MD/EP 4233850 T2 2025.02.28

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 4233850 (13) T2**

(51) Int. Cl:***A61K 9/48*** (2006.01.01)
A61K 31/451 (2006.01.01)
A61K 47/10 (2017.01.01)
A61K 47/14 (2017.01.01)
A61K 47/40 (2006.01.01)
A61K 47/44 (2017.01.01)
A61P 29/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2023 1131

(22) Data de depozit: 2019.11.27

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european:23160271.5, 2019.11.27

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:4233850, 2023.08.30

(31) Numărul cererii prioritare:
201862773848 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare:
2018.11.30

(33) Ţara cererii prioritare: US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2025, 2025.02.28

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 40/2024, 2024.10.02

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2023, 2023.12.31

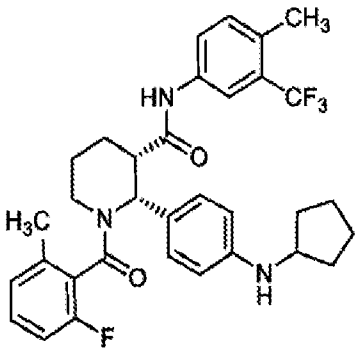
(71) Solicitant: CHEMOCENTRYX, INC., US
(72) Inventatori: LELETI Manmohan Reddy, US; POWERS Jay P, US
(73) Titular: CHEMOCENTRYX, INC., US
(74) Mandatar autorizat: JENICICOVSCAIA Galina

(54) Formulări de capsule

(57) Rezumat:

Prezenta invenţie se referă la formulări de capsule de soluţie solidă cu conţinut de compus 1

MD/EP 4233850 T2 2025.02.28



(Compus 1)

și la metode de preparare a acestora. De asemenea, prezenta invenție se referă la metode de tratare a persoanelor, care suferă de sau sunt susceptibile la o boală sau tulburare care implică activarea patologică a receptorilor C5a, prin administrarea unei cantități eficiente de una sau mai multe capsule de soluție solidă cu conținut de compus 1. În continuare, prezenta invenție se referă la capsule cu o doză unitară, care conțin anumite cantități de compus 1 și kituri care conțin o capsulă de soluție solidă, care conține compusul 1.

Revendicări: 22

Figuri: 11

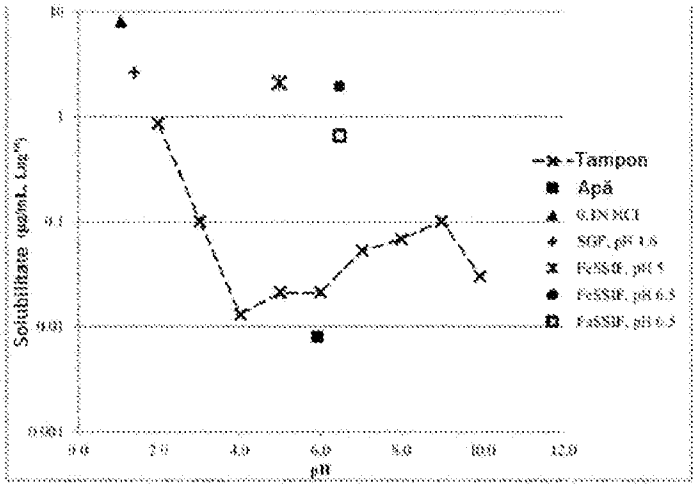


FIG. 1

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)

REFERINȚE ÎNCRUCIȘATE LA CERERI DE BREVET ÎNRUDITE

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

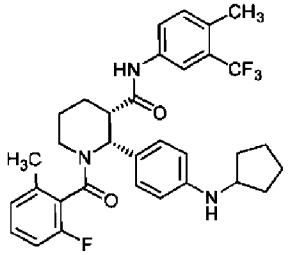
STADIUL TEHNICII AL INVENȚIEI

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

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

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

Complementul C5a este unul dintre cei mai puternici mediatori proinflamatori ai sistemului complementului. (Peptida anafilactică C5a este de 100 de ori mai puternică, pe o bază molară, în declanșarea răspunsurilor inflamatorii decât C3a.) C5a este forma activată a C5 (190 kD, greutate moleculară). C5a este prezent în serul uman la aproximativ 80 μg/ml (Kohler, P. F. ș.a., J. Immunol. 99: 1211-1216 (1967)). Acesta este compus din două lanțuri polipeptidice, α și β, cu greutăți moleculare aproximative de 115 kD și, respectiv, 75 kD (Tack, B. F. ș.a., Biochemistry 18: 1490-1497 (1979)). Biosintetizat ca o promoleculă cu un singur lanț, C5 este scindat enzimatic într-o structură cu două lanțuri în timpul procesării și secreției. După scindare, cele două lanțuri sunt ținute împreună prin cel puțin o legătură disulfurică, precum și de interacțiuni necovalente (Tack, B. F. ș.a., Biochemistry 18: 1490-1497 (1979)). Biosintetizat ca o promoleculă cu un singur lanț, C5 este scindat enzimatic într-o structură cu două lanțuri în timpul procesării și secreție. După scindare, cele două lanțuri sunt ținute împreună prin cel puțin o legătură disulfurică, precum și interacțiuni necovalente (Ooi, Y. M. și colab., J. Immunol. 124: 2494-2498 (1980)). Lucrarea recentă a identificat compusul 1



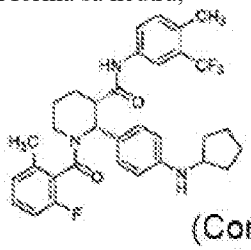
la fel de util pentru tratarea bolilor mediate de C5a. Compusul 1 este clasificat ca un compus care aparține Clasei II a Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică (BCS) având o solubilitate slabă în mediul apos al tractului gastrointestinal (GI), dar o permeabilitate ridicată prin membrane. Astfel, resorbția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

dezvoltată o formulare farmaceutică care să asigure productivitate, stabilitate consecventă, biodisponibilitate și farmacocinetică.

Ca atare, există necesitatea de a produce formulări farmaceutice care să îndeplinească cerințele necesare de productivitate, stabilitate, biodisponibilitate și farmacocinetică pentru a le face adecvate pentru administrare orală la oameni, sau alte animale. Prezenta dezvăluire abordează aceste cerințe și oferă, de asemenea, avantaje aferente. US 2018/0179160 se referă la antagoniştii C5AR.

SCURT REZUMAT

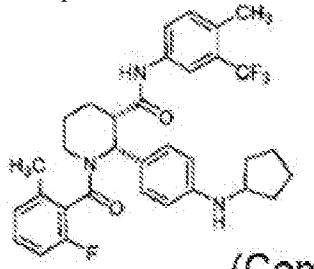
Într-un aspect, se furnizează aici o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 ca bază liberă, în forma sa neutră,



(Compus 1)

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

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



(Compus 1)

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

metoda menţionată cuprinzând

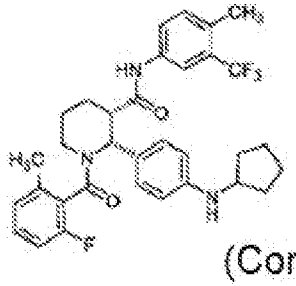
(a) topirea vehiculului;

(b) combinarea vehiculului topit obținut în etapa (a) cu Compusul 1 pentru a forma o soluție de medicament;

(c) încapsularea soluției de medicament; și

(d) răcirea soluției medicamentoase încapsulate pentru a forma o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1.

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

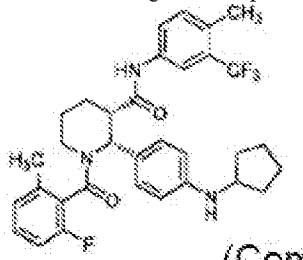


(Compus 1)

și un vehicul care cuprinde cel puțin un surfactant neionic care are o valoare a echilibrului hidrofil-lipofil (HLB) de cel puțin 10 și cel puțin un solubilizator solubil în apă care are un punct de topire la, sau peste 37°C, capsula cu soluție solidă menționată fiind preparată conform metodelor descrise aici.

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

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



(Compus 1)

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

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

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

I. General

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

pentru utilizări farmaceutice, prezenta dezvăluire furnizează o formulare de capsulă cu soluţie solidă a Compusului 1 şi metode de preparare a acesteia.

