M și colaboratorii, *Pharmacol. Rev.*, 2000; 52:415-472).

De asemenea, agoniștii receptorilor AT2 s-au dovedit a fi de utilitate potențială în tratamentul și/sau profilaxia tulburărilor tractului digestiv, cum ar fi dispepsia și sindromul colonului iritabil, precum și insuficiența multiplă de organe (a se vedea Cererea internațională de brevet WO 99/43339).

Efectele farmacologice așteptate ale agonismului receptorului AT2 sunt descrise în general în de Gasparo M și colaboratorii, *supra*. Nu este menționat faptul că agonismul receptorului AT2 poate fi utilizat pentru a trata FPI.

Cererea internațională de brevet WO 2002/096883 descrie prepararea de imidazolil, triazolil și tetrazolil tiofen sulfonamide și derivați ca agoniști ai receptorului AT2. Dintre compușii descriși în acel document (ca exemplul 1) este N-butiloxicarbonil-3-(4-imidazol-1-ilmetilfenil)-5-izo-butiltiofen-2-sulfonamidă (Compusul 21 sau, așa cum este utilizat în continuare „C21”), care a fost selectat pentru dezvoltare clinică dintr-un grup de aproximativ 20 de analogi înrudiți ca agonist selectiv al receptorului AT2. C21 este acum în dezvoltare clinică pentru tratamentul tulburărilor în care se crede că tratamentul cu un agonist al receptorului AT2 este benefic, inclusiv FPI (a se vedea, de exemplu, Cererea internațională de brevet WO 2016/139475).

Lucrările de formulare efectuate cu privire la C21 și sărurile acestuia s-au dovedit extrem de dificile. Ca o consecință, C21 a fost formulat anterior ca o soluție apoasă, care este înghețată în timp ce este depozitată și apoi dezghețată imediat înainte de administrarea orală.

Solicitantul a lucrat cu acest ingredient activ de aproape 20 de ani și, până de curând, nu a reușit să obțină o formă farmaceutică acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, adică una în care ingredientul activ este stabil atunci când este depozitat la temperatura ambiantă.

În plus, într-o fază a unui studiu clinic efectuat pe subiecți sănătoși, efectuat pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica C21, a fost observat un efect pronunțat al alimentelor.

Acest lucru a fost neașteptat, având în vedere că lucrările preclinice nepublicate în fluidul intestinal simulat atât în starea de post cât și în cele hrănite par să fie suficiente pentru a permite disponibilitatea ingredientului activ în intestin pentru o bună absorbție la doze clinice.

Dezvăluirea invenției

Conform unui prim aspect al invenției, se furnizează o formă de dozare farmaceutică care este adecvată pentru administrare perorală la tractul gastrointestinal, formă de dozare care cuprinde o compoziție farmaceutică care cuprinde C21 sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, compoziție în care C21 sau sarea acesteia se protejează prin prezența unui înveliș care cuprinde o substanță enterică. Astfel de forme de dozare sunt în cele ce urmează menționate împreună ca 'formele de dozare conform invenției'.

Formele de dozare conform invenției sunt adecvate pentru administrare perorală și administrare, sub forma unei forme de dozare complete, la tractul gastrointestinal. Aceasta înseamnă că o formă de dozare a invenției ar trebui să fie adecvată pentru înghițire ca întreg, formă de dozare completă pentru consumul și/sau ingerarea ulterioară în tractul gastrointestinal și, în timpul utilizării, este înghițită și apoi consumată și/sau ingerată în acel tract.

În contextul prezentei invenții, o substanță „enterică” este utilizată pentru a acoperi, înveli și/sau încapsula o compoziție care cuprinde C21 sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru a preveni în mod substanțial eliberarea ingredientului activ din acea compoziție în stomac și/sau când intră în contact cu sucurile gastrice și/sau până când acea componentă ajunge în intestinul subțire. Prin „prevenirea substanțială”, includem faptul că nu mai mult de aproximativ 20%, cum ar fi aproximativ 15%, de exemplu aproximativ 10% sau mai particular, nu mai mult de aproximativ 5%, din ingredientul activ este eliberat în mediul acid al stomac.

Materialele de acoperire enterice obișnuite includ următoarele: acetat de celuloză, succinat de acetat de celuloză, ftalat de acetat de celuloză, tetrahidroftalat de acetat de celuloză, ftalat de acetat de polivinil, ftalat de hidroxietil etil celuloză, copolimeri de acid metacrilic, copolimeri acid polimetacrilic/acid acrilic, copolimeri de acid stiroil maleic, ftalat de hidroxipropil metil celuloză, rășini acrilice, trimelilat de acetat de celuloză, trimelilat de hidroxipropil metilceluloză, șelac, ftalat de hidroxietil etil celuloză, carboximetilceluloză și hidroxipropil metil celuloză acetat succinat. Substanțe enterice preferate includ ftalat de acetat de polivinil și, în mod particular, copolimeri de acid metacrilic.

Substanțele enterice pot fi utilizate pentru a înveli o varietate de forme de dozare. Există numeroase principii de formulare/dozare care pot fi folosite pentru a prepara formele de dozare ale invenției și acestea sunt descrise într-un sens nelimitativ în continuare.

În acest sens, C21 și sărurile acestuia pot fi prezentate în orice formă care poate fi învelită, înconjurată și/sau încapsulată cu o substanță enterică pentru a face o doză finală care este adecvată pentru administrare orală în tractul gastrointestinal și poate fi astfel furnizat sub formă de pulbere, amestec simplu, granule, pelete, mărgel, soluții și/sau suspensii. Formele de dozare finale includ pilule, comprimate, capsule, filme, soluții sau suspensii (de exemplu siropuri), pulberi, turte și altele asemenea.

Dacă C21 sau sarea acestuia este furnizată într-o formă de multi-particule sub formă de pulbere, granule, granule și/sau granule, particulele trebuie învelite, fie individual, fie colectiv, cu o substanță enterică. Acest lucru se poate face într-o varietate de moduri.

În acest sens, C21 și sărurile acestuia pot fi prezentate sub forma unui amestec simplu cu un sistem purtător, adică orice material inert acceptabil din punct de vedere farmaceutic care este capabil să crească masa unei compoziții sau a unui component al unei compoziții, pentru a oferi o formă farmaceutică manevrabilă adecvat.

Purtătorii adecvați includ astfel săruri anorganice acceptabile din punct de vedere farmaceutic, de exemplu clorură de sodiu, fosfat de calciu, difosfat de calciu hidrat, difosfat de calciu dehidrat, trifosfat de calciu, carbonat de calciu și sulfat de bariu; polimeri, de exemplu (în mod opțional cu siliciu) celuloză microcristalină, celuloză și polivinilpirolidonă reticulată; amidonuri; zaharuri și alcoolii zaharidici, de exemplu lactoză, manitol, xilitol, izomalt, dextroză; sau amestecuri de oricare dintre cele anterioare.

Materialele purtătoare sunt utilizate, de preferință, într-o cantitate între aproximativ 5% și aproximativ 90% în greutate, raportat la greutatea totală a compoziției cuprinzând C21 sau sarea acestuia care trebuie învelită. Un interval preferat este de la aproximativ 10% până la aproximativ 80% în greutate.

Materialele purtătoare preferate includ lactoză, xilitol, izomalt, celuloză microcristalină și, mai preferabil, manitol. Particulele purtătoare pot cuprinde amestecuri fizice ale oricăruia dintre materialele menționate mai sus și/sau pot cuprinde compozite din unul sau mai multe dintre aceste materiale.

Amestecuri de C21/sare cu amestecuri de materiale purtătoare pot fi apoi umplute direct în capsule înainte de aplicarea substanței enterice. Astfel de amestecuri pot fi, alternativ, granulate în

granule, granule sau granule, particule secundare care pot fi învelite individual cu o substanță enterică sau pot fi încărcate într-o capsulă adecvată înainte de învelirea cu o substanță enterică. Pulberile, pelete, granule sau mărgelile pot fi comprimate alternativ în tablete înainte de învelirea cu o substanță enterică.

Granularea poate fi efectuată folosind tehnici bine cunoscute, incluzând granularea uscată, granularea umedă, granularea în topitură, granularea termoplastică, granularea prin pulverizare sau extrudarea/sferonizarea.

Pulberile, granulele, peletele sau mărgelile care cuprind C21 sau sarea acestuia pot, pe lângă un material purtător, să cuprindă și alți aditivi farmaceutici utilizați în mod obișnuit și/sau excipienți care se utilizează în domeniu (a se vedea, de exemplu Rowe și colaboratorii, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, ediția a 8a. (2017) și documentele citate acolo).

Alți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic sunt cunoscuți persoanelor de specialitate în domeniu, cum ar fi lianți, agenți de dezintegrare, agenți de alunecare, lubrifianți și altele asemenea.

Lianții pot fi definiți ca materiale care sunt capabile să acționeze ca amplificatori ai formării de legături, care pot facilita comprimarea unei mase de pulbere în compacte coerente. Lianții adecvați includ polivinilpirolidonă, gelatină, alginat de sodiu, derivați de celuloză, cum ar fi hidroxipropil celuloză slab substituită, hidroxipropil metilceluloză, gumă de celuloză, celuloză microcristalină (opțional cu siliciu și altele asemenea. Dacă este prezent, liantul este folosit de preferință într-o cantitate între aproximativ 2% și aproximativ 50% în greutate raportat la greutatea totală a compoziției care cuprinde C21 sau sarea a acestuia. Un interval preferat este de la aproximativ 5% până la aproximativ 30% în greutate.

Agenți de dezintegrare sau dezintegrantii pot fi definiți ca materiale care sunt capabile să accelereze într-un grad măsurabil dezintegrarea/dispersia unei componente a unei compoziții cuprinzând C21 sau sarea a acestuia, cum ar fi o granulă sau o tabletă. Acest lucru poate fi realizat, de exemplu, prin faptul că materialul este capabil să se umfle și/sau să se extindă atunci când este pus în contact cu medii apoase (în special fluide corporale, inclusiv cele găsite în tractul gastrointestinal), provocând astfel cel puțin o parte dintr-o formă farmaceutică a invenției să se dezintegreze atunci când este atât de umezită. Agenții de dezintegrare adecvați includ polivinilpirolidonă reticulată, carboximetilceluloză de sodiu reticulată (croscarmeloză, de exemplu Ac-Di-Sol, FMC Corp., SUA), carboximetil amidon, amidon natural, amidon pregelatinizat, amidon de porumb, amidon de cartofi, amidon glicolat de sodiu. (Primojel®, DMV International BV, Olanda), hidroxipropil celuloză slab substituită și altele asemenea. Dezintegrantul (care poate cuprinde unul sau mai multe dintre materialele menționate mai sus) este folosit de preferință într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 1% (de exemplu, aproximativ 5%) și aproximativ 40% în greutate, raportat la greutatea totală a compoziției care cuprinde C21 sau sarea a acestuia.. Un interval preferat este de la aproximativ 5% (de exemplu, aproximativ 10%) până la aproximativ 30% în greutate. Agenții de dezintegrare preferați care sunt utilizați includ polivinilpirolidonă reticulată, carboximetilceluloză de sodiu reticulată, amidon glicolat de sodiu și, în special, hidroxipropil celuloză slab substituită.

Agenți de alunecare sunt materiale acceptabile din punct de vedere farmaceutic care promovează fluxul de pulbere prin reducerea frecării și/sau coeziunii între particule (dar nu au neapărat capacitatea de a reduce și/sau de a preveni aderența la materialele externe, cum ar fi mașinile de umplere a capsulelor sau buncărele). Materialele de alunecare adecvate acceptabile din punct de vedere farmaceutic includ astfel talcul, carbonatul de magneziu sau silicatul de calciu, deși este de preferat ca agentul de alunecare să fie un agent de alunecare hidrofil, cum ar fi una sau mai multe dintre diferitele forme de silice, inclusiv silice pirogenă/pirogenă sau, mai particular, silice. geluri, aerogeluri de silice și/sau dioxid de siliciu coloidal.

Lubrifianții sunt utilizați în mod obișnuit atunci când forma finală de dozare care trebuie înghițită este sub formă de tabletă și împiedică granulele sau pulberile să adere la matriță/fețele de perforare și promovează o eliminare lină din matriță după compactare. Lubrifianții adecvați includ acid stearic, stearil fumarat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc sau, de preferință, stearat de magneziu). Când se folosește un lubrifiant, acesta trebuie utilizat în cantități foarte mici (de exemplu, până la aproximativ 3% și, de preferință, până la 2%, în greutate, raportat la greutatea totală a compoziției care cuprinde C21 sau sarea a acestuia).

Alți excipienți care pot fi folosiți în forme farmaceutice orale includ agenți tensioactivi, agenți de umectare, arome (de exemplu, pudră de lămâie, mentol sau mentă), îndulcitori (de exemplu, neohesperidină, sucraloză sau acesulfam de potasiu), coloranți, antioxidanți (care pot fi prezenti în mod natural sau alți) de exemplu, hidroxitoluen butilat (BHT), vitamina C, vitamina EE, β-caroten, acid uric, uniuquion, superoxid dismutază (SOD), glutatation peroxidază sau peroxidază catalază)), conservanți și agenți de tamponare.

Acestea, precum și ceilalți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic menționați aici, pot fi disponibili comercial sau sunt descriși în alt mod în literatură, de exemplu, incluzând, pentru toate aceste tipuri de excipienți, pe cei descriși în, de exemplu, Rowe și colaboratorii, *supra* și Remington The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams și Wilkins, Philadelphia (2006) și documentele la care se face referire în acestea, dezvăluirile relevante în toate documentele cărora sunt încorporate prin prezenta prin referință. În caz contrar, prepararea formulărilor orale adecvate poate fi realizată în mod non-inventiv de către o persoană de specialitate folosind tehnici de rutină.

Granulele, peletele sau mărgelile pot fi prelucrate în continuare după formare. De exemplu, granulele uscate pot fi sparte, măcinate sau măcinate folosind o tehnică de măcinare adecvată pentru a produce material sub formă de particule de o dimensiune mai mică, care poate fi, de asemenea, cernut pentru a separa fracția de dimensiune dorită. Granulele umede pot fi cernute pentru a sparge aglomeratele de granule și pentru a îndepărta materialul fin. În ambele cazuri, materialul nefolosit subdimensionat (fin) și supradimensionat poate fi re-prelucrate pentru a evita risipa.

Cu toate acestea, amestecul de pulbere, granulat, comprimat sau capsulă este făcut înainte de învelirea cu substanța enterică, prepararea compoziției care trebuie învelită asigură că C21 sau sarea acceptabilă din punct de vedere din punct de vedere farmaceutic a acestuia este distribuită omogen în materialul purtător (și/sau alte excipienți care sunt/sunt angajați).

Pentru amestecuri simple, aceasta include amestecarea pentru o perioadă de timp care asigură un ingredient activ distribuit omogen, de exemplu așa cum este descris în continuare. Acesta poate varia în funcție de echipamentul utilizat.

Termenii „omogen” și „distribuit omogen” în contextul invenției înseamnă că există un conținut substanțial uniform de C21 sau sare a acestuia în materialul purtător (și/sau alți excipienți care sunt/sunt utilizați). Cu alte cuvinte, dacă mai multe (de exemplu, cel puțin, 2, mai preferabil aproximativ 6, cum ar fi aproximativ 10 până la aproximativ 30 sau mai multe, dacă este necesar) sunt prelevate probe dintr-un amestec care cuprinde ingredient activ și amestec de purtător, conținutul măsurat de ingredient activ care este prezent între astfel de probe dă naștere la o abatere standard de la cantitatea medie (adică coeficientul de variație și/sau abaterea standard relativă) mai mică de aproximativ 8%, cum ar fi mai puțin de aproximativ 6%, de exemplu mai puțin de aproximativ 5%, în special mai puțin de aproximativ 2%.

Echipamentele de amestecare preferate includ echipamente de amestecare standard, cum ar fi amestecătoare cu pahar, amestecare cu agitator (de exemplu Turbula), amestecătoare convective, cu buncăr și cu fluidizare. Amestecătoarele preferate includ aparatele de amestecare în V.

Comprimatele pot fi formate printr-un proces de compresie/compactare. Compresia/compactarea directă poate fi realizată folosind tehnici precum cele descrise în, de exemplu, *Pharmaceutical Dosage forms: Tablets*. Volumul 1, ediția a 3 a, Augsburg și colaboratorii (eds.), CRC Press (2008) și documentele citate acolo. Echipamentele de compactare adecvate includ mașini standard de comprimare, cum ar fi Kilian SP300 sau Korsch EK0.

Este de preferat ca compoziția cuprinzând C21 sau sarea acestuia să fie conținută într-o capsulă care este adecvată pentru o astfel de administrare perorală.

Capsulele adecvate acceptabile din punct de vedere farmaceutic includ capsule cu înveliș moale sau tare, care pot fi făcute din gelatină, polimeri de celuloză, de exemplu hidroxipropil metilceluloză (HPMC sau hipromeloză), succinat de acetat de hipromeloză (HPMCAS), polimeri de amidon, pululan sau alte materiale adecvate, de exemplu prin procedee standard de umplere a capsulelor.

Atunci când forma de dozare conform invenției cuprinde o formulare solidă care cuprinde un amestec de C21 sau sare a acestuia împreună cu materiale purtătoare (de exemplu, sub formă de pulbere, granule și altele asemenea), în conformitate cu un aspect preferat al invenției, capsulele sunt de preferință, capsule din două bucăți cu înveliș dur, de exemplu capsule care sunt fabricate din gelatină sau, mai preferabil, HPMC și sunt furnizate ca jumătăți închise care pot fi separate și umplute cu particule, urmate de reasamblare. Astfel de capsule pot fi de orice dimensiune (de exemplu, 00 până la 5), dar dimensiunile preferate ale capsulei sunt mărimea 2, mărimea 1 sau, mai preferabil, dimensiunea 0.

În aceasta și în alte exemple de realizare preferate ale invenției, C21 sau sarea acestuia este prezentată sub formă de particule, care pot fi amorfe sau cristaline sau un amestec al celor două. Particulele preferate sunt de o dimensiune care nu va conduce la segregare, fie în timpul formării compoziției care urmează să fie încărcate în capsule în timpul procesului de încărcare a capsulei sau la depozitare.

În acest sens, C21 sau sarea acestuia poate fi furnizată sub forma unei multitudini de particule primare (adică neaglomerate) având în mod obișnuit un diametru mediu bazat pe greutate și/sau volum de cel mult aproximativ 1000 μm, cum ar fi aproximativ 500 μm, incluzând aproximativ 250 μm, preferabil nu mai mult de aproximativ 100 μm, incluzând nu mai mult de aproximativ 50 μm, cum ar fi aproximativ 20 μm sau nu mai mult de aproximativ 10 μm. Deși nu există o limită inferioară a dimensiunilor

particulelor care pot fi utilizate în conformitate cu invenția, pentru ușurință în fabricare, preferăm ca particulele primare de C21 sau sare ale acestora să aibă un diametru mediu bazat pe greutate și/sau volum de nu mai puțin de aproximativ 1 μm , cum ar fi aproximativ 2 μm , incluzând aproximativ 3 μm .

Așa cum este utilizat aici, termenul „diametru mediu în greutate” va fi înțeles de către o persoană de specialitate ca incluzând faptul că dimensiunea medie a particulei este caracterizată și definită dintr-o distribuție a dimensiunii particulelor în funcție de greutate, adică o distribuție în care fracția existentă (cantitatea relativă) în fiecare clasă de mărime este definită ca fracțiunea de greutate, obținută de ex. cernerea (de ex. cernerea umedă). Termenul „diametru mediu în volum” este similar în sensul său cu diametrul mediu în greutate, dar va fi înțeles de către o persoană de specialitate ca incluzând faptul că dimensiunea medie a particulelor este caracterizată și definită dintr-o distribuție a dimensiunii particulelor în funcție de volum, adică o distribuție în care fracția existentă (cantitatea relativă) în fiecare clasă de mărime este definită ca fracțiunea de volum, măsurată de exemplu cu difracție cu laser. Dimensiunile particulelor pot fi, de asemenea, măsurate prin echipamente standard, cum ar fi o tehnică de măsurare a dimensiunii particulelor uscate, inclusiv tehnologii de dispersie uscată disponibile de la producători cum ar fi Sympatec GMBH (Clausthal-Zellerfeld, Germania). Alte instrumente care sunt bine cunoscute în domeniu pot fi folosite pentru a măsura dimensiunea particulelor, cum ar fi echipamente vândute de de exemplu Malvern Instruments, Ltd. (Worcestershire, Marea Britanie), Shimadzu (Kyoto, Japonia) și (Elzone, Micromeritics (SUA; metoda zonei de detectare electrică).

Prin particule având diametre medii în greutate și/sau volum în limitele de mai sus, sunt incluse diametre medii ale particulelor atunci când sunt preparate și înainte de amestecare cu excipienți relevanți conform invenției și/sau înainte de a fi încărcate în capsule. Se va aprecia că o anumită agregare a particulelor primare pentru a forma particule secundare poate avea loc în timpul manipulării și/sau procesării ingredientului activ. Acest lucru ar trebui totuși redus la minimum.

C21 sau sarea acestuia poate fi furnizată, de asemenea, sub formă de particule cu o distribuție relativ îngustă a dimensiunii particulelor (PSD), măsurată prin tehnici standard și parametri acceptați în domeniu, inclusiv diametrul median al masei ($D_{.50}$; diametrul median al masei log-normal), dimensiunea medie a particulelor în funcție de masă și/sau diametrul la care sunt conținute 50% din masa din PSD cumulat) și/sau abaterea standard geometrică (ASG sau σ_g măsurată cu formula $D_{84,13}/D_{50}$ sau $D_{50}/D_{15,78}$, unde $D_{84,13}$ și $D_{15,78}$ sunt respectiv diametrele la care 84,13% și 15,78% din masă sunt conținute și D_{50} este așa cum a fost definit aici anterior). Astfel de parametri pot fi mășurați și calculați în-procedeu utilizând orice metodă de eșantionare adecvată și tehnică de măsurare a dimensiunii particulelor așa cum este descris mai sus.

Este de preferat în acest sens ca C21 sau sarea acestuia să aibă PSD cu o ASG care este mai puțin de aproximativ 4, cum ar fi mai puțin de aproximativ 3.

Particulele primare de C21 sau sare ale acestuia pot fi preparate printr-o tehnică adecvată, cum ar fi precipitarea, tăierea (de exemplu, prin dizolvare într-un fluid supercritic sub presiune, urmată de expansiune rapidă), uscare prin pulverizare sau pot fi, dacă este cazul, micronizate, prin tehnici care sunt bine cunoscute specialiștilor în domeniu, cum ar fi măcinarea, măcinarea uscată, măcinarea cu jet, măcinarea umedă și/sau măcinarea.

Particulele pot fi de asemenea cernute pentru a se separa într-o fracțiune de dimensiune dorită și/sau cernute pentru a sparge aglomeratele și/sau îndepărta materialul fin. În ambele cazuri, materialul nefolositor subdimensionat (fin) și supradimensionat poate fi reperlucrat pentru a evita risipa. Alternativ, particulele pot fi separate în dimensiuni adecvate ale particulelor utilizând separarea ciclonică, prin intermediul unui clasificator de aer, sedimentare, fracționare în câmp de forță și/sau elutriare.

Deși C21 sau sarea acestuia poate fi selectată și/sau furnizată cu diametrele medii, dimensiunile particulelor, PSD și/sau GSD-uri bazate pe greutate sau volum menționate anterior, folosind una sau mai multe dintre tehnicile de mai sus, unul dintre avantajele principale ale formulării compozițiilor, care urmează să fie încărcate în capsule pentru a forma forme farmaceutice ale invenției, este că C21 sau sarea acestuia nu necesită tehnicile de procesare a particulelor care sunt descrise mai sus înainte de amestecarea cu excipienți relevanți.

În acest sens și așa cum s-a menționat mai sus, am descoperit că C21 și sărurile acestuia sunt materiale extrem de dificil de prelucrat. O parte a problemei este sensibilitatea extremă neraportată până acum a C21 și a sărurilor acestuia la prezența combinată a luminii și apei.

Mai mult, în special și așa cum este descris în continuare, studiile de compatibilitate au arătat că anumiți excipienți standard, atunci când sunt combinați cu C21 și sărurile acestuia dau naștere la o instabilitate chimică semnificativă a ingredientului activ. Mai mult, C21 și sărurile acestuia sunt formate ca cristale asemănătoare acelor care sunt lipicioase și au tendința de a se aglomera. Aceasta înseamnă că amestecarea uscată cu anumite ingrediente standard acceptabile din punct de vedere farmaceutic este

foarte dificilă și nu este simplu să se producă amestecuri cu uniformități de conținut acceptabile din punct de vedere farmaceutic de ingredient activ și/sau uniformități de doză la fel în capsule.

În continuare, s-a constatat că micronizarea particulelor primare de ingredient activ nu a oferit nici o soluție la aceste probleme, așa cum s-ar fi putut aștepta ca o persoană de specialitate să fie cazul și de asemenea dă naștere la probleme suplimentare legate de încălzirea localizată și electricitatea statică.

Cu toate acestea, am descoperit că prin amestecarea C21 sau a sării acceptabile din punct de vedere farmaceutic a acestuia cu un amestec pre-amestecat de particule purtător având un diametru mediu bazat pe greutate și/sau volum și/sau o densitate structurală (particule), adică /sunt similare cu diametrul mediu bazat pe greutate și/sau volum și/sau cu densitatea structurală (particulelor) a particulelor solide de C21 sau cu o sare acceptabilă din punct de vedere din punct de vedere farmaceutic a acestora și cu un agent de alunecare, este posibil să se evite problemele menționate mai sus și pentru a furniza o compoziție pentru încărcare în capsule în care C21 sau sarea acestuia este nu numai distribuită omogen și uniform, asigurând omogenitatea dozei de ingredient activ între capsule după o astfel de încărcare, dar este și stabilă fizic și chimic, în timpul și după fabricare, în condiții normale de depozitare și în timpul utilizării.

Astfel, în acest prim aspect preferat al invenției, excipienții care sunt amestecați cu particule de C21 sau cu sare acceptabilă din punct de vedere din punct de vedere farmaceutic a acestora cuprind un amestec de cel puțin un tip de particule purtătoare cu o medie bazată pe greutate și/sau volum, diametrul și/sau o densitate structurală (particulelor), care este/sunt similare cu diametrul mediu bazat pe greutate și/sau volum și/sau cu densitatea structurală (particule), respectiv, a particulelor solide de C21 sau o sare acceptabilă din punct de vedere din punct de vedere farmaceutic a acestuia și un agent de alunecare. Astfel de compoziții sunt apoi încărcate într-o capsulă care este adecvată pentru administrare orală și este învelită cu o substanță enterică.

Termenii „omogen” și „distribuit omogen” în contextul acestui aspect al invenției sunt așa cum a fost definit aici anterior.

În acest aspect preferat al invenției, materialele de purtător adecvate pot cuprinde substanțe acceptabile din punct de vedere farmaceutic care sunt solubile în apă, incluzând carbohidrați, cum ar fi alcoolii de zahăr, cum ar fi sorbitolul, xilitolul și, în special, manitolul. Din nou, particulele purtătoare pot cuprinde amestecuri fizice ale oricăruia dintre aceste materiale și/sau pot cuprinde compozite din unul sau mai multe dintre aceste materiale.

Particulele purtătoare au o distribuție a mărimii particulelor și/sau o densitate structurală (particule) similară ca particulele de ingredient activ care sunt folosite în compozițiile care urmează să fie încărcate în capsule pentru a face forme farmaceutice ale invenției.

Prin „distribuție similară a dimensiunii particulelor și/sau densitate structurală (a particulelor)” înțelegem că diametrul mediu în greutate și/sau volum și/sau densitatea particulelor purtătoare este în aproximativ $\pm 75\%$, cum ar fi aproximativ $\pm 50\%$, incluzând aproximativ $\pm 40\%$, de exemplu aproximativ $\pm 30\%$ sau aproximativ $\pm 20\%$ incluzând aproximativ $\pm 10\%$ din dimensiunile relevante ale C21 sau sare a acestuia care este folosită.

În această privință, dimensiunile preferate ale particulelor purtătoare includ un diametru mediu bazat pe greutate și/sau volum, care este mai puțin de aproximativ 100 μm , incluzând mai puțin de aproximativ 80 μm , cum ar fi mai puțin de aproximativ 70 μm , de exemplu între aproximativ 20 μm și aproximativ 60 μm (de exemplu aproximativ 25 μm sau, mai preferabil, aproximativ 50 μm).

Am descoperit că, prin folosirea particulelor purtătoare cu dimensiuni care sunt similare cu cele ale ingredientului activ și/sau în intervalele de mai sus, se evită segregarea amestecului.

Astfel, până la pentru a face compoziții care să fie încărcate în capsule pentru a face forme de dozare în conformitate cu acest aspect al invenției, înainte de amestecarea cu ingredientul activ, particulele purtătoare de dimensiunea necesară sunt pre-amestecate cu un material de alunecare adecvat, de preferință o silice proprie, produs sub marca înregistrată 'Syloid®' (a se vedea <https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M309c>), a siliciu coloidal, și/sau silice fumed/pirogenă. Formele preferate de silice includ astfel dispersii apoase stabile (sols) de particule de silice amorfă cu un diametru mediu în greutate și/sau în volum care este între aproximativ 1 nm și aproximativ 100 nm (de exemplu până la aproximativ 50 nm, cum ar fi până la aproximativ 20 nm, cum ar fi între aproximativ 10 nm și aproximativ 15 nm).

Prin urmare, este de preferat ca particulele de alunecare și purtătoare să fie amestecate împreună pentru a forma un amestec interactiv (sau un amestec ordonat) de particule de purtător care sunt în mare parte învelite cu particule mai mici dintr-un material de alunecare, care amestec este apoi amestecat cu particule de ingredient activ.

Am descoperit, de asemenea, că prin adăugarea agentului de alunecare menționat mai sus la particulele purtătoare pentru a forma mai întâi un amestec de excipienți, înainte de amestecarea cu ingredientul activ, acest lucru îmbunătățește proprietățile de curgere ale amestecului respectiv de

excipienți și, astfel, duc ulterior la o mai bună amestecare cu C21 sau sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, scăzând și mai mult probabilitatea de segregare a amestecului.