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

În mod avantajos, formulările de capsule cu soluţie solidă descrise aici evită sau reduc cristalizarea substanţei medicamentoase în matricea dizolvată, sau dispersată molecular şi asigură stabilitate, biodisponibilitate şi proprietăţi farmacocinetice excelente. O caracteristică cheie a formulărilor descrise aici este raportul dintre cel puţin un surfactant neionic şi cel puţin un solubilizator solubil în apă care asigură o compoziţie farmaceutică utilă.

II. Definiţii

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

Termenul „săruri acceptabile farmaceutic" include săruri ale compuşilor activi care sunt preparaţi cu acizi sau baze relativ netoxice. Exemplele de săruri derivate din baze anorganice acceptabile farmaceutic includ sărurile de aluminiu, amoniu, calciu, cupru, sărurile ferice, feroase, de litiu, magneziu, sărurile manganice, manganoase, de potasiu, sodiu, zinc şi altele asemenea. Sărurile derivate din baze organice acceptabile farmaceutic includ săruri ale aminelor primare, secundare şi terţiare, inclusiv amine substituite, amine ciclice, amine naturale şi altele asemenea, cum ar fi, arginină, betaină, cofeină, colină, N,N'-dibenziletilendiamină, dietilamină, 2dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamină, etilendiamină, N-etilmorfolină, N-etilpiperidină, glucamină, glucozamină, histidină, hidrabamină, izopropilamină, lizină, metilglucamină, morfolină, piperazină, piperadină, răşini poliaminice, procaină, purine, teobromină, trietilamină, trimetilamină, tripropilamină, trometamina şi altele asemenea. Exemplele de săruri de adiţie acidă acceptabile farmaceutic le includ pe cele derivate din acizi anorganici, cum ar fi, acizi clorhidric, bromhidric, azotic, carbonic, bicarbonic, fosforic, monohidrogenfosforic, dihidrogenfosforic, sulfuric, bisulfuric, iodhidric sau fosforos şi alţii asemenea, precum şi sărurile derivate din acizi organici relativ netoxici, cum ar fi, acidul acetic, propionic, izobutiric, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, mandelic, ftalic, benzensulfonic, p-tolilsulfonic, citric, tartric, metansulfonic şi alţii asemenea. De asemenea, sunt incluse săruri ale aminoacizilor, cum ar fi, arginatul şi altele asemenea, şi săruri ale acizilor organici, cum ar fi, acizii glucuronic sau galactunoric şi altele asemenea (vezi, de exemplu, Berge, S.M., ş.a., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 or P.Heinrich, Stahl, Camille G. Wemouth, Handbook of Pharmaceutical Salts, 2002. Wiley-VCH).

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

„Capsulă cu soluţie solidă" se referă la o formulare care cuprinde substanţa medicamentoasă dizolvată, sau dispersată într-o matrice de excipient care este încapsulată. Substanţa medicamentoasă este complet şi molecular dizolvată, sau dispersată în matricea de excipient, sau un amestec al acestora. În prezenta invenţie, substanţa medicamentoasă, adică Compusul 1 ca bază liberă, în forma sa neutră, este dizolvat sau dispersat într-o matrice de excipient, care este un vehicul care cuprinde cel puţin un surfactant neionic aşa cum este definit aici şi cel puţin un solubilizator solubil în apă aşa cum este definit aici.

„Surfactant neionic" se referă la un surfactant în care porţiunea hidrofilă a surfactantului nu poartă nicio sarcină. Două clase nelimitative de surfactanţi neionici utili în prezenta dezvăluire sunt (a) derivaţi polioxietilenici de ulei de ricin şi (b) derivaţi polioxietilenici ai acizilor graşi care conţin de la aproximativ 8 până la aproximativ 22 atomi de carbon. Atomii de carbon ai acidului gras pot include unul sau mai multe puncte de nesaturare, sau unul sau mai multe puncte de substituţie (de ex., acid ricinoleic).

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

$$HLB=20*Mh/M$$

unde Mh este masa moleculară a porţiunii hidrofile a moleculei şi M este masa moleculară a întregii molecule, dând un rezultat pe o scară de la 0 la 20. O valoare HLB de 0 corespunde unei molecule complet

lipofile/hidrofobe, iar o valoare de 20 corespunde unei molecule complet hidrofile/lipofobe. Mai multe detalii despre metoda lui Griffin pot fi găsite în Griffin (Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1949 1: 311-326) și Griffin (Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1954 5:

249-256). În unele exemple de realizare, valoarea HLB este calculată prin metoda Davies care este descrisă în Davies J. T., "A Quantitative Kinetic Theory of Emulsion Type, I. Physical Chemistry of the Emulsifying Agent," Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface. Proceedings the International Congress of Surface Activity 426-438 (1957). În unele exemple de realizare, atunci când se determină valorile HLB ale compozițiilor în care porțiunile hidrofile constau numai din oxid de etilenă, valoarea HLB este calculată folosind formula

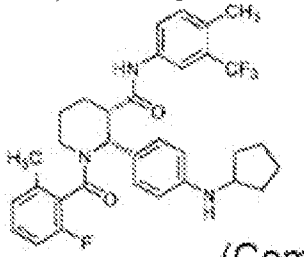
$$HLB = E/5$$

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

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

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

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



(Compus 1)

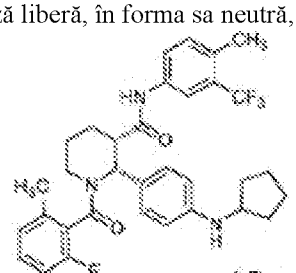
Așa cum este utilizată aici, o afecțiune este considerată „responsabilă pentru modularea receptorului C5a" dacă modularea activității receptorului C5a are ca rezultat reducerea activității inadecvate a unui receptor C5a.

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

III. Descrierea detaliată a Exemplelor de realizare

A. Capsulă cu soluție solidă

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



(Compus 1)

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

15-hidroxistearat, ulei de ricin polioxietilenă 60, ulei de ricin hidrogenat polioxietilenă 60, ulei de ricin hidrogenat polioxietilen 100 , ulei de ricin polioxietilenă 200 şi polioxietilenă 200 ulei de ricin hidrogenat şi cel puţin un solubilizator solubil în apă selectat din grupul constând din PEG1000, PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG -10000, PEG-20000, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338 şi poloxamer 407.

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

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

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

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

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

În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluţie solidă este de aproximativ 100 mg până la aproximativ 1.000 mg. În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluţie solidă este de aproximativ 130 mg până la aproximativ 900 mg. În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii capsulei cu soluţie solidă este de aproximativ 250 mg până la aproximativ 750 mg. În unele exemple de realizare, greutatea totală a umpluturii apsulei cu soluţie solidă este de aproximativ 500 mg.

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

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

dimensiunea #00. În unele exemple de realizare, capsula cu soluţie solidă este într-o capsulă de dimensiunea #0. În unele exemple de realizare, capsula cu soluţie solidă este într-o capsulă de dimensiunea #1.

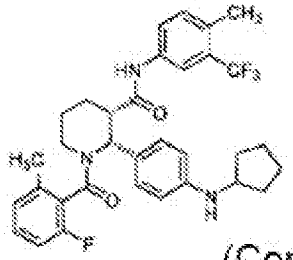
În unele exemple de realizare, capsula este o capsulă tare. În unele exemple de realizare, capsula este o capsulă moale.

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

B. Metoda de realizare a unei capsule cu soluţie solidă

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

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



(Compus 1)

şi un vehicul care cuprinde cel puţin un surfactant neionic care are o valoare a echilibrului hidrofil-lipofil (HLB) de cel puţin 10 şi cel puţin un solubilizator solubil în apă care are un punct de topire la, sau peste 37°C; metoda menţionată cuprinzând

(a) topirea vehiculului;

(b) combinarea vehiculului topit obţinut în etapa (a) cu Compusul 1 pentru a forma o soluţie de medicament;

(c) încapsularea soluţiei de medicament într-o înveliş de capsulă; şi

(d) răcirea soluţiei medicamentoase încapsulate pentru a forma o capsulă cu soluţie solidă care cuprinde Compusul 1.

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

Etapa (a) poate cuprinde

(i) căldură a cel puţin unui surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puţin 10 pentru a forma un surfactant topit;

(ii) căldură a cel puţin unui solubilizator solubil în apă pentru a forma un solubilizator topit; şi

(iii) combinarea solubilizatorului topit cu surfactantul topit pentru a forma un vehicul topit.

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

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

valoare HLB de cel puțin 10 în etapa (i) poate fi încălzit la aproximativ 70°C. Cel puţin un surfactant neionic care are o valoare HLB de cel puțin 10 în etapa (i) poate fi încălzit la aproximativ 80°C.

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

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

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

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

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

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

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

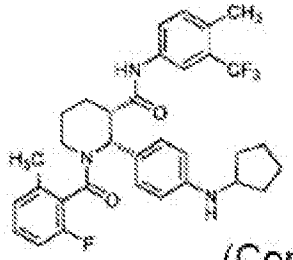
O persoană de specialitate în domeniu va recunoaște că fiecare dintre etapele de mai sus nu trebuie efectuată în ordinea menționată pentru a prepara o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1. De exemplu, după dizolvarea Compusului 1 în vehiculul încălzit (etapa (b)), pentru a forma un amestec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

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

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

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

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



(Compus 1)

și un vehicul care cuprinde cel puțin un surfactant neionic selectat din grupul constând din ulei de ricin polioxietilenă 40, hidroxistearat de macrogol-40-glicerol, ricinoleat de macrogolglicerol, macrogol-15-hidroxistearat, ulei de ricin polioxietilenă 60, ulei de ricin hidrogenat polioxietilenă 60, ulei de ricin hidrogenat polioxietilen 100 , ulei de ricin polioxietilenă 200 și polioxietilenă 200 ulei de ricin hidrogenat și cel puțin un solubilizator solubil în apă selectat din grupul constând din PEG1000, PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG -10000, PEG-20000, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338 și poloxamer 407; obținut printr-un proces care cuprinde

(a) topirea vehiculului;

(b) combinarea vehiculului topit obținut în etapa (a) cu Compusul 1 pentru a forma o soluție de medicament;

(c) încapsuClarea soluției de medicament într-o înveliș de capsulă; și

(d) răcirea soluției medicamentoase încapsulate pentru a forma o capsulă cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1.

C. Compoziții pentru utilizare în metode de tratament

Referințele de aici la metode de tratament al corpului uman sau animal prin terapie trebuie interpretate ca referindu-se la capsulele cu soluție solidă ale prezentei invenții sau capsulele unice de dozare ale prezentei invenții pentru utilizare în acele metode 1.

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

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

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

Afecțiuni care pot fi tratate prin modularea C5a:

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

Tulburări inflamatorii și afecțiuni asociate-- *de ex.*, Neutropenie, sepsis, șoc septic, boala Alzheimer, scleroză multiplă, accident vascular cerebral, boală inflamatorie intestinală (IBD), degenerescență maculară legată de vârstă (AMD, atât formele umede cât și cele uscate), inflamație asociată cu arsuri grave, leziuni pulmonare și leziune de ischemie-reperfuzie, osteoartrită, precum și sindromul de

detresă respiratorie acută (la adulți) (ARDS), tulburare obstructivă pulmonară cronică (COPD), sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS), dermatită atopică, psoriazis, urticarie cronică și sindrom de disfuncție a mai multor organe (MODS). Sunt incluse, de asemenea, sechele patologice asociate cu diabetul zaharat insulino-dependent (inclusiv retinopatia diabetică), nefropatia lupică, nefrita Heyman, nefrita membranoasă și alte forme de glomerulonefrită, răspunsurile de sensibilitate la contact și inflamația rezultată din contactul sângelui cu suprafețele artificiale care pot cauza activarea complement așa cum se întâmplă, de exemplu, în timpul circulației extracorporale a sângelui (*de ex.,* în timpul hemodializei, sau prin intermediul unui aparat inimă-plămân, de exemplu, în asociere cu intervenții chirurgicale vasculare, cum ar fi, by-pass-ul coronarian sau înlocuirea valvei cardiace), sau în asociere cu contactul cu alte suprafețe artificiale de vase sau recipiente (*de ex.,* dispozitive de asistență ventriculară, aparate de inimă artificială, tuburi de transfuzie, pungi de stocare a sângelui, plasmafereză, plachetafereză și altele asemenea). De asemenea, sunt incluse bolile legate de ischemia/leziunea de reperfuzie, cum ar fi, cele rezultate din transplanturi, incluzând transplantul de organe solide și sindroame, cum ar fi, leziunea de reperfuzie ischemică, colita ischemică și ischemia cardiacă. Capsulele cu soluție solidă care cuprind Compusul 1 descrise aici pot fi, de asemenea, utile în tratamentul degenerescenței maculare asociate cu vârsta (Hageman ș.a., P.N.A.S. 102: 7227-7232, 2005).

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

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

Infiltrarea leucocitelor duce la distrugerea pereților vaselor și se crede că calea complementului joacă un rol major în inițierea migrației leucocitelor, precum și în deteriorarea rezultată manifestată la locul inflamației (Vasculitis, a doua ediție, editată de Ball and Bridges, Oxford University Press, pp. 47-53, 2008). Capsulele cu soluție solidă care cuprind Compusul 1 descris aici pot fi utilizate pentru a trata vasculita, inclusiv vasculita asociată cu anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (sau vasculita asociată ANCA, care include poliangeita microscopică, granulomatoza eozinofilă cu poliangită și granulomatoza cu poliangită, care este, de asemenea, cunoscută ca boala Wegener), sindromul Churg-Strauss, purpura HenochSchonlein, poliaterita nodoasă, glomerulonefrita progresivă rapidă (RPGN), crioglobulinemia, arterita cu celule gigantice (GCA), boala Behcet și arterita Takayasu (TAK).

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

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

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

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

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

Metodele de tratament furnizate aici includ, în general, administrarea la un pacient a unei cantităţi eficiente de una sau mai multe capsule cu soluţie solidă ale prezentei invenţii. Pacienţii potriviţi includ acei pacienţi care suferă de, sau sunt susceptibili la (*adică,* tratament profilactic) o tulburare sau boală identificată aici. Pacienţii tipici pentru tratament, aşa cum se descrie aici, includ mamifere, în special primate, în special oameni. Alţi pacienţi adecvaţi includ animale de companie domesticite, cum ar fi, un câine, o pisică, un cal şi altele asemenea, sau un animal de fermă, cum ar fi, bovine, porci, oi şi altele asemenea.

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

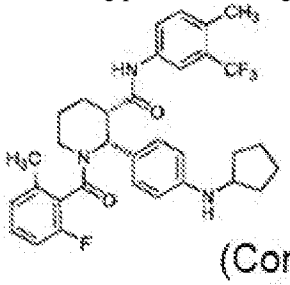
Niveluri de dozare de ordinul de la aproximativ 0,1 mg până la aproximativ 140 mg pe kilogram corp pe zi sunt utile în tratamentul sau prevenirea stărilor care implică activitate patogenă C5a (aproximativ 0,5 mg până la aproximativ 7 g pe pacient uman pe zi). Formele de unitate de dozare vor conţine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

D. Forme de dozare farmaceutice

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

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

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



(Compus 1)

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

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

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

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

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

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

E. Truse

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

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

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

IV. Exemple

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

S-a evaluat olubilitatea compusului 1 în soluții tampon cu pH ajustat (de la pH 2 la 12), în apă, în HCl 0,1 M și în fluid gastric simulat (SGF), în fluid intestinal simulat în stare hrănită și în stare de repaus (FeSSIF, FaSSIF), datele sunt prezentate în Tabelul 1, de mai jos și FIG. 1.

Tabelul 1: Profilul de solubilitate la pH al compusului 1

Solvent	**pH-ul real**	**µg/ml**
Tampon pH 2	1,99	0,863
Tampon pH 3	3,01	0,101
Tampon pH 4	4,01	0,013

Tampon pH 5	5,00	0,021
Tampon pH 6	6,00	0,021
Tampon pH 7	7,03	0,053
Tampon pH 8	8,00	0,068
Tampon pH 9	9,00	0,101
Tampon pH 10	9,95	0,030
Apă	5,92	0,008
HCI 0,1 N	1,05	8,050
SGF, pH 1,6	1,39	2,645
FeSSIF, pH 5	4,98	2,092
FeSSIF, pH 6,5	6,47	1,961
FaSSIF, pH 6,5	6,47	0,656

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

Exemplul 2: Prepararea unei formulări lichide de PEG400/EtOH și Compus 1 Formulările lichide de PEG400/EtOH și Compus 1 pot fi preparate folosind metode generale pentru a face formulări lichide cunoscute în domeniu. De exemplu, Compusul 1 a fost dizolvat în EtOH cu agitare și la temperatura ambiantă, apoi a fost adăugată cantitatea dorită de PEG400 pentru a obține rapoartele dorite.