În acest aspect al invenției, formele de dozare pot include, de asemenea, alți excipienți care sunt bine cunoscuți specialiștilor în domeniu pentru administrarea orală a ingredientelor active, cum ar fi cei menționați mai sus.

Cu toate acestea, având în vedere sensibilitatea extremă a C21 și a sărurilor acestuia la alte substanțe chimice, este de preferat ca astfel de alți excipienți să nu fie incluși în formele de dozare conform acestui aspect al invenției. În acest sens, este furnizată o formă de dozare a invenției constând în esență dintr-o compoziție farmaceutică sub formă de amestec de particule care cuprinde particule solide de C21 sau o sare acceptabilă din punct de vedere a acestora, amestecată cu un amestec de particule purtător cu un diametru mediu bazat pe greutate - și/sau pe volum și/sau o densitate structurală (particule), care este/sunt similare cu diametrul mediu bazat pe greutate și/sau volum și/sau cu densitatea structurală (particule) al particulele solide de C21 și un agent de alunecare, a cărui compoziție este conținută într-o capsulă care este adecvată pentru o astfel de administrare orală și este învelită cu o substanță enterică.

Toate caracteristicile preferate menționate aici pentru alte aspecte ale invenției care se referă în vreun fel la acest aspect al invenției sunt aplicabile în mod egal.

Termenul „constând în esență din” va fi înțeles ca însemnând că domeniul de aplicare al acestui (și numai al acestui) aspect al invenției este limitat la caracteristicile esențiale specificate menționate mai sus, împreună cu alte caracteristici care nu afectează în mod material caracteristica(i) de bază și nouă(i) din acest aspect al invenției.

În această privință, deși nu este o caracteristică esențială a acestui aspect preferat al invenției, poate fi de preferat să se adauge un lubrifiant (cum ar fi stearil fumarat de sodiu sau, de preferință, stearat de magneziu) la amestec înainte de umplere în capsule, pentru a împiedica amestecul să adere la echipament (de exemplu, mașini de umplere a capsulelor și buncăre). Aceasta este o caracteristică preferată care nu afectează în mod material caracteristicile de bază și noi ale acestui aspect al invenției.

Compozițiile care urmează să fie încărcate într-o capsulă care „constă în esență” dintr-un amestec de particule care cuprinde particule solide de C21 sau sare acceptabilă din punct de vedere din punct de vedere farmaceutic a acestuia, amestecate cu un amestec de particule purtător așa cum este definit mai sus și un agent de alunecare poate însemna alternativ că compoziția cuprinde cel puțin aproximativ 95%, cum ar fi cel puțin aproximativ 97% în greutate din acele ingrediente particulare în total.

În acest prim aspect preferat al invenției, se preferă de asemenea ca amestecul uscat de amestec să fie trecut printr-o sită în punctele din timpul procesului de amestecare pentru a sparge aglomeratele care se formează în timpul procesului de amestecare, de exemplu așa cum este descris în continuare. O sită adecvată este una care are o dimensiune a porilor care este la fel de mică (sau aproximativ) ca dimensiunea particulei celui mai mare component al amestecului. Astfel, dimensiunile adecvate ale sitelor sunt de aproximativ 50 μm, de exemplu 75 μm, incluzând 100 μm, cum ar fi 150 μm, 200 μm sau 250 μm (de exemplu aproximativ 300 μm) până la aproximativ 1,000 μm, cum ar fi aproximativ 400 μm (de exemplu aproximativ 500 μm) până la aproximativ 900 μm (de exemplu aproximativ 800 μm).

În conformitate cu un al doilea aspect preferat al invenției, este furnizată o formă de dozare a invenției în care compoziția farmaceutică este prezentată sub forma unui amestec eterogen care cuprinde particule solide de C21 sau o sare acceptabilă din punct de vedere din punct de vedere farmaceutic a acestora, suspendată în un purtător pe bază de lipide, hidrofoab, acceptabil din punct de vedere farmaceutic, în care C21 sau sarea acestuia este în mod esențial insolubilă, compoziție care este încărcată într-o capsulă care este adecvată pentru o astfel de administrare orală și este învelită cu o substanță enterică.

Sistemele purtătoare pe bază de lipide în care sunt suspendate particule solide de C21 sau sare ale acestora pot fi sub formă de solide la temperatura camerei (grăsimi) sau, mai preferabil, sub formă de lichide la temperatura camerei (uleiuri). Particulele de C21 sau sare ale acestora pot fi totuși suspendate în oricare dintre formele de purtător lipidic.

În conformitate cu acest aspect preferat al invenției, noi preferăm ca capsulele să fie capsule moi, dintr-o singură bucată, de exemplu capsule gelatinoase moi, în care o capsulă de gelatină dintr-o singură bucată este umplută cu o suspensie pe bază de lipide de C21 sau sare a acestuia și apoi etanșat ermetic ca o singură bucată, de exemplu cu o picătură de soluție de gelatină. Gelatina poate fi obținută din orice sursă (de exemplu, surse porcine și bovine), dar trebuie remarcat faptul că există alternative vegane la capsulele moi de gelatină.

Învelișurile capsulelor gelatinoase moi pot conține unul sau mai mulți plastifianți, cum ar fi xilitol, sorbitol, poliglicerol, soluții necristalizante de sorbitol, glucoză, fructoză și siropuri de glucoză, mai preferabil glicerină/glicerol, sorbitol și/sau plastifianți brevetati, cum ar fi Anidrisorbi (amestecuri

sub proprietate de sorbitol, sorbitano, maltitol și manitol, Roquette Freres, incluzând Anidrisorb 85/70 (un plastifiant lichid de amidon hidrolizat cu sorbitol-manitol)). Învelișurile capsulelor gelationase moi în mod opțional conțin unul sau mai mulți agenți de aromatizare, agent de colorare și/sau opacizant (cum ar fi dioxid de titan).

5 Astfel de capsule pot fi de orice formă (de exemplu, alungite, rotunde, ovale, tubulare etc.) și de orice dimensiune (de exemplu 3 până la 24 alungite, 1 până la 20 rotunde, 2 până la 20 ovale, 5 până la 120 sub formă de tub, etc.). Dimensiunile preferate de capsule vor conține un volum între aproximativ 0,3 și aproximativ 1,0 mL.

10 Este o caracteristică esențială a acestui aspect preferat al invenției faptul că C21 sau sarea acceptabilă din punct de vedere din punct de vedere farmaceutic a acestuia este esențial insolubilă în purtătorul pe bază de lipide în condiții normale de depozitare. Prin „esențial insolubil” includem faptul că C21 sau sarea acestuia are o solubilitate în acel purtător care nu este mai mare de aproximativ 0,015 mg de C21 sau sare a acestuia per gram de purtător.

15 În acest fel, din cauza proprietăților duble ale purtătorului de hidrofobicitate și lipsă de înclinație de a dizolva C21 sau sarea acestuia, ingredientul activ nu este expus la cantități de apă care pot cataliza degradarea sa așa cum este descris mai sus.

Am descoperit, în mod surprinzător, că există relativ puține materiale purtători pe bază de lipide care îndeplinesc aceste cerințe și, prin urmare, sunt capabile să stabilizeze C21 sau sărurile acestuia la temperatura ambiantă în formele de dozare ale invenției.

20 Materialele purtătoare hidrofobe pe bază de lipide, în care C21 sau sarea acestuia trebuie să fie insolubilă, așa cum s-a definit mai înainte, pot cuprinde un ulei sau grăsime nepolară care este în esență nemiscibilă cu apa. Este de preferat ca purtătorul pe bază de lipide să fie compus în principal din triacilgliceroli (cunoscuți și ca „trigliceride”), care sunt esteri formați prin reacția tuturor celor trei grupări hidroxil ale unui fragment de glicerol cu acizi grași (carboxilici).

25 Lipidele pot conține astfel acizi grași cu catenă saturată sau nesaturată, care poate varia de la 1 atom de carbon până la 30 de atomi de carbon, inclusiv până la 26 de atomi de carbon, cum ar fi până la 22 de atomi de carbon, inclusiv 8, 10, 12, 14, 16, 18 sau 20 de atomi de carbon etc.

Acizii grași saturați care pot fi menționați includ acid acetic (2), acid propionic acid (3), acid butiric (4), acid valeric (5), acid caproic (6), acid enantic (7), acid caprilic (8), acid pelargonic (9), acid capric (10), acid undecilic (11), acid lauric (12), acid tridecilic (13), acid miristic (14), acid pentadecilic (15), acid palmitic (16), acid margaric (17), acid stearic (18), acid nonadecilic (19), acid arahidic (20), acid heneicosilic (21), acid behenic (22), acid tricosilic (23), acid lignoceric (24), acid pentacosilic (25), acid cerotic (26), acid carboceric (27), acid montanic (28), acid nonacosilic (29) și acid melissic (30), în care numerele dintre paranteze sunt numărul de atomi de carbon din molecula de acid gras.

35 Acizii grași nesaturați care pot fi menționați includ acidul crotonic (4:1), precum și acizii grași nesaturați ω-3, cum ar fi acid octanoic (8:1), acid decanoic (10:1), acid decadienoic (10:2), acid lauroleic (12:1), acid laurolinoleic (12:2), acid miristovaccenic (14:1), acid miristolinoic (14:2), acid miristolinoic (14:3), acid palmitolinoic (16:3), acid hexadecatienoic (16:3), acid palmitidonc (16:4), acid α-linolenic (18:3), acid stearidonc (18:4), acid 11,14,17-eicosatrienoic (20:3), acid eicosatetraenoic (20:4), acid eicosapentaenoic (20:5), acid heneicosapentaenoic (21:5), acid clupanodonc (22:5), acid docosahexaenoic (22:6), acid 9,12,15,18,21-tetracosapentaenoic (24:5), acid hering (24:6) și 6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoic (24:6); acizi grași ω-5 nesaturați, cum ar fi acid miristoleic (14:1), acid palmitovaccenic (16:1), acid α-eleostearic (18:3), acid β-eleostearic (trans-18:3), acid punicic (18:3), acid 7,10,13-octadecatienoic (18:3), acid 9,12,15-eicosatrienoic (20:3) și acid β-eicosatetraenoic (20:4);
45 acizi grași ω-6 nesaturați, cum ar fi acid tetradecenoic (14:1), acid 12-octadecenoic (18:1), acid linoleic (18:2), acid linoleilaidic (trans-18:2), acid γ-linolenic (18:3), acid calendic (18:3), acid pinolenic (18:3), acid 11,14-eicosadienoic (20:2); dihomolinacid oleic (20:2), acid dihomog-linolenic (20:3), acid arahidonc (20:4), acid docosadienoic (22:2), acid adrenic (22:4), acid osbond (22:5), acid tetracosatetraenoic (24:4) și tetracosapentaenoic (24:5); acizi grași ω-7 nesaturați, cum ar fi acid 5-dodecenoic (12:1), acid 7-tetradecenoic (14:1), acid palmitoleic (16:1), acid vaccenic (18:1), acid rumenic (18:2), acid paulinic (20:1), acid 7,10,13-eicosatrienoic (20:3), acid 15-docosenoic (22:1) și acid 17-tetracosenoic (24:1); acizi grași ω-9 nesaturați, cum ar fi acid hipogeic (16: 1), acid oleic (18:1), acid elaidic (trans-18:1), acid gondoic (20:1), acid 8,11-eicosadienoic (20:2), acid erucic (22:1), acid nervonic (24:1), acid mead (20:3) și ximenic (26:1); acizi grași ω-10 nesaturați, cum ar fi acid sapienic (16:1); acizi
55 grași ω-11 nesaturați, cum ar fi acid gadoleic (20:1); și acizi grași ω-12 nesaturați, cum ar fi acid 4-hexadecenoic (16:1), acid petroselinic (18:1) și acid eicosenoic (20:1), în care numerele dintre paranteze sunt, respectiv, numărul de atomi de carbon și numărul de legături nesaturate (adică duble), în molecula de acid gras.

Acizii grași care pot fi menționați includ acid caproic, acid caprilic, acid capric, acid lauric, acid miristic, acid palmitic, acid stearic, acid oleic, acid ricinoleic, acid linoleic, acid linolenic, acid eicosenoic, acid behenic și acid erucic.

Trigliceridele pot fi uleiuri sau grăsimi naturale, pot fi semisintetice sau pot fi sintetice.

5 Uleiurile sau grăsimile existente în mod natural pot fi obținute de la un animal sau, mai preferabil, surse vegetale, cum ar fi semințe, sămburi sau fructe.

Uleiurile vegetale care se găsesc în mod natural cuprind, în principal, trigliceride, care sunt amestecuri de gliceride cu lungimi diferite de lanț de acizi grași.

10 Uleiurile naturale acceptabile din punct de vedere farmaceutic care se încadrează în această categorie includ uleiul de floarea soarelui, uleiul de soia, uleiul de porumb, uleiul de semințe de struguri, uleiul de rapiță, uleiul de susan, uleiul de migdale, uleiul din sămburi de caise, uleiul din semințe de bumbac, uleiul din sămburi de palmier, uleiul de ricin, ulei de măsline, ulei de palmier și ulei de cocos (pentru compozițiile respective vezi, de exemplu, Occurrence and Characteristics of Oils și Fats la paginile 47-224 în Padiey, Gunstone și Harwood (Eds.), The Lipid Handbook., Chapman & Hall, London, 15 1994).

Atunci când sunt utilizate în forme de dozare ale acestui aspect preferat al invenției, uleiurile care apar în mod natural ar trebui să fie de calitate farmaceutică și, prin urmare, ar trebui să fie de preferință rafinate după extracția din sursa (sursele) lor naturală. Acest lucru poate fi realizat folosind tehnici care sunt bine cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu.

20 Uleiurile preferate includ unul sau mai multe dintre uleiul de susan, ulei de porumb, ulei de miez de palmier, ulei de cocos sau ulei de soia.

Sistemele purtători pe bază de lipide semisintetice și sintetice pot fi realizate utilizând tehnici care sunt bine cunoscute specialiștilor în domeniu, de exemplu separarea, interesterificarea, scindarea grăsimilor și transesterificarea (gliceroliză).

25 Sistemele purtători pe bază de lipide semisintetice și sintetice le includ astfel pe cele care sunt de obicei sub formă de uleiuri, inclusiv trigliceride cu catenă scurtă (C_1 până la C_5) (cum ar fi triacetină) și trigliceride cu catenă medie (C_6 până la C_{12}) (componenta principală a uleiurilor naturale de miez de palmier și uleiuri de cocos, cum ar fi trigliceridele caprice, mai precis Miglyol 812N); și cele care sunt adesea sub formă de grăsimi semi-solide, inclusiv trigliceride cu catenă lungă (C_{14} până la C_{22}) (cum ar fi Gelicure 43/10).

30 Indiferent de forma de sistem purtător hidrofob pe bază de lipide folosită, este de preferat ca componenta principală a sistemului purtător să cuprindă cel puțin aproximativ 85% triacilgliceroli, mai preferabil cel puțin aproximativ 90% triacilgliceroli și în special cel puțin aproximativ 95% triacilgliceroli.