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

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

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

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

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

Tabelul 2: Excipienți/Solvenți alternativi testați

Formulări	**Solubilitate (mg/ml)**	**Observații suplimentare**
PEG400/propilenglicol (50/50 v/v)	10,87	-Oarecum dizolvat peste noapte, totusi, precipitate cu adaos de suc de merisor.
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (50/45/5 v/v)	~ 30 (vizual)	Evaluarea vizuală a solubilității pe baza unei soluții de control de PEG400/EtOH (50/50%v/v) cu 30 mg/ml, Compusul 1 nu este complet solubil în vehiculul de control. Câteva particule API rămase peste noapte, nu s-a încercat cu suc de merișoare.
Formulări	**Solubilitate (mg/ml)**	**Observații suplimentare**
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (50/40/10 v/v)	≈ 30 (vizual)	Evaluarea vizuală a solubilității pe baza unei soluții de control de PEG400/EtOH (50/50%v/v) cu 30 mg/ml, Compusul 1 nu este complet solubil în vehiculul de control. Câteva particule API rămase peste noapte, nu s-a încercat cu suc de merișoare.
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/45/5 v/v)	≈ 30 (vizual)	Evaluarea vizuală a solubilității pe baza unei soluții de control de PEG400/EtOH (50/50%v/v) cu 30 mg/ml, Compusul 1 nu este complet solubil în

		vehiculul de control. Câteva particule API rămase peste noapte, nu s-a încercat cu suc de merișoare.
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/40/10 v/v)	N 30 (vizual)	Evaluarea vizuală a solubilității pe baza unei soluții de control de PEG400/EtOH (50/50%v/v) cu 30 mg/ml, Compusul 1 nu este complet solubil în vehiculul de control. Câteva particule API rămase peste noapte, nu s-a încercat cu suc de merișoare.
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (70/25/5 v/v)	20,0	Precipitatul se formează în sucul de merișoare.
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (70/20/10 v/v)	20,4	Precipită lent cu adaos de suc de merișoare. Amestecul a fost o suspensie netedă. Nu se mai lucrează cu Solutol, toxicitate orală necunoscută din feedbackul de la furnizor pentru ChemoCentryx.
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/45/5 v/v)	19,9	Precipitatul fin se formează în sucul de merișoare pentru a da un amestec dispersat de particule mici, particule care nu sunt ușor de observat în comparație cu în Solutol, rezultând o soluție netedă care durează câteva ore.
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/40/10 v/v)	20,2	Precipitatul fin se formează în sucul de merișoare pentru a da un amestec dispersat de particule mici, particule care nu sunt ușor de observat în comparație cu în Solutol, rezultând o soluție netedă care durează câteva ore.
Captisol în apă (40% g/v)	0,01	API nedizolvat peste noapte chiar și cu încălzire la 60°.
Cavitron W7 HP5 în apă (40% g/v)	0,05	API nedizolvat peste noapte chiar și cu încălzire la 60°.
Formulări	**Solubilitate (mg/ml)**	**Observații suplimentare**
PEG400/EtOH/Cremophor EL (50/45/5 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	O soluție translucidă cu particule fine plutitoare.
PEG400/EtOH/Cremophor EL (50/40/10 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	Soluția inițială care conține Cremophor EL a fost translucidă; soluția a devenit limpede la adăugarea sucului de merișoare. Observarea la microscop nu arată particule API nedizolvate, aspect similar cu vehiculele placebo.
PEG400/EtOH/Cremophor EL (70/25/5 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	O soluție translucidă.
PEG400/EtOH/Cremophor EL (70/20/10 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	Soluția inițială care conține Cremophor EL a fost translucidă; soluția a devenit limpede la adăugarea sucului de merișoare. Observarea la microscop nu arată particule API nedizolvate, aspect similar cu vehiculele placebo.
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/40/10 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	Soluția inițială care conține Cremophor EL a fost translucidă; soluția a devenit limpede la adăugarea sucului de merișoare. Observarea la microscop nu arată particule API nedizolvate, aspect similar cu vehiculele placebo.
PEG400/EtOH/Transcutol P (70/20/10 v/v)	Formulare preparată de 20 mg/ml	Soluția inițială care conține Cremophor EL a fost translucidă; soluția a devenit limpede la adăugarea sucului de merișoare. Observarea la microscop nu

		arată particule API nedizolvate, aspect similar cu vehiculele placebo.
Miglyol 810	Nu a fost testat	Nemiscibil în prezența PEG400 în proporții de 30-70%, chiar și la adăugarea de etanol.

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

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

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

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

Tabelul 3: Echipamente utilizate în fabricație

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

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

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

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

	Integritate sigiliu	Vizual	Sigiliu Intact

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

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

Tabelul 5: Compoziția compusului 1 capsule tari 10 mg

Componentă	**Funcție**	**10 mg Capsulă**	
		(mg)	**% (g/g)**
Compusul 1	Substanța medicamentoasă	10,0	2,0
Macrogol-glicerol hidroxistearat (de ex., Cremophor RH40)	Vehicul/solubilizator	245,0	49,0
Polietilen glicol 4000 (PEG-4000)	Vehicul/solubilizator	245,0	49,0
Umplere totală pe capsulă		**500,0**	**100%**
Capsulă de gelatină tare, portocaliu deschis opac/galben opac, dimensiune 0	Învelișul capsulei	96 Aproximativ.	NA
Banda de etanșare cu gelatină	Sigilant pentru capsule	5 Aproximativ.	NA
Total		**601 Aproximativ.**	**NA**

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

1. Macrogol-glicerol hidroxistearatul a fost topit într-un cuptor cu încălzire directă la 60 ± 10°C
2. Polietilenglicolul-4000 (PEG-4000) a fost topit într-un vas de amestecare cu manta la aproximativ 80 - 85°C. Agitarea începe odată ce PEG-4000 este în mare măsură dizolvat.
3. Vasul de amestecare cu manta cu PEG-4000 topit a fost răcit la 60 ± 10°C.

Macrogol-glicerol hidroxistearatul de topit este adăugat în vas și amestecat sub vid pentru a dezaera soluția.

4. Compusul 1 a fost adăugat în vasul de amestecare și complet dizolvat cu agitare la 60 ±5°C timp de cel puțin 3,5 ore.
5. Capsulele de mărimea 0 au fost umplute până la greutatea de umplere țintă de 500 mg utilizând un încapsulator automat prevăzut cu o pompă volumetrică. Soluția de umplere din buncărul de încapsulare cu manta a fost menținută la aproximativ 60 - 65°C în timpul operațiunii de umplere a capsulei.
6. Capsulele umplute au fost etabșate cu o bandă de gelatină care este menținută la aproximativ 50 - 55°C.
7. Capsulele finite au fost uscate pe tăvi la temperatura camerei.

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

Tabelul 6: Compoziția capsulei de gelatină tare de dimensiunea 0

Componentă	**Funcție**	**Cantitate pe capsulă**	
		(mg)	**% (g/g)**
Cap: Portocaliu deschis Opac			
Oxid de fier roșu	Colorant	0,24	0,25
Oxid de fier galben	Colorant	0,24	0,25
Dioxid de titan	Colorant	1,92	2
Gelatină	Structură	93,60	97,5 (q.s.)
Componentă	**Funcție**	**Cantitate pe capsulă**	

		(mg)	% (g/g)
Corp: galben opac			
Oxid de fier galben	Colorant	0,24	0,25
Dioxid de titan	Colorant	1,92	2
gelatină	Structură	93,84	97,75 (q.s.)
Greutate capsule (mărime 0)		**96 ± 6**	**N A**
q.s.= cantitate suficientă			

Tabelul 7: Compoziția soluției de etanșare cu gelatină

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemplul 7: Degradarea forțată a capsulei cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 într-un amestec 50:50 de macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG4000

Identificarea produșilor de degradare forțată în capsulele cu soluție solidă de Compus 1 a fost efectuată utilizând HPLC cu detectare cu matrice de fotodiode. Capsulele au fost expuse la condiții de stres (acid, bază, peroxid, căldură, lumină, căldură și umiditate), iar cromatogramele și datele din probele stresate au fost apoi comparate cu o probă de control nestresată. Au fost raportați numai acele produse de degradare găsite în probele stresate, dar nu și în proba de control nestresată. Un rezumat al rezultatelor în condiții de stres este rezumat în Tabelul 9 pentru capsulă și în Tabelul 10 pentru produsele de degradare găsite pentru capsulele stresate. Detaliile fiecărei stări testate sunt prezentate în Tabelul 8. În toate condițiile de stres studiate, picul Compusului 1 nu a arătat nici o co-eluție sau interferență de la produsele potențiale de degradare pe baza rezultatelor de puritate maximă de la detectarea cu matrice de diode.

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

Condiție de stres	Volumul soluției de reactiv (ml)	Temperatura (°C)	Durată	Agent de neutralizare volum (ml)
Acid	10 ml HCI 10 N	Ambientală	24 ore	10 ml NaOH 10 N
Baza	10 ml NaOH 10 N	Ambientală	24 ore	10 ml HCI 10 N
Oxidare	10 ml 30% H_2O_2	Ambientală	24 ore	10 ml 30% Na_2SO_3
Căldură[a]	NA	80°C	3 zile	NA
Căldură și umiditate[a]	NA	40°C/75% RH	3 zile	NA
Fotostabilitate[a]	NA	Ambientală	Pe ICH Q1B	NA
[a] Metoda de testare a probelor preparate pe capsulă; NA - Nu se aplică				

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

Condiții de stres	Probă	% Recuperare Compus 1	Unghiul piculuide puritate	Pragul piculuide puritate	Picul este pur?[1]
Martor	Capsule întregi	97,8	0,113	0,663	da
Hidroliză acidă		96,4	0,099	0,571	da
Hidroliză bazică		105,4	0,294	2,311	da
Oxidare		73,3	0,101	0,349	da
Căldură (80°C)		100,9	0,117	0,723	da
Căldură și umiditate (40°C/75% RH)		97,5	0,131	0,660	da
[1] - Vârful este omogen din punct de vedere spectral dacă Unghiul piculuide puritate < Pragul piculuide puritate					

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

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

	1,233	0,15		
	1,313	1,97		
	1,443	0,09		
	1,488	0,06		
	1,547	0,08		
Căldură (80°C)	0,780*	0,12	0,12	101,0
Căldură și umiditate (40°C/75% RH)	0,779*	0,07	0,07	97,6
* Anilină (C0332414), RRT ~0,78				

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

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

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

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

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

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

Timp [h]	**PO: 20 mg/câine în macrogol-40glicerol hidroxistearat 100%**					**PO: 20 mg/câine în amestec 50:50 de macrogol-40-glicerol hidroxistearat: PEG-4000**				
	Conc. plasma. [ng/ml]					**Conc. plasma. [ng/ml]**				
	T1	**T2**	**T3**	**SD**	**In medie**	**T1**	**T2**	**T3**	**SD**	**Medie**
C_{max} [ng/ml]	590	604	628	19.2	**607**	411	396	481	45,4	**429**
AUC_{inf} [ng•h/ml]	2658	3015	1662	701	**2445**	1306	1443	2153	455	**1634**
AUC0-t [ng•h/ml]	2470	2996	1647	680	**2371**	1260	1394	2083	442	**1579**
MRT [h]	7,1	4,2	3,2	2,0	**4,8**	4,8	4,5	4,8	0,2	**4,7**
$t_{1/2}$ [h]										
T_{max} [HR]	2,0	4,0	1,0	1,5	**2,3**	1,0	1,0	2,0	0,6	**1,3**

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

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

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

Pacienții cu AAV au fost randomizați și dublu-orb într-un studiu clinic controlat cu placebo, realizat în etape pentru a evalua eficacitatea și siguranța Compusului 1 formulat într-o soluție solidă așa cum este descris mai sus, cu prednison redus sau fără prednison în comparație cu standardul de îngrijire doză completă de prednison. Toți pacienții au primit fie ciclofosfamidă (CYC) fie rituximab (RTX) intravenos. 22 de subiecți au primit 30 mg de Compus 1 așa cum este descris mai sus b.i.d. timp de 84 de zile și fără prednison (placebo care se potrivește cu prednison), 22 de subiecți au primit 30 mg Compus 1 așa cum este descris mai sus b.i.d. timp de 84 de zile plus o doză inițială redusă (adică, 20 mg/zi) de prednison și 23 de subiecți au primit Compusul 1 așa cum este descris mai sus - placebo potrivit b.i.d. timp de 84 de zile plus o doză inițială completă de prednison (adică 60 mg/zi). Toți subiecții au primit ciclofosfamidă IV, sau rituximab.

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

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

Compusul 1									
Tratament	**Compus 1 + Fără prednison**			**Compus 1 + Prednison în doză redusă**			**Compusul 1 cu sau fără prednison**		
Parametrii PK	**Rău**	**SD**	**N**	**Rău**	**SD**	**N**	**Rău**	**SD**	**N**
Ziua 1 C_{max} (ng/ml)	166	55,2	21	214	76,2	18	188	69,1	39
Ziua 1 T_{max} (hr)	2,85	1,19	21	2,35	1,02	18	2,62	1,13	39
Ziua 1 AUC0-6 ore (ng•hr/ml)	526	174	21	643	253	18	580	219	39
Zilele 57-85 C_{min} (ng/ml)	177	44,8	5	219	96,8	9	204	82,6	14

Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă medicament-medicament în acest studiu între Compusul 1 și medicamentele concomitente prednison, ciclofosfamidă și rituximab.

Exemplul 10: Efectul hranei asupra capsulei cu soluție solidă care cuprinde Compusul 1 într-un amestec 50:50 de macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG4000

Un studiu deschis pe 16 voluntari sănătoși pentru a evalua efectul farmacocinetic al unei mese bogate în grăsimi (~50% din conținutul caloric total al mesei), cu conținut ridicat de calorii pe capsula cu soluție solidă a Compusului 1 într-un amestec macrogol-40-glicerol hidroxistearat:PEG-4000 50:50. Subiecții au primit o singură doză orală de 30 mg Compus 1, administrată în stare de hrănire sau de post. Au fost colectate probe de sânge pentru măsurarea concentrațiilor plasmatice ale Compusului 1.

Rezultatele acestui studiu au arătat că administrarea unei mese bogate în grăsimi și calorii cu 30 mg de compus 1 a crescut AUC plasmatică a Compusului 1 cu aproximativ 70% comparativ cu administrarea în condiții de post. C_{max} a fost mai comparabilă, cu o creștere de doar 8% în condiții de hrănire față de post; cu toate acestea, T_{max} a fost întârziată cu aproximativ 3 ore la populația hrănită (FIG. 10 și Tabelul 13).

Tabelul 13: Comparația parametrilor farmacocinetici ai Compusului 1 în plasmă după o doză orală unică de 30 mg de Compus 1 cu sau fără masă bogată în grăsimi și calorii

	Hrană (test)		**Post (referință)**		**GMR (%)**	**90% Interval de încredere**	**% CV intrasubiect**
Parametru	**LSM geometric**	**n**	**LSM geometric**	**n**			
AUC0-t	1410,4	16	826,33	16	170,68	151,09 -	19,77

(ng•hr/ml)						192,81	
AUC0-inf **(ng•hr/ml)**	1646,0	16	959,23	14	171,60	147,12 - 200,15	23,23
C_{max} (ng/ml)	128,1	16	118,6	16	107,98	92,05 - 126,67	26,06
T_{max} (hr)	5,379	16	2,286	16	235,29	208,37 - 262,21	25,79
AUCo-t, AUC_{0-inf} și C_{max} parametrii au fost ln-transformați înainte de analiză. T_{max} a fost netransformat.							
Pentru parametrii PK transformați în interior, mediile geometrice ale celor mai mici pătrate (LSMs) sunt calculate prin exponențierea LSMs din ANOVA. Pentru parametrul netransformat T_{max}, LSMs sunt direct din ANOVA.							
T_{max} este prezentat ca LSM netransformat.							
Mediile geometrice ale celor mai mici pătrate (LSM) sunt calculate prin exponențierea LSMs din ANOVA.							
Raportul mediu geometric (GMR) = 100 × (test/referință).							
Pentru parametrii PK transformați în interior, CV intra-subiect (%CV) = 100x (rădăcină pătrată (exp[MSE]-1)).							
Pentru parametrul netransformat T_{max}, CV intra-subiect (%CV) = 100 × (rădăcină pătrată [MSE])/(Media LSM).							
MSE = Varianta reziduala din ANOVA.							

Exemplul 11: Stabilitatea formulării capsulei cu soluție solidă

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

Umplutura capsulei din capsulele selectate a fost îndepărtată din învelișul capsulei și analizată folosind rezonanță magnetică nucleară ^{19}F în stare solidă (SS-RMN). După cum se arată în FIG. 11, nu există fenomene de cuplare a trifluormetilului (-CF_3) și grupări fluorură de aril (CF) în regiunile -62 ppm sau, respectiv, la -122 ppm, care sunt caracteristice substanței medicamentoase Compus 1 cristalin. Astfel, substanța medicamentoasă din matricea de umplere a capsulei a rămas dizolvată molecular în matrice, fără semne de descompunere.