35 Pot fi folosite amestecuri ale oricăruia dintre materialele purtător pe bază de lipide, semisintetice și/sau sintetice, existente în mod natural, menționate mai sus.

În acest aspect preferat al invenției, C21 sau sarea acestuia este prezentată sub formă de particule, care pot fi amorfe sau cristaline sau un amestec al celor două. Particulele preferate sunt de o dimensiune care nu va conduce la sedimentare, fie în timpul formării suspensiei, fie în timpul procesului de încărcare a capsulei, fie la depozitare.

40 În acest sens, C21 sau sarea acestuia poate fi furnizată pentru suspensie în purtătorul pe bază de lipide sub forma unei multitudini de particule primare (adică neaglomerate) având în mod obișnuit un diametru mediu bazat pe greutate și/sau volum (definite ca mai sus) cu aceleași intervale și valori ca cele descrise aici pentru primul aspect preferat al invenției.

45 Prin particule care au diametre medii bazate pe greutate și/sau volum în limitele menționate mai sus, includem acele diametre medii ale particulelor atunci când sunt preparate și înainte de suspendare în purtătorul pe bază de lipide, atunci când sunt astfel suspendate și/sau înainte de a fi încărcate în capsule. așa cum este descris aici. Particulele primare de C21/sare ale acestuia pot fi astfel preparate așa cum s-a descris mai sus.

50 Este important să se asigure că, înainte de încărcarea suspensiei acestui al doilea aspect preferat al invenției în capsule, aceasta cuprinde C21 sau sare a acestuia distribuită omogen și uniform în suspensie, pentru a asigura omogenitatea dozei de ingredient activ după o astfel de încărcătură în capsule. În consecință, C21 și sărurile acestuia sunt furnizate, de preferință, sub formă de particule cu un PSD relativ așa cum a fost definit aici anterior.

55 Deși C21 sau sarea acestuia poate fi selectată și/sau furnizată cu un astfel de PSD și/sau GSD utilizând una sau mai multe dintre tehnicile de mai sus pentru a oferi o suspensie stabilă cu o distribuție uniformă a particulelor de C21/sare în acea suspensie, este important să se asigure o amestecare completă a C21/sare cu sistemul purtător pe bază de lipide pentru a asigura o distribuție uniformă a particulelor de ingredient activ în interiorul purtătorului înainte de încărcare. Acest lucru este valabil mai

ales în cazul unei suspensii în vrac care este utilizată ca parte a unui proces de încărcare a capsulei, unde este important să se asigure că amestecul este omogen, nu numai la început, ci și că această omogenitate este păstrată în timpul procesului de încărcare pentru a asigura omogenitatea dozei în cadrul unui lot de producție.

5 Termenii „omogen” și „distribuit omogen” înseamnă că există un conținut substanțial uniform de C21 sau sare a acestuia în materialul purtător pe bază de lipide și sunt definiți ca mai sus.

Dacă sistemul purtător pe bază de lipide este sub formă de grăsime (adică un solid sau un semisolid la sau în jurul temperaturilor normale de fabricație și/sau temperaturilor de depozitare a produsului), persoana de specialitate va aprecia că grăsimea va trebui să fie topită prin ridicarea temperaturii înainte de amestecare.

10 În continuare, în pentru a se asigura că o astfel de suspensie asigură o distribuție stabilă, omogenă și uniformă a ingredientului activ în interiorul purtătorului, dacă este necesar, sistemul purtător pe bază de lipide (și în special cei care sunt sub formă de ulei lichid la temperaturi normale de fabricație sau în jurul acestuia și/sau temperaturi de depozitare a produsului) pot cuprinde în plus un agent de îngroșare pentru a evita agregarea și/sau sedimentarea particulelor, cum ar fi celuloza microcristalină și carboximetilceluloza de sodiu, precum și amestecuri de mono, di- și trigliceride cu esteri PEG ai grăsimilor nesaturate, cum ar fi Gelucire 43/01, ulei vegetal hidrogenat, ceară de albine, ceară de parafină, etc.

20 Prin prezentarea C21 sau o sare a acestuia, sub forma unei suspensii de particule în conformitate cu acest aspect al invenției, am descoperit că formele de dozare ale invenției nu sunt numai capabile să furnizeze o doză consistentă și/sau uniformă de ingredient activ., dar și că este posibil să se asigure că ingredientul activ rămâne într-o formă în care este atât fizic cât și chimic stabil în timpul și/sau după fabricare, în condiții normale de depozitare și/sau în timpul utilizării.

25 Așa cum este folosit aici, C21 sau sarea acceptabilă din punct de vedere din punct de vedere farmaceutic a acestuia, poate fi făcută și depozitată sub formă de compoziție care poate fi încărcată direct în capsule pentru a face o formă de dozare a invenției și, în plus, odată făcute, formele de dozare ale invenției. pot fi păstrate în condiții normale de depozitare, cu un grad nesemnificativ de modificări ale proprietăților fizico-chimice ale formei de dozare, amestecului de compoziție conținut în aceasta și/sau, cel mai important, a ingredientului activ, în timp.

30 Un „grad nesemnificativ de modificări ale proprietăților fizico-chimice” include că compozițiile care cuprind C21/sare într-un purtător adecvat așa cum este descris mai sus, înainte și după ce au fost încărcate în capsule și, prin urmare, sub forma unei forme de dozare a invenției, posedă atât stabilitate fizică, cât și stabilitate chimică.

35 Prin „stabilitate fizică”, includem faptul că suspensiile care cuprind C21/sare într-un purtător adecvat și formele farmaceutice ale invenției pot fi depozitate (cu sau fără ambalaj din punct de vedere farmaceutic adecvat), în condiții normale de depozitare, cu un grad nesemnificativ de transformare fizică., cum ar fi agregarea, separarea sau segregarea sau sedimentarea, așa cum este descris mai sus sau modificări ale naturii și/sau integrității formelor de dozare ale invenției și/sau compozițiilor conținute în acestea și în special ingredientul activ, inclusiv dizolvarea, solvatarea, tranziție de fază în stare solidă etc.

40 Prin „stabilitate fizică”, includem faptul că suspensiile care cuprind C21/sare într-un purtător adecvat și formele de dozare ale invenției pot fi depozitate (cu sau fără ambalaj farmaceutic adecvat), în condiții normale de depozitare, cu un grad nesemnificativ de transformare fizică, cum ar fi agregarea, separarea sau segregarea, sau sedimentarea, așa cum este descris mai sus, sau modificări ale naturii și/sau integrității formelor de dozare ale invenției și/sau compozițiilor conținute în acestea, și în special ingredientul activ, inclusiv dizolvarea, solvatarea, tranziție de fază în stare solidă etc.

45 Exemple de „condiții normale de depozitare” includ temperaturi cuprinse între minus 80 și plus 50°C (de preferință între 0 și 40°C și mai preferabil temperatura ambiantă, cum ar fi între 15 și 30°C), presiuni între 0,1 și 2 bari (de preferință presiunea atmosferică), umidități relative între 5 și 95% (de preferință 10 până la 60%) și/sau expunere la lumină UV/vizibilă de 460 luxi, pentru perioade prelungite (adică mai mari sau egale cu șase luni).

50 În astfel de condiții, C21, sarea acestuia și/sau compozițiile care le conțin, pot fi găsite a fi mai puțin de aproximativ 15%, mai preferabil mai puțin de aproximativ 10% și în special mai puțin de aproximativ 5%, transformate fizic și/sau chimic. Persoana de specialitate va aprecia că limitele superioare și inferioare de temperatură și presiune menționate mai sus reprezintă extreme ale condițiilor normale de depozitare și că anumite combinații ale acestor extreme nu vor fi experimentate în timpul depozitării normale (de exemplu, o temperatură de 50°C și o presiune de 0,1 bar).

55 Este de preferat ca compozițiile farmaceutice, fie sub formă de amestec de pulbere uscată, suspensie pe bază de lipide sau altfel și/sau conținute într-o capsulă așa cum este descris mai sus sau altfel, să fie fabricate și/sau depozitate într-un mod în pe care acestea sunt ținute practic lipsite de apă.

Prin „în mod esențial fără apă”, includem că sunt luate măsuri de precauție adecvate pentru a ne asigura că atât particulele C21 sau sarea acestora, cât și excipienții cu care este amestecat, sunt preparați individual și/sau furnizați într-o manieră în care sunt în esență uscate, și sunt, de asemenea, amestecate împreună pentru a forma amestec uscat într-un mediu în care sunt menținute în esență uscate.

Prin „în mod esențial uscat” sau „în mod esențial fără apă”, includem faptul că compoziția care cuprinde C21/sare și excipienți relevanți cuprinde, în ansamblu, nu mai mult de aproximativ 5%, incluzând nu mai mult de aproximativ 2%, cum ar fi cel mult de aproximativ 1%, incluzând nu mai mult de aproximativ 0,5%, cum ar fi aproximativ 0,1% apă sau mai puțin.

Prelucrarea ulterioară a compozițiilor cuprinzând C21 sau sarea acestuia și excipienți relevanți în forme de dozare ale invenției, așa cum este descris mai sus, poate avea loc, de asemenea, de preferință într-o manieră în care este menținută într-o astfel de stare esențial fără apă.

În acest sens, deși materialele capsulelor acceptabile din punct de vedere farmaceutic pot conține o cantitate reziduală de apă, pătrunderea apei în compoziție (fie sub formă de solid (de exemplu, un amestec de pulbere) sau de lichid (de exemplu, o suspensie de lipide)) din materialul capsulei trebuie redusă la minimum, protejând astfel C21 foarte sensibil sau sarea acestuia de contactul cu apa și, prin urmare, în prezența luminii, degradarea.

Este totuși de preferat (deși nu neapărat esențial) să se ambaleze formele de dozare ale invenției într-o manieră care să mențină forma de dozare în sine uscată și protejată de lumină. Acestea pot include ambalaje sigilate ermetic, utilizarea materialelor delicvescente etc.

Conform unui aspect suplimentar al invenției se furnizează o procedeu pentru producerea unei forme de dozare conform invenției, procedeu care cuprinde acoperirea unei compoziții care cuprinde C21 sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia cu o substanță enterică.

Sărurile ale C21 acceptabile din punct de vedere farmaceutic includ săruri de adiție acidă. Astfel de săruri pot fi formate prin mijloace convenționale, de exemplu prin reacția C21 sub formă de acid liber (denumit în continuare „C21 liber”) cu unul sau mai mulți echivalenți ai unui acid adecvat, opțional într-un solvent sau într-un mediu în care sarea este insolubilă, urmată de îndepărtarea solventului respectiv sau a mediului respectiv, utilizând tehnici standard (de exemplu, în vid, prin liofilizare sau prin filtrare). Sărurile pot fi, de asemenea, preparate prin schimbarea unui contraion al unui ingredient activ sub formă de sare cu un alt contraion, de exemplu folosind o rășină schimbătoare de ioni adecvată. Sărurile preferate ale C21 includ săruri de HCl, săruri alcalino-pământoase, cum ar fi săruri de magneziu și calciu și săruri de metale alcaline, cum ar fi săruri de potasiu sau, de preferință, săruri de sodiu.

Cantitatea de C21 sau sare a acestuia într-o formă de dozare a invenției va depinde și/sau poate fi selectată în funcție de severitatea afecțiunii sau de așteptarea unei astfel de severități, precum și de pacientul care urmează să fie tratat, dar poate fi determinat de persoana calificată. Modul de administrare poate fi determinat, de asemenea, de momentul și frecvența administrării, precum și de severitatea stării.

Doze zilnice mai mici adecvate de C21 la pacienții adulți (greutate medie, de exemplu 70 kg), pot fi de aproximativ 10 mg, cum ar fi aproximativ 20 mg, de exemplu aproximativ 25 mg, pe zi. Limitele superioare adecvate ale intervalelor de doză zilnică de C21 pot fi de până la aproximativ 900 mg, cum ar fi 600 mg, incluzând aproximativ 400 mg și aproximativ 200 mg, cum ar fi aproximativ 100 mg și incluzând aproximativ 50 mg.

Toate dozele de mai sus sunt calculate ca C21 liber. Dozele pot fi împărțite în mai multe doze individuale pe zi. Dozele pot fi administrate între o dată și șase, cum ar fi de patru ori pe zi, de preferință de trei ori pe zi și mai preferabil de două ori pe zi.

În orice caz, medicul sau o altă persoană calificată va putea determina în mod obișnuit doza reală, care va fi cea mai potrivită pentru un pacient individual, în funcție de severitatea stării și calea de administrare. Dozele menționate mai sus sunt exemplificative pentru cazul mediu; pot exista, desigur, cazuri individuale în care sunt meritate intervale de dozare mai mari sau mai mici, iar acestea sunt în scopul acestei invenții.

Doza administrată unui pacient, în contextul prezentei invenții, ar trebui să fie suficientă pentru a produce un răspuns adecvat la pacient într-un interval de timp rezonabil (așa cum este descris mai sus). O persoană de specialitate în domeniu va recunoaște că selectarea dozei și compoziției exacte și a regimului de administrare cel mai adecvat vor fi, de asemenea, influențate *printre altele* de proprietățile farmacologice ale formulării, natura, stadiul și/sau severitatea afecțiunii tratate, starea fizică și acuitatea psihică a primitorului, inclusiv vârsta, starea, greutatea corporală, sexul și răspunsul pacientului care urmează să fie tratat; și stadiul/severitatea bolii și diferențele genetice dintre pacienți.

Formele de dozare conform invenției sunt utile în condițiile în care receptorii AT2 sunt exprimați și stimularea lor este dorită sau necesară.

În acest sens, formele de dozare ale invenției sunt indicate în tratamentul stărilor caracterizate prin vasoconstricție, fibroză, inflamație, creștere și/sau diferențiere celulară crescută, contractilitate

cardiacă crescută, hipertrofie cardiovasculară crescută și/sau retenție crescută de lichid și electroliți, ca precum și tulburări ale pielii și tulburări musculo-scheletice.

Formele de dozare conform invenției sunt indicate în special în tratamentul și/sau prevenirea BPI-urilor, cum ar fi sarcoidoza sau fibroza, mai specific PF și în special FPI, precum și afecțiunile care pot declanșa BPI-uri, cum ar fi scleroza sistemică, artrita reumatoidă, miozita sau lupus eritematos sistemic sau sunt asociate în alt mod cu BPI-uri, cum ar fi hipertensiunea pulmonară și/sau hipertensiunea arterială pulmonară.

Formele de dozare conform invenției pot prezenta, de asemenea, activitate de receptor de tromboxan. În acest sens, formele de dozare ale invenției pot avea un efect inhibitor asupra activării și/sau agregării trombocitelor (și astfel, de exemplu, un efect antitrombotic) și/sau pot reduce vasoconstricția și/sau bronhoconstricția într-o manieră terapeutică.

Formele de dozare conform invenției mai sunt indicate în tratamentul tulburărilor legate de stres și/sau în îmbunătățirea microcirculației și/sau a mecanismelor de protecție a mucoasei.

Astfel, formele de dozare conform invenției sunt de așteptat să fie utile în tratamentul tulburărilor, care pot fi caracterizate așa cum s-a indicat mai sus și care sunt, de exemplu, ale tractului gastrointestinal, sistemului cardiovascular, tractului respirator, rinichilor, sistemul imunitar, ochii, sistemul reproductiv feminin (ovulația) și sistemul nervos central (SNC).