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

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

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

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

Tabelul 15: Compoziția lotului pentru soluția de etanșare cu gelatină

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

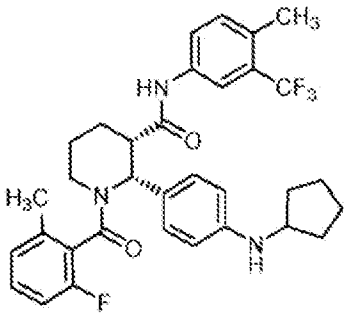
Deşi invenţia de mai sus a fost descrisă în detaliu cu titlu de ilustrare şi exemplu în scopul clarităţii înţelegerii, un specialist în domeniu va aprecia că anumite schimbări şi modificări pot fi practicate în scopul revendicărilor anexate.

(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:

- PIROW BEKKER ET AL: "Characterization of Pharmacologic and Pharmacokinetic Properties of CCX168, a Potent and Selective Orally Administered Complement 5a Receptor Inhibitor, Based on Preclinical Evaluation and Randomized Phase 1 Clinical Study", PLOS ONE, vol. 11, no. 10, 21 October 2016 (2016-10-21), pages e0164646, XP055602780, DOI: 10.1371/journal.pone.0164646
- US-A1- 2018 179 160

(57) Revendicări:

1. O formulare de capsulă în soluție solidă care cuprinde Compusul 1 ca bază liberă, în forma sa neutră



(Compus 1)

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

2. Formulare de capsulă în soluție solidă conform revendicării 1,

(a) în care vehiculul cuprinde aproximativ 97 până la 99% în greutate din greutatea totală de umplere a respectivei formulări de capsule cu soluție solidă; și/sau

(b) cuprinzând aproximativ 1 până la 3% din compusul 1 în greutate din greutatea totală de umplere a respectivei formulări de capsule cu soluție solidă.

3. Formulare de capsulă în soluție solidă conform revendicării 2,

(a) în care vehiculul cuprinde aproximativ 98% în greutate din greutatea totală de umplere a capsulei de soluție solidă menționată; și/sau (b) cuprinzând aproximativ 2% din compusul 1 în greutate din greutatea totală de umplere a respectivei formulări de capsule cu soluție solidă.

4. Formulare de capsulă în soluție solidă conform oricăreia dintre revendicările 1 la 3, în care:

(a) greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de la 30:70 la 65:35 dintre cel puțin un agent tensioactiv neionic și cel puțin un solubilizator solubil în apă; sau

(b) greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de la 35:65 la 65:35 dintre cel puţin un agent tensioactiv neionic la cel puţin un solubilizator solubil în apă; sau

(c) greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de la 40:60 la 60:40 dintre cel puţin un agent tensioactiv neionic la cel puţin un solubilizator solubil în apă; sau

(d) greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport 45:55 până la 55:45 dintre cel puţin un agent tensioactiv neionic şi cel puţin un solubilizator solubil în apă, sau

(e) greutatea totală a vehiculului cuprinde un raport de aproximativ 50:50 dintre cel puţin un agent tensioactiv neionic la cel puţin un solubilizator solubil în apă.

5. Formulare de capsulă în soluţie solidă conform oricăreia dintre revendicările 1 la 4, în care cel puţin un agent activ de suprafaţă neionic este hidroxistearat de macrogol-40-glicerol sau ricinoleat de macrogolglicerol.

6. Formulare de capsulă în soluţie solidă conform revendicării 5, în care cel puţin un agent activ de suprafaţă neionic este hidroxistearat de macrogol-40glicerol.

7. Formulare de capsulă cu soluţie solidă conform oricăreia dintre revendicările 1 la 6, în care cel puţin un solubilizator solubil în apă este selectat din grupul constând din PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG3350, PEG- 4000, PEG-6000.

8. Formulare de capsulă cu soluţie solidă conform revendicării 7, în care cel puţin un solubilizator solubil în apă este PEG-4000.

9. Formulare de capsulă în soluţie solidă conform oricăreia dintre revendicările 1 la 8, în care:

(a) greutatea totală de umplere a capsulei de soluţie solidă menţionată este de la aproximativ 130 mg până la 900 mg, de preferinţă în care greutatea totală de umplere a capsulei de soluţie solidă menţionată este de aproximativ 500 mg; şi/sau

(b) dimensiunea capsulei este selectată din grupul constând din #00, #0, #1, #2, #3, #4 sau #5, de preferinţă în care dimensiunea capsulei este #0; și/sau

(c) capsula este o capsulă tare.

10. Formulare de capsulă în soluţie solidă, așa cum este definită în oricare dintre revendicările 1 la 9, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui individ care suferă de sau susceptibil la o boală sau tulburare care implică activarea patologică a receptorilor C5a, metoda cuprinzând administrarea individului a unui cantitate eficientă din formularea capsulei cu soluţie solidă.

11. Formulare de capsulă în soluţie solidă pentru utilizare conform revendicării 10, în care boala sau tulburarea este o boală sau tulburare inflamatorie.

12. Formulare de capsulă în soluţie solidă pentru utilizare conform revendicării 11, în care boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din neutropenie, sepsis, șoc septic, boala Alzheimer, scleroză multiplă, accident vascular cerebral, boală inflamatorie intestinală, degenerescenţă maculară legată de vârstă, tulburare pulmonară obstructivă cronică, inflamaţie asociată cu arsuri, leziuni pulmonare, osteoartrita, dermatită atopică, urticarie cronică, leziune de ischemie-reperfuzie, sindrom de detresă respiratorie acută, sindrom de răspuns inflamator sistemic, sindrom de disfuncţie de organe multiple, respingere a grefei de țesut, cancer și respingere hiperacută a organelor transplantate.

13. Formulare de capsulă în soluţie solidă pentru utilizare conform revendicării 10, în care boala sau tulburarea este o tulburare cardiovasculară sau cerebrovasculară.

14. Formulare de capsulă în soluţie solidă pentru utilizare conform revendicării 13, în care boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din infarct miocardic, tromboză coronariană, ocluzie vasculară, reocluzie vasculară post-chirurgicală, arterosclerozăă, leziune traumatică a sistemului nervos central și inimă ischemică. boala.

15. Formulare de capsulă în soluţie solidă pentru utilizare conform revendicării 10, în care boala sau tulburarea este o tulburare autoimună.

16. Formulare de capsulă în soluție solidă pentru utilizare conform revendicării 15, în care boala sau tulburarea este selectată din grupul constând din artrită reumatoidă, glomerulopatie C3 (C3G), hidradenită supurativă (HS), lupus eritematos sistemic, sindrom Guillain-Barre, pancreatită, nefrită lupică, glomerulonefrită lupică, psoriazis, nefropatie cu imunoglobulina A (IgA), boala Crohn, vasculita, sindromul colonului iritabil, dermatomiozita, scleroza multipla, astm bronsic, pemfigus, pemfigoid, sclerodermie, miastenia gravis, hemolitica si trombocitopatia autoimuna, sindromul de stare si trombocitopastura buna, respingerea grefei de țesut și respingerea hiperacută a organelor transplantate.

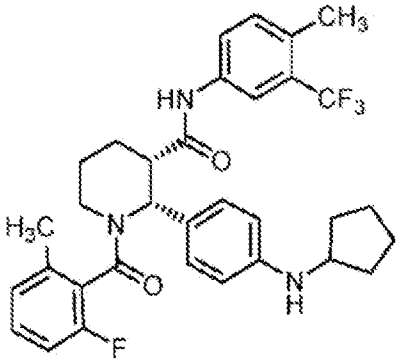
17. Formulare de capsulă în soluție solidă pentru utilizare conform revendicării 10, în care boala sau tulburarea este:

(a) o sechele patologice asociate cu grupul constând din diabet zaharat insulino-dependent, mellitus, nefropatie lupică, nefrită Heyman, nefrită membranoasă, glomerulonefrită, răspunsuri de sensibilitate la contact și inflamație rezultată din contactul sângelui cu suprafețele artificiale; sau (b) selectat din grupul constând din vasculită asociată cu anticorpi citoplasmatici anti-neutrofile (ANCA), glomerulopatie C3, hidradenită supurativă și nefrită lupică; sau

(c) vasculită asociată cu anticorpi citoplasmatici anti-neutrofile (ANCA); sau

(d) glomerulopatie C3; sau (d) hidradenita supurativă; sau (e) nefrită lupică.