Tulburările tractului gastro-intestinal care pot fi menționate includ esofagita, esofagul Barrett, ulcere gastrice, ulcere duodenale, dispepsie (inclusiv dispepsie non-ulceroasă), reflux gastro-esofagian, sindrom de colon iritabil (IBS), boala inflamatorie a intestinului (IBD), pancreatită, tulburări hepatice (cum ar fi hepatita), boli ale vezicii biliare, insuficiență multiplă de organe (MOF) și sepsis. Alte tulburări gastrointestinale care pot fi menționate includ xerostomia, gastrita, gastropareza, hiperaciditatea, tulburările tractului biliar, coelicia, boala Crohn, colita ulceroasă, diareea, constipația, colicii, disfagia, vărsăturile, greața, indigestia și sindromul Sjögren.

Tulburările tractului respirator care pot fi menționate includ tulburări inflamatorii, cum ar fi astmul, bolile pulmonare obstructive (cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică), pneumonia, hipertensiunea pulmonară și sindromul de detresă respiratorie a adultului.

Tulburările renale care pot fi menționate includ insuficiența renală, nefropatia diabetică, nefrita și hipertensiunea renală.

Tulburările oculare care pot fi menționate includ retinopatia diabetică, retinopatia prematură și microvascularizarea retinei.

Tulburările sistemului reproducător feminin care pot fi menționate includ disfuncția ovulatorie și endometrioza.

Tulburările cardiovasculare care pot fi menționate includ hipertensiune arterială, hipertrofie cardiacă, insuficiență cardiacă (inclusiv insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție păstrată), arteroscleroză, tromboză arterială, tromboză venoasă, disfuncție endotelială, leziuni endoteliale, stenoza post-balon de dilatare, angiogeneză, complicații microvasculare, disfuncție, angină, aritmii cardiace, claudicație intermitentă, preeclampsie, infarct miocardic, reinfarct, leziuni ischemice, disfuncție erectilă și proliferare neo-intima.

Tulburările SNC care pot fi menționate includ disfuncții cognitive, disfuncții ale aportului alimentar (foame/sațietate) și sete, accident vascular cerebral, sângerare cerebrală, embolism cerebral și infarct cerebral, scleroza multiplă (SM), boala Alzheimer și boala Parkinson.

Formele de dozare conform invenției pot fi, de asemenea, utile în modularea metabolismului și proliferării creșterii, de exemplu în tratamentul îmbătrânirii, tulburărilor hipertrofice, hiperplaziei de prostată, tulburărilor autoimune (de exemplu, artrita, cum ar fi artrita reumatoidă sau lupusul eritematos sistemic), psoriazisul, obezitatea, regenerarea neuronală, vindecarea ulcerelor, inhibarea hiperplaziei țesutului adipos, diferențierea și proliferarea celulelor stem, tulburări fibrotice, cancer (de exemplu, în sau al tractului gastrointestinal (inclusiv esofag sau stomac), prostată, sân, ficat, rinichi, precum și cancer limfatic, cancer pulmonar, cancer ovarian, cancer pancreatic, afecțiuni hematologice maligne etc.), apoptoză, tumori (în general) și hipertrofie, diabet, leziuni neuronale și respingere de organe.

Formele de dozare conform invenției sunt, de asemenea, utile în tratamentul accidentului vascular cerebral, leziunilor măduvei spinării, siclemiei, distrofiei musculare, cardiotoxicității legate de tratamentul cancerului, neuropatiei periferice și, în special, sclerozei sistemice.

În plus, formele de dozare conform invenției pot fi utile în tratamentul leziunilor tisulare induse de virusul respirator, care pot include leziuni și/sau disfuncții ale țesuturilor relevante. Țesuturile relevante includ (de exemplu, mucoase) țesuturi ale tractului respirator și în special cele ale plămânilor. Țesutul relevant include astfel epiteliul respirator, care umezește căile respiratorii și protejează împotriva invaziei agenților patogeni precum virusurile.

Virusurile respiratorii care pot fi menționate în acest sens includ virusurile gripale, cum ar fi virusul gripal A (de exemplu, virusurile H1N1 și H3N2), virusul gripal B sau virusul gripal C) și, în special, coronavirusurile, inclusiv sindromul respirator acut sever (SARS). coronavirusuri, cum ar fi coronavirusul SARS (SARS-CoV) și, în special, noul coronavirus SARS 2 (SARS-CoV-2, cunoscut anterior ca „2019-nCoV” sau „noul coronavirus 2019”), care este virusul care provoacă coronavirus boala 2019 (COVID-19), din care există multe variante genetice.

Prin tratarea leziunilor tisulare”, includem faptul că C21 și sărurile acestuia pot avea nu numai un efect benefic asupra leziunilor tisulare din tractul respirator care au fost cauzate de un astfel de virus, ci și că poate preveni și/sau atenua daunele care altfel ar fi fost cauzate de acel virus în tractul respirator, care apar atunci când virusul relevant intră, de exemplu celulele epiteliale din tractul respirator.

Astfel, C21 și săruri acestuia pot anula sau preveni dezvoltarea bolilor care sunt cauzate de astfel de leziuni tisulare induse viral și/sau simptomele unor astfel de leziuni sau boli.

În acest sens, C21 și sărurile acestuia pot trata și/sau opri progresul bolilor care sunt sau au fost cauzate de viruși respiratori (adică boli precum gripa, precum și leziuni pulmonare acute leziuni pulmonare acute (ALI), sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), în special SARS și, mai ales, COVID-19) și sechelele acestora. C21 și sărurile acestuia pot, de asemenea, trata și/sau preveni daunele care sunt sau au fost cauzate de astfel de viruși, care includ tratarea și/sau prevenirea simptomelor unor astfel de boli respiratorii, simptome care includ tuse, dispnee, detresă respiratorie (ca se manifestă, de exemplu, prin nevoia de oxigen suplimentar/suplimentar (care poate fi administrat cu o mască de față sau prin intermediul canulei nazale (debit mare sau altfel)) și/sau ventilație mecanică/oxigenare cu membrană extra-corporală), insuficiență respiratorie și/sau pneumonie, care pot apărea direct (pneumonie virală) și/sau indirect (pneumonie bacteriană rezultată din cauza bacteriilor secundare). infecții, care sunt frecvente în gripă), precum și fibroza ulterioară rezultată din inflamația plămânilor și a altor organe (de exemplu, inima și rinichii). În plus, C21 și sărurile acestuia pot preveni sau opri progresul morbidității și/sau mortalității induse de virusul respirator, iar C21 poate trata și/sau opri dezvoltarea oricăruia dintre simptomele cronice identificate mai sus.

În plus, formele de dozare conform invenției pot fi, de asemenea, utile în tratamentul sau prevenirea oricărei stări fibrotice a unui sau mai multor organe interne caracterizate prin acumularea excesivă de țesut conjunctiv fibros și/sau în tratamentul sau prevenirea fibrogenezei și a morbidității și mortalității care pot fi asociate cu acestea. O astfel de fibroză poate fi asociată cu o afecțiune inflamatorie acută, cum ar fi sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), SARS și inflamația multiplă de organe, leziuni și/sau insuficiență, care pot fi cauzate de traume interne sau externe (de exemplu, leziuni) sau printr-o infecție.

Astfel de afecțiuni pot rezulta astfel din sepsis sau șoc septic cauzat de o infecție virală, bacteriană sau fungică. În plus, leziunile pulmonare acute, SDRA și, în special, SARS pot fi cauzate de viruși, cum ar fi coronavirusurile, includ SARS-CoV-2, care poate duce la deteriorarea țesuturilor interne și/sau disfuncția țesuturilor interne relevante (de exemplu, mucoasei) și /sau celulele care le cuprind, cum ar fi epiteliul respirator. Astfel de leziuni tisulare pot, la rândul lor, să dea naștere la fibroză severă. De exemplu, boala SARS cauzată de SARS-CoV-2 (boala coronavirus 2019 sau COVID-19) este cunoscută în multe cazuri pentru a duce la fibroză.

Cu toate acestea, formele de dozare conform invenției sunt, de asemenea, utile în special în tratamentul sau prevenirea BPI-urilor așa cum sunt definite aici, incluzând sarcoidoza sau fibroza, mai specific fibroza pulmonară și în special FPI, precum și afecțiunile care pot declanșa BPI, cum ar fi scleroza sistemică, reumatoidă. artrita, miozita sau lupusul eritematos sistemic sau sunt asociate în alt mod cu BPI-uri, cum ar fi hipertensiunea pulmonară și/sau hipertensiunea arterială pulmonară.

Termenul „BPI” va fi înțeles de către cei de specialitate în domeniu ca incluzând orice afecțiune pulmonară caracterizată printr-un răspuns anormal de vindecare, inclusiv inflamație cronică, funcție pulmonară redusă și/sau cicatrice, indiferent de cauză, cum ar fi sarcoidoza și PF, mai ales FPI. Termenul poate include, de asemenea, boli și/sau afecțiuni despre care se știe că conduc la și/sau sunt cauze ale unor astfel de afecțiuni pulmonare, cum ar fi scleroza sistemică. În acest sens, este furnizată suplimentar o formă farmaceutică a invenției pentru utilizare în starea care conduce la și/sau este o cauză a unei BPI, cum ar fi PF sau FPI, inclusiv scleroza sistemică.

În tratamentul PF, inclusiv FPI, formele de dozare ale invenției pot avea un efect anti-fibrotic, cu reducerea fibrozei și prevenirea depunerii ulterioare a matricei extracelulare. Formele de dozare ale invenției pot afecta cicatrizarea pulmonară/vindecarea rănilor și, de asemenea, au un efect anti-apoptotic, prevenind astfel apoptoza pentru celulele endoteliale alveolare, fiind un factor de inițiere pentru dezvoltarea PF. Formele de dozare ale invenției pot avea, de asemenea, un efect antiproliferativ, reducând astfel proliferarea asemănătoare cancerului a fibroblastelor și miofibroblastelor în PF. Formele farmaceutice ale invenției pot îmbunătăți, de asemenea, remodelarea vasculară în PF, reducând astfel

hipertensiunea pulmonară secundară. În cele din urmă, formele farmaceutice ale invenției pot demonstra efecte antiinflamatorii și anti-citokine.

Conform unui alt aspect al prezentei invenții, se furnizează o metodă de tratament al oricăreia dintre afecțiunile menționate mai sus, incluzând leziuni virale respiratorii și, mai particular, un BPI, inclusiv PF și în special FPI, metodă care cuprinde administrarea unui cantitate eficientă terapeutică dintr-o formă farmaceutică a invenției pentru o persoană care suferă de sau susceptibilă la, o astfel de afecțiune.

Conform unui alt aspect al prezentei invenții, este furnizată o metodă de tratament a leziunilor tisulare induse de virusul respirator la un subiect, metodă care cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutică dintr-o formă farmaceutică a invenției unui subiect care are nevoie. a unui astfel de tratament, în special în care:

- țesutul care este deteriorat este țesut pulmonar, inclusiv epiteliul respirator;
- afectarea cuprinde lezarea și/sau disfuncția țesutului mucos al tractului respirator cauzată de un virus respirator;
- tratamentul include tratamentul și/sau oprirea progresului unei boli care este sau a fost cauzată de virus;
- virusul respirator este un coronavirus, cum ar fi SARS-CoV-2, iar boala este un SARS, cum ar fi COVID-19; sau virusul respirator este un virus gripal, iar boala este gripa;
- tratamentul include tratamentul simptomelor bolii care este sau a fost cauzată de virusul relevant;
- simptomele leziunii sau bolii includ unul sau mai multe dintre tuse, dispnee, detresă respiratorie (care se poate manifesta prin nevoia de oxigen suplimentar și/sau ventilație mecanică), insuficiență respiratorie, pneumonie, fibroză la unul sau mai multe organe interne, inclusiv plămâni, inima și/sau rinichii; și/sau
- * tratamentul include prevenirea morbidității și/sau mortalității induse de virusul respirator în una sau mai multe dintre condițiile de mai sus.

Formele de dozare conform invenției sunt indicate atât în tratamentul terapeutic, paliativ și/sau diagnostic (de exemplu, în timpul examinării diagnosticului, dacă se suspectează o afecțiune), cât și în tratamentul profilactic (prin care includem prevenirea și/sau abrogarea deteriorării și /sau agravarea unei afecțiuni) a oricăreia dintre condițiile de mai sus.

'Pacienți' includ pacienți aviari și mamifere (în special oameni). Pacienții umani includ atât pacienți adulți, cât și pacienți copii, aceștia din urmă incluzând pacienți cu vârsta de până la aproximativ 24 de luni, pacienți între aproximativ 2 și aproximativ 12 ani și pacienți între aproximativ 12 și aproximativ 16 ani. Pacienții cu vârsta mai mare de aproximativ 16 ani pot fi considerați adulți în scopurile prezentei invenții. Aceste populații diferite de pacienți pot primi doze diferite de C21 sau sare a acestuia.

Este de preferat, în tratamentul anumitor afecțiuni, cum ar fi afectarea tisulară indusă de virusul respirator, ca C21 sau o sare acceptabilă din punct de vedere din punct de vedere farmaceutic a acestuia să fie administrată la pacienții adulți, în special la subiecții care au peste vârsta de aproximativ 20, cum ar fi peste vârsta de aproximativ 30, incluzând peste vârsta de aproximativ 40, mai preferabil peste vârsta de aproximativ 50, în special peste vârsta de aproximativ 60, în mod particular peste vârsta de aproximativ 70 și mai particular peste vârsta de aproximativ 80 ani; și/sau la pacienți (indiferent dacă acești pacienți se află sau nu într-una dintre grupele de vârstă specificate mai sus) cu una sau mai multe dintre următoarele afecțiuni medicale subiacente:

- boli respiratorii cronice (pe termen lung), cum ar fi fibroza pulmonară, hipertensiunea pulmonară, hipertensiunea arterială pulmonară, alte BPI, astmul, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), emfizemul sau bronșita
- boli cardiovasculare cronice (de exemplu, inimă), cum ar fi insuficiența cardiacă, fibrilația atrială sau hipertensiunea arterială
- boală cronică de rinichi
- boli hepatice cronice, cum ar fi hepatita
- afecțiuni neurologice cronice, cum ar fi boala Parkinson, boala neuronului motor, scleroza multiplă, o dizabilitate de învățare sau paralizia cerebrală
- diabet
- probleme cu splina unui pacient - de exemplu, boala cu celule falciforme sau dacă splina a fost îndepărtată
- un sistem imunitar slăbit ca urmare a unor afecțiuni, cum ar fi HIV și SIDA sau medicamente precum tabletele cu steroizi sau chimioterapia
- obezitate (de exemplu, un indice de masă corporală (IMC) de 40 sau mai mult)
- * sarcina.

În acest sens, în conformitate cu mai multe aspecte suplimentare ale invenției, este furnizată o metodă de tratament și/sau prevenire a uneia sau mai multor afecțiuni următoare:

- sechele post-acute de ex. Infecția cu SARS-CoV-2 (PASC), cum ar fi ceea ce este cunoscut sub numele de „COVID lung”, „sindrom COVID cronic” (CCS) și/sau „COVID pe distanță lungă”;
- leziune renală acută și/sau boală renală cronică;
- boli respiratorii cum ar fi fibroza pulmonară, hipertensiunea pulmonară, hipertensiunea arterială pulmonară, astmul, boala pulmonară obstructivă cronică (COPD), emfizemul și/sau bronșita; și
- boli cardiovasculare cum ar fi infarctul miocardic, insuficiență cardiacă, fibrilație atrială, hipertensiune arterială sau tromboză și/sau embolizare în de ex. inima, plămânii și/sau creierul,
- toate acestea pot fi induse, direct sau indirect, de viruși respiratori (cum ar fi SARS-CoV-2), metodă care cuprinde administrarea C21 sau a unei sări acceptabile din punct de vedere farmaceutic a acestuia unui subiect care are nevoie de un astfel de tratament și/sau prevenire.

În legătură cu (de exemplu) tratamentul acut al leziunilor tisulare induse de virusul respirator, dozele de C21 sau sare a acestuia pot fi administrate între o dată și patru ori (de exemplu, între 1 și 3 ori) pe zi, timp de până la trei (de exemplu, două) luni, cum ar fi o lună, inclusiv până la trei săptămâni, de ex. până la o săptămână, cum ar fi 4 zile sau 3 zile. Astfel de perioade de tratament pot fi repetate după caz.

În cazul dezvoltării unuia sau mai multor simptome cronice identificate mai sus, cum ar fi fibroza plămânilor și a altor organe interne, tratamentul cu C21 sau sare a acestuia poate, în plus față de și/sau în locul dozării acute menționate mai sus, regimuri, să fie continue și/sau după cum este necesar/necesar.

Ingredientele active relevante care pot fi utilizate în terapia combinată cu C21 în tratamentul pacienților cu infecții virale includ mai mult tratamentele standard aplicate variat pentru infecțiile virale, inclusiv terapiile cu anticorpi (de exemplu LY-CoV555/LY-CoV016 (bamianivimab și etesevimab), LY-CoV555 (bamlanivimab, Eli Lilly), REGN-COV2 (casirivimab și imdevimab), REGN3048-3051, TZLS-501, SNG001 (Synairgen), eculizumab (Soliris; Alexion Pharmaceuticals), ravulizumab (Ultomiris; Alexion Pharmaceuticals), lenzilumab, leronlimab, tocilizumab (Actemra; Roche), sarilumab (Kevzara; Regeneron Pharma) și Octagam (Octapharma)), antiviral medicines (de exemplu oseltarnivir, remdesivir, favilavir, molnupiravir, sirtieprevir, daclatasvir, sofosbuvir, ribavirin, umifenovir, lopinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir (Kaletra; AbbVie Deutschland GmbH Co. KG), teicoplanin, baricitinib (Olumiant; Eli Lilly), ruxolitinib (Jakavi; Novartis), tofacitinib (Xeljanz; Pfizer), the TMPRSS2 inhibitor, camostat sau camostat mesilat, Actemra (Roche), TZLS-501, AT-100 (rhSP-D), MK-7110 (CD24Fc; Merck)), OYA1 (OyaGen9), BPI-002 (BeyondSpring), NP-120 (Ifenprodil; Algernon Pharmaceuticals), Galidesivir (Biocryst Pharma), agenți antiinflamatori (de exemplu AINS-uri, cum ar fi ibuprofen, ketorolac, naproxen și altele asemenea, clorochină, hidroxiclорochină, interferon (de exemplu interferon beta (interferon beta-1a), tocilizumab (Actemra), lenalidomid, pomalidomid și talidomidă), analgezice (de exemplu paracetamol sau opioide), agenți antitusivi (de exemplu dextrometorfan), vaccinuri (de exemplu INO-4800 al Inovio Pharmaceuticals și Beijing Advaccine Biotechnology, dacă sunt disponibili), plasmă de la convalescenți cu COVID-19 (CCP) și/ terapie cu anticorpi pasivi cu anticorpi din sângele persoanelor care s-au recuperat de la infecția cu SARS-CoV sau SARS-CoV-2.

Ingredientele active relevante care pot fi utilizate în terapia combinată cu C21 în tratamentul BPI-uri, cum ar fi FPI includ, de exemplu, antifibrotice (de exemplu nintedanib și, în mod particular, pirfenidonă); vitamine (de exemplu vitamină B, C și D); mucolitice (de exemplu acetilcisteină și ambroxol); corticosteroizi, cum ar fi cortizon și prednison; supresoare ale inflamației, cum ar fi ciclofosamidă; alte imunosupresoare, cum ar fi azatioprină și micofenolat mofetil; și antioxidanți, cum ar fi N-acetilcisteină. Ingredientele active relevante care pot fi utilizate în terapia combinată cu C21 în tratamentul sarcoidozei includ, de exemplu, corticosteroizi, cum ar fi cortizonul, prednisonul și prednisolonul; antimetaboliți; supresoare ale sistemului imunitar, cum ar fi metotrexat, azatioprină, leflunomidă, acid micofenoic/micofenolat de mofetil, ciclofosamidă; aminochinoline; anticorpi monoclonali anti-factor de necroză tumorală, cum ar fi infliximab și adalimumab; medicamente imunomodulatoare imide, cum ar fi includ lenalidomidă, pomalidomidă și, în special, talidomidă; inhibitorul TNF, etanercept; și analgezice, cum ar fi ibuprofen și paracetamol; supresoare de tuse și/sau expectorante.

Pentru a evita orice dubiu, „corticosteroizii”, așa cum s-a menționat mai sus, includ atât corticosteroizii naturali, cât și corticosteroizii de sinteză.

Corticosteroizii naturali care pot fi menționați includ cortizol (hidrocortizon), aldosteron, corticosteron, cortizon, pregnenolon, progesteron, precum și precursori și intermediari naturali în biosinteza corticosteroizilor și alți derivați ai corticosteroizilor naturali, cum ar fi 11-deoxicortizol, 21-deoxicortizol, 11-dehidrocorticosteron, 11-deoxicorticosteron, 18-hidroxi-11-deoxicorticosteron, 18-hidroxycorticosteron, 21-deoxicortizon, 11β,17α,21-trihidroxipregnenolon, 11β,17α,21-trihidroxipregnenolon,

17 α ,21-dihidroxipregnenolon, 17 α -hidroxipregnenolon, 21-hidroxipregnenolon, 11-ketoprogesteron, 11 β -hidroxiprogesteron, 17 α -hidroxiprogesteron și 18-hidroxiprogesteron.

Corticosteroizii sintetici care pot fi menționați includ pe cei de tip hidro cortizon (Grupa A), cum ar fi cortizon acetat, hidro cortizon aceponat, hidro cortizon acetat, hidro cortizon buteprat, hidro cortizon butirat, hidro cortizon valerat, tixocortol și tixocortol pivalat, prednisolon, metilprednisolon, prednison, cloroprednison, cloprednol, difluprednat, fludrocortison, fluocinolon, fluperolon, fluprednisolon, loteprednol, prednicarbat și triamcinolon; acetonide și substanțe înrudite (Grupa B), cum ar fi articiroriid, budesonid, desonid, fluocinolon cetonid, fluocinonid, halcinonid, triamcinolon acetamid, ciclesonid, deflazacort, formocortal, fludroxicortid, flunisolid și fluocinolon acetamid, cei de tipul (beta)metazonă (Grupa C), cum ar fi beclometazonă, betametazonă, betametazonă dipropionat și betametazonă valerat, dexametazonă, fluocortolon, halometason, mometazonă și mometazonă furoat, alclometazonă și alclometazonă dipropionat, clobetasol și clobetasol propionat, clobetazonă și clobetazonă butirat, clocortolorie, dezoximetazonă, diflorason, difluocortolon, fluclorolon, flumetasorl, fluocortin, flupredniden și flupredniden acetat, fluticason, fluticason furoat și fluticason propionat, meprecinison, parametazonă, predniliden, rimexolonă și ulobetazol; cei de tipul progesteron, cum ar fi flugeston, fluorometolon, medrisonă și prebediolon acetat și derivați de progesteron (progestine), cum ar fi clormadinonă acetat, ciproteron acetat, medrogeston, medroxiprogesteron acetat, megestrol acetat și segesteron acetat; precum și alți corticosteroizi, cum ar fi cortivazol și 6-metil-11 β ,17 β -dihidroxi-17 α -(1-propinil)androsta-1,4,6-trien-3-ona.

Corticosteroizii preferați includ cortizon, prednison, prednisolon, metilprednisolon și, în special, dexametazonă.

În continuare, ingredientele active relevante care pot fi utilizate în terapia combinată cu C21 (de exemplu, pentru tratarea infecțiilor virale respiratorii) includ blocante ale receptorilor H2, anticoagulante, medicamente antiplachetare, precum și statine, agenți antimicrobieni și medicamente antialergice/antiastringente..

Blocanții receptorilor H2 care pot fi menționați includ famotidina. Anticoagulantele care pot fi menționate includ heparina și heparinele cu greutate moleculară mică (de exemplu, bemiparin, nadroparin, reviparin, enoxaparin, parnaparin, certoparin, dalteparin, tinzaparin); anticoagulante orale cu acțiune directă (de exemplu, dabigatran, argatroban, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban, darexaban, otamixaban, letaxaban, eribaxaban, hirudin, lepirudin și bivalirudin); antagoniști ai vitaminei K de tip cumarină (de exemplu, cumarină, acenocumarol, fenprocumon, atromentină și fenindionă) și inhibitori sintetici de pentazaharidă ai factorului Xa (de exemplu, fondaparinux, idraparinux și idrabiotaparinux). Medicamentele antiplachetare care pot fi menționate includ inhibitori ireversibili de ciclooxygenază (de exemplu, aspirina și triflusal); inhibitori ai receptorului de adenosin difosfat (de exemplu, cangrelor, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor și ticlopidină); inhibitori ai fosfodiesterazei (de exemplu, cilostazol); antagoniști ai receptorului-1 activați de protează (de exemplu, vorapaxar); inhibitori ai glicoproteinei IIB/IIIA (de exemplu, abciximab, eptifibatidă și tirofiban); inhibitori ai recaptării adenozei (de exemplu, dipiridamol); și inhibitori de tromboxan (de exemplu, terutroban, ramatroban, seratrobast și picotamidă). Statinele care pot fi menționate includ atorvastatina, simvastatina și rosuvastatina. Agenții antimicrobieni care pot fi menționați includ azitromicină, ceftriaxonă, cefuroximă, doxiciclină, fluconazol, piperacilină, tazobactam și teicoplanină. Medicamentele antialergice/antiastringente care pot fi menționate includ clorfenamina, levocetirizina și montelukast.

Alte ingrediente active relevante care pot fi utilizate în terapia combinată cu C21 (de exemplu, pentru tratarea infecțiilor virale respiratorii) includ alți agoniști AT2 care sunt cunoscuți în domeniu, precum și în combinație cu antagoniști ai receptorilor AT1 care sunt cunoscuți în domeniu și/sau în asocieră cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE). Exemple nelimitative, dar ilustrative de antagoniști ai receptorilor AT1 care pot fi utilizați în conformitate cu exemplele de realizare includ azilsartan, candesartan, eprosartan, fimasartan, irbesartan, losartan, milfasartan, olmesartan, pomisartan, prazosartan, ripiasartan, saprisartan, tasosartan, valsartan și// sau combinații ale acestora. Exemple nelimitative, dar ilustrative de inhibitori ai ECA care pot fi utilizați în conformitate cu exemplele de realizare includ captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, trandolapril, fosinopril, moexipril, cilazapril, spirapril, temocapril, spirapril, temocapril ceronapril, delepril, moveltipril și/sau combinații ale acestora.

Pacienții relevanți pot, de asemenea (și/sau pot deja) să primească unul sau mai multe dintre oricare dintre tratamentele și/sau alți agenți terapeutici menționați mai sus pentru afecțiunea relevantă pe baza administrării unuia sau mai multor astfel de ingrediente active, prin care înțelegem primirea o doză prescrisă din unul sau mai multe dintre acele ingrediente active menționate aici, înainte de, în plus față de și/sau după tratamentul cu C21 sau o sare a acestuia.

Sărunile și dozele acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale altor ingrediente active menționate mai sus le includ pe cele care sunt cunoscute în domeniu și descrise pentru medicamentele în cauză în literatura medicală, cum ar fi Martindale - The Complete Drug Reference, ediția 38, Pharmaceutical Press, London (2014) și documentele la care se face referire în acesta.

Formele de dozare conform invenției au avantajul că pot fi fabricate și depozitate în condiții normale de depozitare, inclusiv fără congelare și/sau expuse la lumină, menținând stabilitatea fizico-chimică acceptabilă din punct de vedere din punct de vedere farmaceutic a compoziției conținute cu capsula și, în special, ingredientul activ.

Formele de dozare conform invenției pot asigura, de asemenea, o încărcare îmbunătățită a medicamentului, permite prezentarea unor cantități/doze mari de compus activ și, de asemenea, livrarea eficientă a unor astfel de doze mai mari într-o manieră consecventă/uniformă. Aceasta, la rândul său, sporește eficacitatea și eficiența tratamentului și reduce costurile pentru asistența medicală.

Utilizările/metodele descrise aici pot avea, altfel, avantajul că, în tratamentul uneia sau mai multor afecțiuni menționate mai sus și în special BPI și/sau infecții virale respiratorii, ele pot fi mai convenabile pentru medic și/sau pacient decât, să fie mai eficient decât, să fie mai puțin toxic decât, să aibă o gamă mai largă de activitate decât, să fie mai puternic decât, să producă mai puține efecte secundare decât sau să aibă alte proprietăți farmacologice utile față de metodele (tratamentele) similare cunoscute în anterior artă, indiferent dacă este folosită în acele condiții sau altfel.

Oriunde cuvântul „cam” este folosit aici, de exemplu în contextul numerelor sau cantităților, adică cantități absolute, cum ar fi dimensiuni (de exemplu, mărimea particulelor), doze, greutate sau concentrații de ingrediente (de exemplu, active), vârste, temperaturi sau perioade de timp.; sau cantități relative incluzând procente și abateri standard, se va aprecia că astfel de variabile sunt aproximative și ca atare pot varia cu $\pm 10\%$, de exemplu $\pm 5\%$ și preferabil $\pm 2\%$ (de exemplu $\pm 1\%$) față de numerele reale specificate. În acest sens, termenul „aproximativ 10%” înseamnă de ex. $\pm 10\%$ aproximativ numărul 10, adică între 9% și 11%.

Invenția este ilustrată, dar nu este limitată în niciun fel, prin următoarele exemple.

Exemple

Exemplul 1

Observarea efectului alimentelor într-un Cadru clinic

A fost efectuat un studiu clinic de fază I pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica C21 la subiecți sănătoși, de sex masculin și feminin. Designul studiului a permis o escaladare treptată a dozei cu date clinice intensive și monitorizarea PK pentru a asigura siguranța și bunăstarea subiecților.