18. O capsulă unică de dozare unitară cuprinzând aproximativ 2,6 mg până la 25,2 mg de compus 1 ca bază liberă, în forma sa neutră



(Compus 1)

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

19. Capsulă unică de dozare conform revendicării 18, care cuprinde aproximativ 2,6 mg până la 18 mg de compus 1 ca bază liberă, în forma sa neutră.

20. Capsulă unică de dozare conform revendicării 19, care cuprinde aproximativ 10 mg de Compus 1 ca bază liberă, în forma sa neutră.

21. Capsulă unică de dozare conform oricăreia dintre revendicările 18 la 20, în care greutatea totală de umplere a capsulei cu soluție solidă menționată este de la aproximativ 130 mg la 900 mg.

22. O trusă cuprinzând una sau mai multe formulări de capsule în soluție solidă conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 9, sau una sau mai multe unități de dozare unică conform oricăreia dintre revendicările 18 la 21.

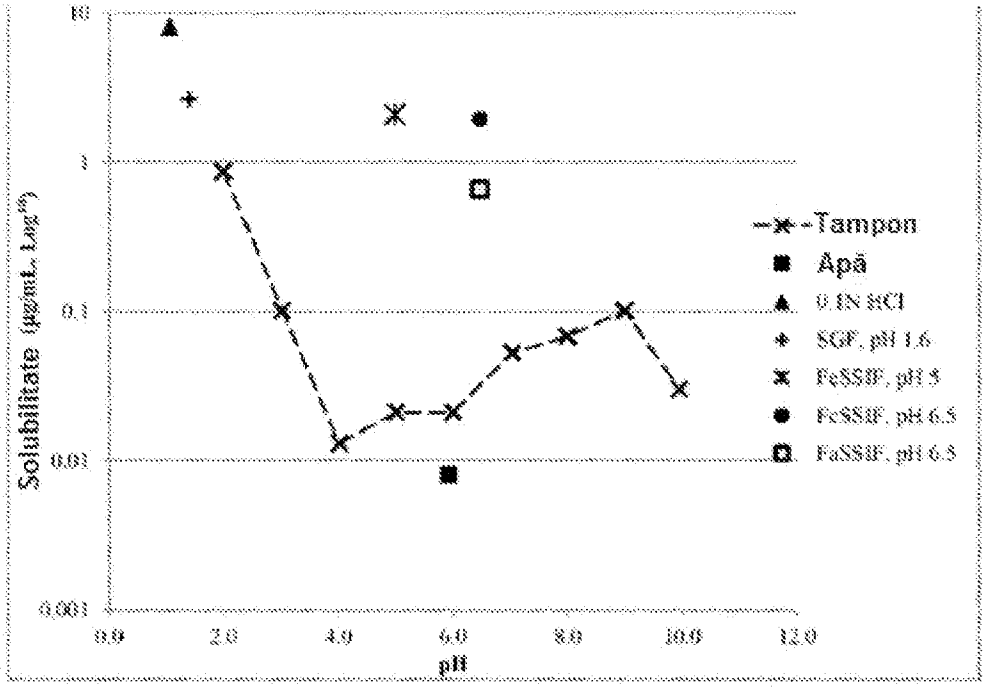

Solubilitate (µg/mL, Log)
10
3
0.1
0.01
0.001
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
12.0
pH
Tampon
Apă
0.1N HCl
SGF, pH 1.6
FeSSIF, pH 5
FeSSIF, pH 6.5
FaSSIF, pH 6.5

FIG. 1

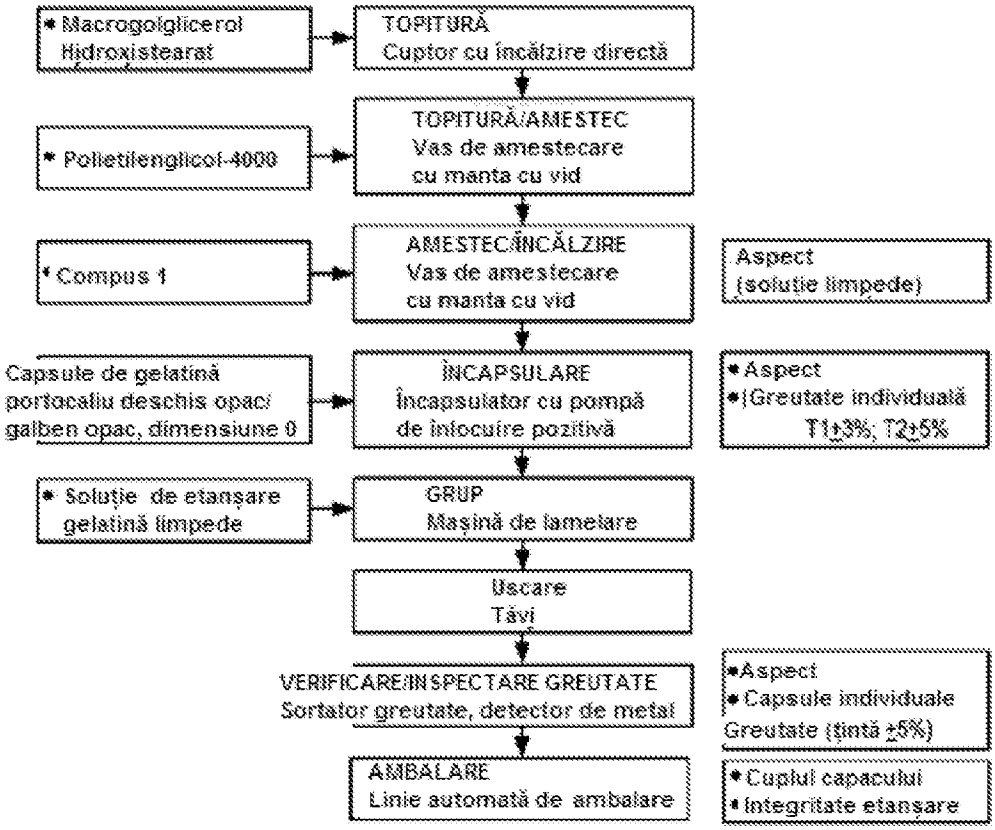

* Macrogolglicerol Hidroxistearat
TOPITURĂ
Cuptor cu încălzire directă
* Polietilenglicol-4000
TOPITURĂ/AMESTEC
Vas de amestecare cu manta cu vid
* Compus 1
AMESTEC/ÎNCĂLZIRE
Vas de amestecare cu manta cu vid
Aspect
(soluție limpede)
Capsule de gelatină portocaliu deschis opac/ galben opac, dimensiune 0
ÎNCAPSULARE
Încapsulator cu pompă de înlocuire pozitivă
*Aspect
*Greutate individuală T1±3%; T2±5%
* Soluție de etanșare gelatină limpede
GRUP
Mașină de lamelare
Uscare
Tăvi
VERIFICARE/INSPECTARE GREUTATE
Sortator greutate, detector de metal
*Aspect
*Capsule individuale
Greutate (țintă ±5%)
AMBALARE
Linie automată de ambalare
*Cuplul capacului
*Integritate etanșare

FIG. 2

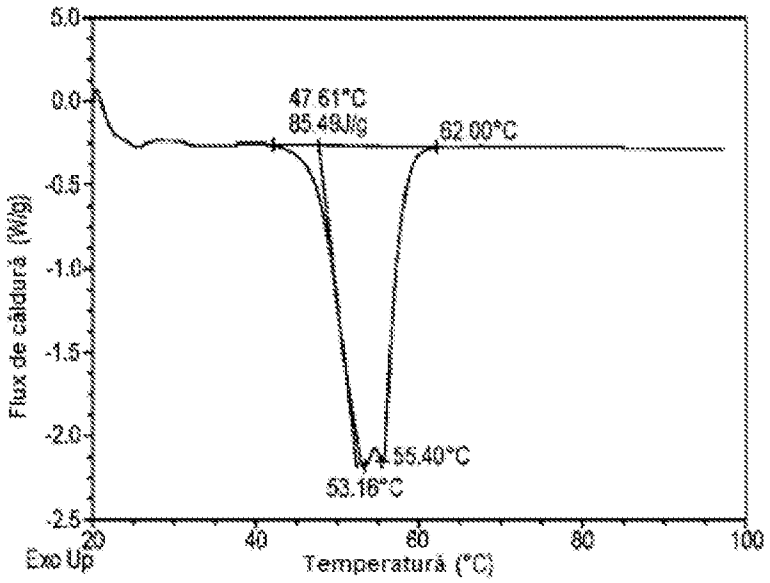

5.0
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
Flux de căldură (W/g)
47.61°C
85.49J/g
62.60°C
55.40°C
53.16°C
20
40
60
80
100
Exo Up
Temperatură (°C)