Studiul a fost proiectat și realizat în conformitate cu procedurile standard de operare (SOP) ale CRO, care respectă principiile etice stabilite în ghidul de bună practică clinică (GCP) al Consiliului Internațional pentru Armonizare (ICH), așa cum este cerut de autoritățile de reglementare majore și în conformitate cu Declarația de la Helsinki, astfel cum a fost modificată de cea de-a 48-a Adunare Generală din octombrie 1996. S-a constatat că C21 este sigur și, în general, bine tolerat. Nu au fost înregistrate evenimente adverse grave.

În plus, efectul alimentelor asupra farmacocineticii (PK) a C21 a fost investigat în mod deschis la 10 subiecți de sex masculin și feminin, la o singură doză orală de 75 mg.

Subiecții urmau să primească două doze unice de 75 mg de C21 la cel puțin 3 zile una de cealaltă, în mod randomizat, fie în stare de post, fie în stare de hrănire. Un mic dejun bogat în grăsimi recomandat de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) a fost folosit pentru a investiga efectele maxime.

În partea cu efectul alimentar a studiului, vârstele subiecților au variat între 22 și 44 de ani, cu o vârstă medie de 36,0 ani. Majoritatea subiecților au fost caucazieni (9 (90,0% din) subiecți) și bărbați (8 (80,0% din) subiecți). IMC mediu (SD) al totalului subiecților a fost de 23,96 (2,223) kg/m².

Sare de sodiu C21 ca soluție orală pre-congelată (cuprinzând 2,5 mg/mL sare de sodiu C21 sare de sodiu dizolvată într-un tampon carbonat apos) cu o compoziție așa cum este prezentată în Tabelul 1 mai jos.

Tabelul 1

Componente	Funcție	Cantitate per mL	Standard de calitate de referință
Monohidrat al acidului citric	Componentă tampon	2 mg	<i>Farmacopeea Europeană</i>
Benzoat de denatonium	Agent de aromatizare	3 μg	USP-NF

Componente	Funcție	Cantitate per mL	Standard de calitate de referință
Etanol (96 per cent)	Solvent pentru benzoat denatonium	Aprox. 35 μ L	<i>Farmacopeea Europeană</i>
Acid clorhidric	agent de reglare a pH-ului	q.s. până la pH 2,0-3,5	<i>Farmacopeea Europeană</i>
Hidroxid de sodiu	agent de reglare a pH-ului	q.s. până la pH 2,0-3,5	<i>Farmacopeea Europeană</i>
Apă, purificată	Solvent	to 1,0 mL	<i>Farmacopeea Europeană</i>

Concentrațiile plasmatice sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) au fost prezentate ca sub limita inferioară de cuantificare (BLQ). Concentrațiile plasmatice pentru C21 au fost rezumate pe partea de studiu, cohorta de doză și punct de timp nominal.

Parametrii farmacocinetici au fost calculați prin metode de analiză necompartimentală din datele concentrație-timp folosind Phoenix[®] WinNonlin[®] (Versiunea 8.0) sau o versiune ulterioară urmând aceste instrucțiuni:

- Pentru calcularea tuturor parametrilor farmacocinetici derivați au fost utilizați timpii efectivi de eșantionare raportați la dozare, mai degrabă decât timpii nominali.

- Nu a existat nicio imputare a datelor lipsă.

- * Orice subiecți cu date de concentrație lipsă au fost incluși în setul de analiză PK cu condiția ca cel puțin C_{max} și $ASC_{(0-t)}$ ar putea fi calculat în mod fiabil.

Toate valorile BLQ pre-doză și în faza de absorbție înainte de prima concentrație cuantificabilă au fost înlocuite cu zerouri. BLQ-urile unice care s-au situat între două concentrații evaluabile au fost înlocuite cu lipsă, înainte de calcularea variabilelor PK. BLQ-urile consecutive care au scăzut între concentrațiile evaluabile au fost înlocuite cu zero, înainte de calcularea variabilelor PK. Valorile BLQ terminale au fost ignorate.

Bioechivalența parametrilor PK din brațul cu efect alimentar cu etichetă deschisă a fost determinată prin construirea de intervale de încredere de 90% în jurul diferenței estimate dintre tratamentele de testare și de referință folosind un model cu efecte mixte bazat pe date transformate în log natural. Modelul cu efecte mixte a fost implementat folosind SAS Proc Mixed, cu metoda de estimare REML și algoritmul gradelor de libertate Kenward-Roger.

$ASC_{(0-inf)}$ transformată cu logaritm natural (dacă datele sunt permise), $ASC_{(0-24)}$ și C_{max} au fost analizate folosind un model de efecte mixte cu secvența, perioada și tratamentul ca efecte fixe și subiectul în secvență ca efect aleatoriu. Estimările diferențelor medii (Test-Referință) și intervalele de încredere corespunzătoare de 90% au fost obținute din model. Diferențele medii estimate și intervalele de încredere de 90% pentru diferențe au fost exponențiate pentru a oferi estimări ale raportului dintre mediile geometrice (Test/Referință) și intervale de încredere de 90% pentru rapoarte. C21 în starea de post este tratamentul de referință și C21 în starea alimentată este tratamentul de testare.

Comparațiile care evaluează efectul alimentar (bioechivalență) au fost utilizate pentru a evalua efectul alimentelor asupra ratei și gradului de absorbție a C21 administrat în condiții de post și hrănire, fiind prezentate estimări ale diferențelor medii, precum și intervalele de încredere corespunzătoare de 90%.

Datele parametrilor farmacocinetici pentru C21 sunt rezumate descriptiv în Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2

Parametru (Unitate)	Statistică	C21 (75 mg) pe mâncate (N = 10)	C21 (75 mg) pe nemâncate (N = 9)
C_{max} (ng/mL)	η	10	9
	Media aritmetică	269,0	1810
	SD	58,92	668,2
	CV%	21,9	36,9
	Medie geometrică	263,2	1708

Parametru (Unitate)	Statistică	C21 (75 mg) pe mâncate (N = 10)	C21 (75 mg) pe nemâncate (N = 9)
C _{av} (ng/mL)	CV% geometric	22,4	37,1
	Media aritmetică	10	9
	SD	33,0	77,4
	CV%	8,92	26,4
	Medie geometrică	27,0	34,1
	CV% geometric	32,0	73,6
t _{max} (h)	Media aritmetică	25,7	34,1
	η	10	9
	Mediană	1,26	0,670
	Minim	0,67	0,33
	Maxim	4,0	0,68
t _{1/2} (h)	n	10	9
	Media aritmetică	0,862	0,602
	SD	0,242	0,235
	CV%	28,1	39,0
	Medie geometrică	0,835	0,569
	CV% geometric	26,6	35,4
ASC ₍₀₋₅₎ (h*ng/mL)	n	10	9
	Media aritmetică	746,6	1853
	SD	157,8	630,5
	CV%	21,1	34,0
	Medie geometrică	732,0	1764
	CV% geometric	21,1	34,0
ASC ₍₀₋₁₂₎ (h*ng/mL)	n	10	9
	Media aritmetică	790,5	1857
	SD	211,9	632,6
	CV%	26,8	34,1
	Medie geometrică	767,4	1767
	CV% geometric	25,5	34,1
ASC ₍₀₋₂₄₎ (h*ng/mL)	n	10	9
	Media aritmetică	792,0	1857
	SD	214,1	632,6
	CV%	27,0	34,1
	Medie geometrică	768,5	1767
	CV% geometric	25,7	34,1
ASC _(0-t) (h*ng/mL)	n	10	9
	Media aritmetică	767,3	1841

Parametru (Unitate)	Statistică	C21 (75 mg) pe mâncate (N = 10)	C21 (75 mg) pe nemâncate (N = 9)
	SD	219,9	626,8
	CV%	28,7	34,1
	Medie geometrică	741,5	1752
	CV% geometric	27,6	34,2
ASC _(0-inf) (h*ng/mL)	n	10	9
	Media aritmetică	792,0	1857
	SD	214,2	632,6
	CV%	27,0	34,1
	Medie geometrică	768,5	1767
	CV% geometric	25,8	34,1
%ASC _{ex} (%)	n	10	9
	Media aritmetică	3,5	0,89
	SD	2,4	0,29
	CV%	89,0	32,2
CL/F (L/h)	n	10	9
	Media aritmetică	100,3	44,52
	SD	23,57	14,43
	CV%	23,5	32,4
	Medie geometrică	97,59	42,44
	CV% geometric	25,8	34,1
V _z /F (L)	n	10	9
	Media aritmetică	120	36,6
	SD	26,2	12,4
	CV%	21,9	33,9
	Medie geometrică	118	34,8
	CV% geometric	21,0	33,9

CV%: Coeficient de variație; SD: Abatere standard. N: Numărul de subiecți incluși în setul de analiză PK pentru fiecare tratament.

După doze orale de 75 mg C21, concentrațiile plasmatice maxime au apărut la t_{max} median de 0,67 și 1,26 ore atunci când se administrează în condiții pe nemâncate și respectiv pe mâncate. Media geometrică a C_{max} a fost 1708 ng/mL pentru 75 mg pe nemâncate și 263 ng/mL pentru 75 mg pe mâncate.

Variabilitatea (CV geometric%) pentru C_{max} a fost 37% și 22% pentru pe nemâncate și respectiv pe mâncate. Media geometrică a ASC₍₀₋₁₂₎ a fost 1767 h*ng/mL și 767 h*ng/mL pentru 75 mg pe nemâncate și respectiv pe mâncate. parametrii ASC au fost comparabili pentru fiecare tratament, iar CV% geometric pentru parametrii ASC a variat de la 21% la 34% pentru 75 mg pe nemâncate și pe mâncate. Valoarea medie a t_{1/2} a fost mai puțin de 1 oră pentru ambele tratament pe nemâncate și pe mâncate. concordanță cu valorile ASC măsurate, CL/F a fost de aproximativ 2-ori mai mare pentru tratamentul pe mâncate și V_z/F a fost de 3-ori mai mare comparat cu valorile pentru tratamentul pe nemâncate.

Analiza statistică a efectului alimentelor asupra C21 este rezumată în Tabelul 3.

Tabelul 3

Parametru (unitate)	PK	Tratament	Media geometrică (IC 95%)	Raportul mediu geometric (Mâncat:Nemâncat)	90% CI (%)	CI (%)
ASC(O-inf) (h*ng/mL)		C21 (75 mg)	768,52	0,449		(41,04, 49,04)
		Mâncat (N=10)	(642,86, 918,75)			
		C21 (75 mg)	1713,18			
		Nemâncat (N=9)	(1431,01, 2050,98)			
AUC ₍₀₋₂₄₎ (h*ng/mL)		C21 (75 mg)	768,4Σi	0,449		(41,03, 49,04)
		Mâncat (N=10)	(642,85, 918,66)			
		C21 (75 mg)	1713,20			
		Nemâncat (N=9)	(1431,09, 2050,93)			
C _{max} (ng/mL)		C21 (75 mg)	263,19	0,155		(12,08, 19,78)
		Mâncat (N=10)	(222,21, 311,72)			
		C21 (75 mg)	1702,66			
		Nemâncat (N=9)	(1422,88, 2037,44)			
(N = numărul de subiecți cu valori care nu lipsesc. Un subiect a abandonat înainte de a primi tratament în stare de post).						

Modelul este un model de analiză mixtă a varianței (ANOVA) cu un termen fix pentru secvență, perioadă, tratament și un efect aleatoriu pentru subiectul din secvență.

Analiza statistică a efectului alimentelor asupra parametrilor PK ai C21 (a se vedea Tabelul 3 de mai sus) a arătat că a existat o scădere a C_{max} atunci când C21 a fost administrat cu mâncare. Raportul mediu geometric pentru C_{max} a fost 0,16 și intervalul de încredere de 90% a scăzut sub 1 (100%), indicând faptul că diferența dintre C_{max} a fost semnificativă statistic. Administrarea a 75 mg C21 cu alimente a scăzut ASC₍₀₋₂₄₎ și ASC_(0-inf); rapoartele medii geometrice au fost ambele de 0,45, iar intervalele de încredere de 90% au scăzut sub 1 (100%), indicând diferențele dintre valorile ASC au fost semnificative

Exemplul 2

Studii de dizolvare

(A)
50.7 mg de sare de sodiu C21 (Ardena, Riga, Letonia) s-au adăugat la 900 mL de tampon carbonat 0,09 M (pH 8,95) la o temperatură de 37 ± 3°C cu agitare. Compusul s-a dizolvat instantaneu. După 15 minute de agitare, s-a adăugat prin picurare soluție de acid acetic 2M pentru a furniza un pH de 4,52. Evoluția CO₂ a fost observată. După agitare timp de 1 oră, s-a observat formarea de particule albe mici. După agitare suplimentară pentru încă 1,5 ore, s-a adăugat NaOH 1M pentru a crește pH-ul la 6,8. Agitarea a fost continuată timp de încă 1,5 ore fără nicio modificare semnificativă a aspectului (particule albe mici).

(B)
51.2 mg de sare de sodiu C21 s-au adăugat la 900 mL de tampon acetat (pH 4,4) la aceeași temperatură cu agitare. Compusul adăugat a format o suspensie subțire care a plutit pe partea superioară a suprafeței. După agitare timp de 1 oră, s-a adăugat prin picurare soluție de NaOH 1 M pentru a crește pH-ul la 7,2. Suspensia a devenit mai subțire, iar bucățile au devenit mai mici și asemănătoare. Agitarea a fost continuată timp de încă 1,5 ore fără nicio schimbare semnificativă a aspectului (particule mici asemănătoare substanței).

(C)

53.2 mg de sare de sodiu C21 s-au adăugat la 900 mL 0,1 M tampon HCl (pH 1,0) la aceeași temperatură cu agitare. Compusul adăugat s-a dizolvat instantaneu. După 20 de minute de agitare, s-a adăugat prin picurare soluție de NaOH 1 M pentru a crește pH-ul la 4,5. După adăugarea soluției de NaOH nu s-a observat nicio precipitare. După agitare timp de 2 ore, soluția de formare a fost încă limpede.

(D)

51.0 mg de sare de sodiu C21 s-au adăugat la 900 mL de tampon citrat 0,1 M (pH 4,42) la aceeași temperatură cu agitare. Compusul adăugat a format o suspensie subțire. Părea că nimic nu se dizolvase. După agitare timp de 7 ore la aceeași temperatură, fără modificare semnificativă a aspectului. Analiza prin UPLC a arătat că nu a avut loc nicio descompunere a C21 la sfârșitul experimentului.

(E)

50.8 mg de sare de sodiu C21 s-au adăugat la 900 mL de tampon acetat (pH 4,49) la aceeași temperatură. Compusul adăugat a format o suspensie subțire care a plutit la suprafață. După agitare timp de 1 oră, s-a adăugat prin picurare o soluție de NaOH 1 M pentru a crește pH-ul la 6,8. Suspensia a devenit puțin mai subțire. Agitarea a fost continuată încă o oră fără nicio modificare semnificativă a aspectului. UPLC a arătat că nu a avut loc nicio descompunere a C21 la sfârșitul experimentului.

Luete împreună, aceste rezultate arată că Zwitterionul lui C21 care se formează la pH-uri intermediare este, în mod neașteptat, insolubil. Aceasta explică efectul alimentelor văzut în Exemplul 1 de mai sus.

Exemplul 3

Forma de dozare conform invenției

Un amestec de excipienți a fost preparat cântărind 21,4 g de dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®; Evonik) într-o barcă de cântărire. S-au cântărit apoi 2033,8 g de manitol (Pearlitol 50C, Roquette) și aproximativ jumătate din această cantitate a fost turnată într-o carcasă în V de 25 L a unui amestecător în V (Multiblender, Pharmatech, UK). Cantitatea cântărită de dioxid de siliciu coloidal a fost apoi adăugată la carcasa în V, urmată de manitol rămas. Amestecul rezultat a fost amestecat timp de 10 minute la 30 rpm.

Amestecul de excipienți a fost apoi cernut printr-o sită de 800 μm, înainte de amestecare pentru încă 20 de minute la 30 rpm.

Jumătate din amestecul de excipienți rezultat a fost cântărit și s-a adăugat din nou la învelișul în V. 528 g de sare de sodiu C21 (Ardena, Riga, Letonia) au fost apoi adăugate la coajă în V. Amestecul de excipienți rămas a fost apoi adăugat la învelișul V, urmat de amestecare timp de 10 minute la 30 rpm.

Amestecul rezultat a fost apoi cernut printr-o sită de 800 μm sieve, urmată de amestecare timp de 20 de minute la 30 rpm.

După ce amestecul a fost preparat, uniformitatea amestecului a fost determinată prin cântărirea a aproximativ 270 mg de probă de amestec într-un balon cotat de 100 mL, adăugarea a 40 mL apă MilliQ și 20 minute de supunere la ultrasunete, adăugarea a 40 mL de metanol și supunere la ultrasunete timp de încă 20 de minute. După echilibrarea la temperatura camerei, 1,0 mL de soluție de probă a fost adăugat într-un balon cotat de 10 mL. Aceasta a fost urmată de diluarea la volumul dorit cu metanol și amestecarea.

Proba a fost filtrată printr-un filtru de seringă cu membrană PTFE de 0,45 μm și primii 3 mL de filtrat au fost aruncați. Cantitatea de sare de sodiu C21 a fost determinată prin UHPLC. Soluția rezultată trebuie să conțină 0,1 mg/mL de sare de Na C21 (pentru 100% din concentrația nominală a probei).

Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4 mai jos.

Tabelul 4

Probă	Test (% , I.c.)
1	100,3
2	102,1
3	104,1
4	100,9
5	98,7
6	99,3
Valoare medie	100,9
RSD	1,9

După aceasta, 26,1 g de stearat de magneziu (Ligamed MF-2-V, Peter Greven, Germania) au fost cernute printr-o sită de 800 μm și adăugate la amestec, după care se amestecă final timp de 15 minute la 15 rpm.

5 Compoziția finală este cea prezentată în Tabelul 5 de mai jos.

Tabelul 5

Ingredient	Compoziție	
	mg/capsulă	% greutate/greutate
C21 sare de sodiu	52,8	20,24
manitol (Pearlitol 50C)	203,38	77,93
dioxid de siliciu coloidal Aerosil 200)	2,14	0,82
stearat de magneziu (Ligamed MF-2-V)	2,61	1,00

Aproximativ 6,700 de capsule au fost încapsulate folosind un MG Compact (MG2, Bologna, Italia) cu dozatoare Mărimea 0, în care au fost aplicate următoarele setări camera - 11 mm; compresie - 0 mm; strat de pulbere: 30,0 mm.

Sortarea în greutate a fost efectuată aplicând o limită de toleranță de 5% asupra greutății nete de umplere a unei capsule și s-a constatat că este de 18,6%. După încapsulare, capsulele au fost ambalate primar manual în borcane de 100 ml din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu capace rezistente la copii, evidente, care conțin desicant (56 capsule/borcan). Un total de 97 de borcane au fost produse și etichetate pentru a fi utilizate într-un studiu clinic.

Aproximativ 600 dintre aceste capsule (obținute conform procedurii descrise în exemplul 3 de mai sus) au fost învelite folosind un dispozitiv de acoperire cu tavă (4M8TriX Pan Coater cu un tambur de 2 L și o duză cu diametrul de 0,7 mm; ProCepT, Belgia) cu un sistem de acoperire enterică acrilică apoasă, care a fost aplicat sub formă de soluție 20% în apă.

640 g de apă purificată au fost cântărite într-un pahar de 800 ml și 160 g de Acryl-EZE[®] 93F19225 Clear (Colorcon) precântărit a fost apoi adăugat treptat în apă cu agitare mecanică timp de 20 de minute, plasând agitatorul cu elice în centru și cât mai aproape de fundul vasului și formând un vortex viguros pentru omogenizare. Dispersia a fost trecută printr-o sită de 200 μm înainte de procesul de învelire.

Pentru a promova o bună mișcare a capsulelor în interiorul tamburului și pentru a ajunge la volumul adecvat pentru a fi încărcat în tambur, au fost adăugate și 560 de capsule false (mărimea 0), cu o culoare diferită a capsulelor (verde închis) și greutate de umplere (410 mg/capsulă de manitol (Pearlitol 160C)), pentru a permite ulterior separarea prin sortare prin cântărire și inspecție vizuală.

A fost efectuată o învelire în trepte cu probe prelevate la momente predeterminate.

Procesul de învelire a fost realizat prin umplerea tamburului cu capsule, setarea temperaturii de intrare la 40°C. În timp ce tamburul se învârtea, capsulele au fost încălzite la 30°C înainte de a pulveriza soluția de învelire, moment în care a fost setată temperatura finală de intrare.

La sfârșitul procesului de învelire, sistemul de încălzire a fost oprit și capsulele lăsate să se usuce sub răsturnare lentă.

Cantitatea de soluție pulverizată a fost de 740 g. Conținutul de umplutură per capsulă al compoziției este de 260,93 mg per capsulă. Cu o capsulă goală care cântărește 96,1 mg și o greutate totală de 357 mg per capsulă umplută, greutatea totală per capsulă învelită/umplută este de 490,66 mg, ceea ce dă o cantitate de învelire per capsulă de 133,66. Aceasta a însemnat o greutate de învelire per capsulă care a fost de 139,08% din capsulele goale și 37,44% din capsulele umplute.

Capsulele au fost supuse unui test standard de dezintegrare în două etape din *Farmacopeea Europeană* (ediția a 10a) standard (2.9/1 aparat B; cu discursiks) capsule acoperite (n = 6) la:

(a) pH 1,2 (HCl 0,1 N în apă, realizat prin amestecarea a 250 ml de NaCl 0,2 M, 425 ml de HCl 0,2 M și 325 ml de apă purificată); și

(b) pH 6,8 folosind un tampon fosfat (facut prin amestecarea a 250 ml de fosfat acid de potasiu 0,2 M, 112 ml de NaOH 0,2 M și 638 ml de apă purificată).

Pentru aceste experimente au fost plasate discuri cilindrice din plastic transparent, cu cinci orificii, deasupra capsulelor plutitoare pentru a le menține în interiorul tubului în timpul testului (fără discuri capsulele ar pluti pe suprafața suportului).

Pentru aceste experimente au fost plasate discuri cilindrice din plastic transparent, cu cinci orificii, deasupra capsulelor plutitoare pentru a le menține în interiorul tubului în timpul testului (fără discuri capsulele ar pluti pe suprafața suportului).

Conform cu *Farmacopeea Europeană*, capsulele cu înveliș gastrorezistent trebuie să supraviețuiască timp de 2 ore în mediu acid fără a prezenta semne de dezintegrare sau ruptură care să permită scăparea conținutului.

După cele 2 ore, ansamblul coș-raft a fost uscat ușor, iar capsulele învelite au fost inspectate vizual pentru a identifica orice semn de deformare sau ruptură.

Ulterior coșul s-a fost transferat într-o soluție tampon fosfat cu pH 6,. Conform cu specificația din *Farmacopeea Europeană* toate capsulele ar trebui să se dezintegreze în 60 de minute.

Inspecția vizuală a arătat capsule complet intacte în mediul acid (a) și dezintegrarea rapidă a capsulei în mediul mai bazic (b) și, în consecință, că capsulele au fost învelite enteric cu succes.

Exemplul 4

Studiu de stabilitate a formei de dozare conform invenției

Capsulele învelite enteric obținute folosind metoda descrisă în exemplul 3 de mai sus au fost testate într-un studiu pentru a evalua stabilitatea într-un ambalaj reprezentativ clinic în condițiile de depozitare ICH (Consiliul Internațional de Armonizare) (i) 25°C și 60% RH (pe termen lung) starea de depozitare) și (ii) 40°C și 75% RH (condiție de depozitare accelerată).

Consecința finală este cea prezentată în Tabelul 6 de mai jos.

Tabelul 6

Ingrediente	Concentrație (mg/capsula) 50 mg concentrație
C21 (acid liber)	50
Manitol (Pearlitol® 50C)	203,38
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	2,14
Stearat de magneziu (Ligamed® MF-2-V)	2,61
Vcaps Plus, mărime 0, alb opac	1 piesă
Strat de învelire (Acryl-EZE®, % din capsulă goală)	139,08

Rezultatele de stabilitate în diferite condiții de depozitare și timp sunt prezentate în Tabelele 7 (test și puritate cromatografică) și 8 (dezintegrare) de mai jos. Conținutul de apă a fost măsurat folosind metoda de titrare Karl Fischer. Impuritatea 1 este cunoscută anterior pentru C21, în timp ce impuritățile 2 și 3 sunt noi. LOR înseamnă limită de raportare (adică 0,10%, I.c.).

Tabelul 7

Condiții	Timp (luni)	Conținut de apă (% greutate/greutate)	C21 (% I.c.)	Impurități (% I.c.)			
				1	2	3	Suma (≤2)
25°C și 60% RH	Inițial	-	95,2	0,20	0,16	< LOR	0,36
	3	-	97,8	0,22	0,15	< LOR	0,37
	4,5	< 0,5	98,8	0,24	0,15	< LOR	0,39
	6	< 0,5	100,7	0,24	0,15	< LOR	0,39
40°C și 75% RH	3	-	95,4	0,60	0,14	< LOR	0,75
	4,5	< 0,5	97,1	0,80	0,14	< LOR	0,94
	6	< 0,5	101,9	1,0	0,15	< LOR	1,2

Tabelul 8

Condiții	Timp (luni)	Mediu	Valoare medie (min:s)	% RSD
	Inițial	0,1 M HCl pH 1,2	N/A	N/A
		Tampon fosfat pH 6,8	33:55	< 0,1
25°C și 60% RH	3	0,1 M HCl pH 1,2	N/A	N/A

Condiții	Timp (luni)	Mediu	Valoare medie (min:s)	% RSD
	4,5	Tampon fosfat pH 6,8	28:57	6,9
		0,1 M HCl pH 1,2	N/A	N/A
		Tampon fosfat pH 6,8	26:39	7,5
	6	0,1 M HCl pH 1,2	N/A	N/A
		Tampon fosfat pH 6,8	31:48	8,8
40°C și 75% RH	3	0,1 M HCl pH 1,2	N/A	N/A
		Tampon fosfat pH 6,8	25:24	7,8
	4,5	0,1 M HCl pH 1,2	N/A	N/A
		Tampon fosfat pH 6,8	25:53	7,5
	6	0,1 M HCl pH 1,2	N/A	N/A
		Tampon fosfat pH 6,8	27:57	6,2

Toate rezultatele de dezintegrare pentru stabilitate au fost în conformitate cu așteptările, capsulele învelite enteric nu s-au dizolvat în mediu acid și s-au dizolvat rapid la pH 6,8. Testul a fost stabil pe perioada de stabilitate de 6 luni în ambele condiții de depozitare.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2005/123072
- DURRIYA HASHMAT ET AL: "Development of Enteric Coated Flurbiprofen Tablets using Opadry/acryl-eze System-A Technical Note", AAPS PHARMSCITECH, vol. 9, no. 1, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 116-121, XP055055554, ISSN: 1530-9932, DOI: 10.1208/s12249-007-9005-9
- WO-A1-2016/139475
- WO-A1-2019/183513
- US-A1- 2018 078 529

(57) Revendicări:

1. Formă de dozare farmaceutică care este adecvată pentru administrare perorală la tractul gastrointestinal, formă farmaceutică care cuprinde o compoziție farmaceutică care cuprinde N-butiloxycarbonil-3-(4-imidazol-1-ilmetilfenil)-5-izo-butiltiofen-2-sulfonamidă sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, compoziție în care N-butiloxycarbonil-3-(4-imidazol-1-ilmetilfenil)-5-izo-butiltiofen-2-sulfonamida sau sarea acesteia se protejează prin prezența unui înveliș care cuprinde o substanță enterică.

2. Formă de dozare conform revendicării 1, în care substanța enterică este fitalat de acetat de polivinil sau un copolimer de acid metacrilic.

3. Formă de dozare conform revendicării 1 sau revendicării 2, în care forma de dozare finală este o capsulă cu înveliș enteric.

4. Formă de dozare conform revendicării 1 sau revendicării 2, în care forma de dozare finală este un comprimat cu înveliș enteric.

5. Formă de dozare conform oricăreia dintre revendicările anterioare, în care N-butiloxicarbonil-3-(4-imidazol-1-ilmetilfenil)-5-izo-butiltiofen-2-sulfonamidă sau sarea acesteia este furnizată sub forma unui amestec de pulbere, simplu.

6. Formă de dozare conform revendicării 5 dependentă de revendicarea 3, în care capsula este o capsulă din două bucăți, cu înveliș tare care cuprinde hidroxipropil metilceluloză.

7. Formă de dozare conform oricăreia dintre revendicările anterioare în care N-butiloxicarbonil-3-(4-imidazol-1-ilmetilfenil)-5-izo-butil-tiofen-2-sulfonamidă sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia este furnizată sub formă de particule având un diametru mediu în greutate și/sau în volum care nu este mai mare de aproximativ 50 μm.

8. Formă de dozare conform oricăreia dintre revendicările anterioare care este, în esență, fără apă.

9. Formă de dozare conform oricăreia dintre revendicările anterioare în care sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic de N-butiloxicarbonil-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-izo-butiltiofen-2-sulfonamidă este o sare de sodiu.

10. Procedeu pentru producerea unei forme de dozare așa cum a fost definită în oricare dintre revendicările anterioare, care procedeu cuprinde acoperirea unei compoziții care cuprinde N-butiloxicarbonil-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-izo-butiltiofen-2-sulfonamidă sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia cu o substanță enterică.

11. Formă de dozare care se poate obține printr-un procedeu așa cum a fost definit în revendicarea 10.

12. Formă de dozare așa cum a fost definită în oricare dintre revendicările 1 până la 9 sau 11 pentru utilizare în tratamentul unei boli pulmonare interstițiale.

13. Formă de dozare pentru utilizare așa cum a fost definită în revendicarea 12, în care boala pulmonară interstițială este fibroză pulmonară idiopatică sau sarcoidoză.

14. Formă de dozare pentru utilizare așa cum a fost definită în revendicarea 12 sau revendicarea 13, în care tratamentul include prevenția morbidității și/sau mortalității în boala relevantă.

15. Formă de dozare pentru utilizare așa cum a fost definită în oricare din revendicările 12 până la 14, în care compoziția se administrează pe cale perorală.