FIG. 3

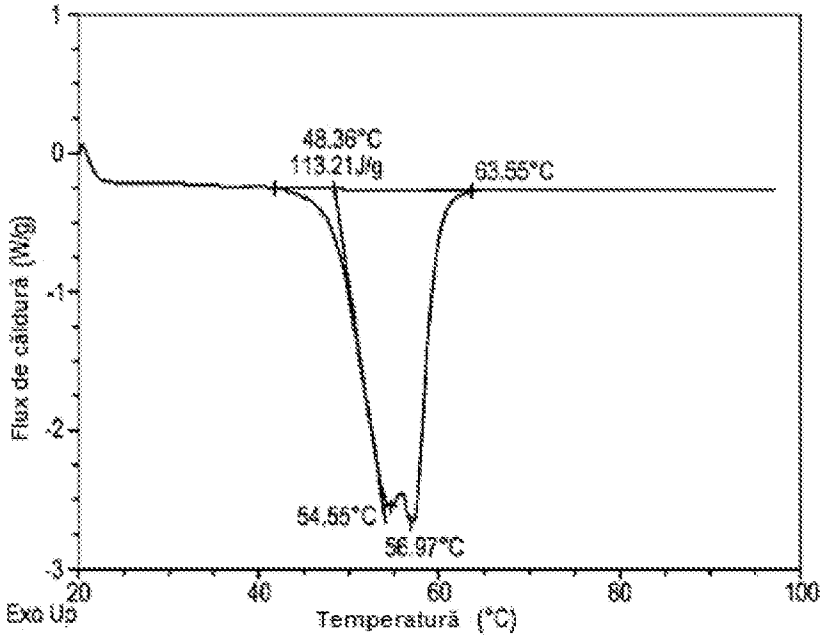

48.36°C
113.21J/g
63.55°C
54.55°C
56.97°C
Flux de căldură (W/g)
Exo Up
Temperatură (°C)

FIG. 4

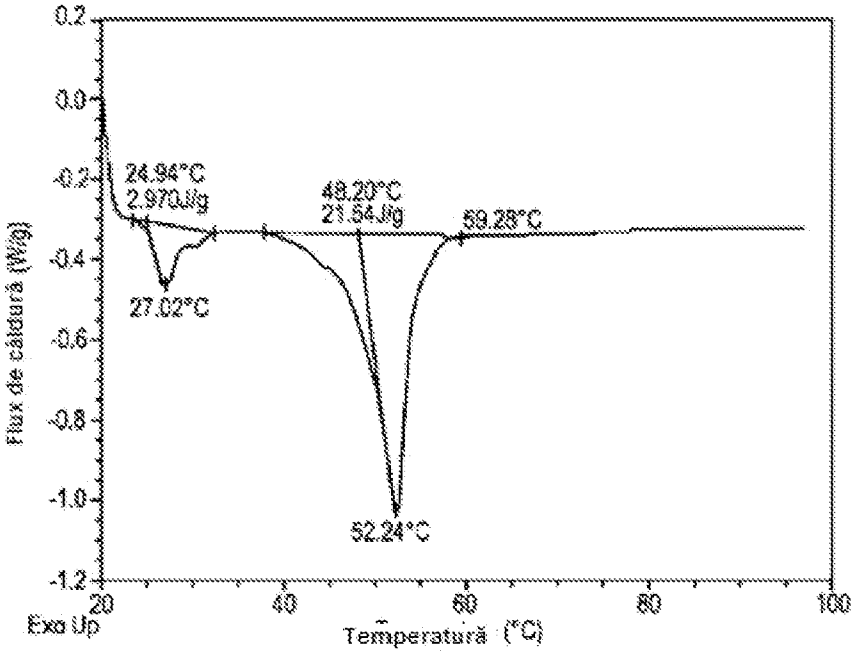

24.94°C
2.970J/g
48.20°C
21.54J/g
59.28°C
27.02°C
52.24°C
Flux de căldură (W/g)
Exo Up
Temperatură (°C)

FIG. 5

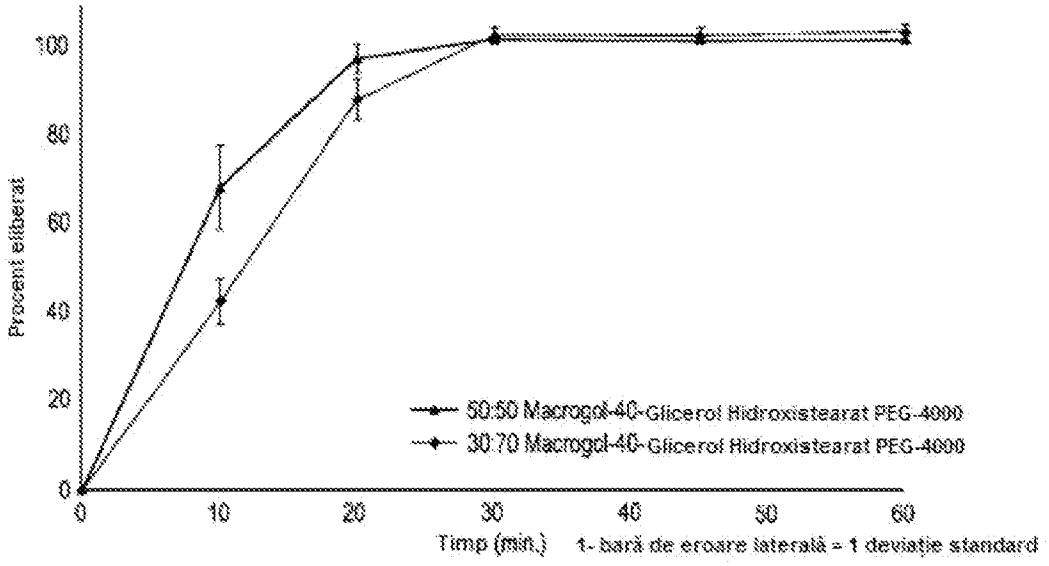

Procent eliberat
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Timp (min.)
50:50 Macrogol-40-Glicerol Hidroxistearat PEG-4000
30:70 Macrogol-40-Glicerol Hidroxistearat PEG-4000
1- bară de eroare laterală = 1 deviație standard

FIG. 6

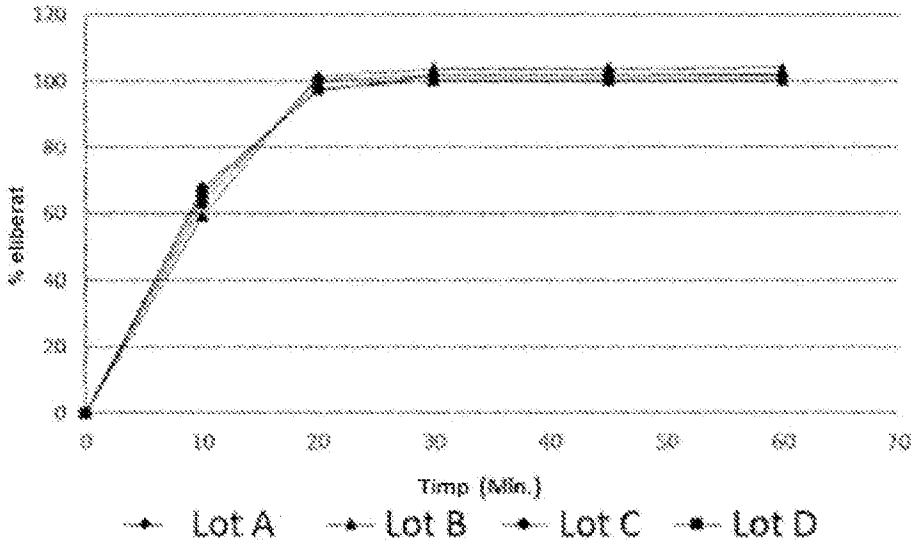

% eliberat
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
70
Timp (Min.)
Lot A
Lot B
Lot C
Lot D

FIG. 7

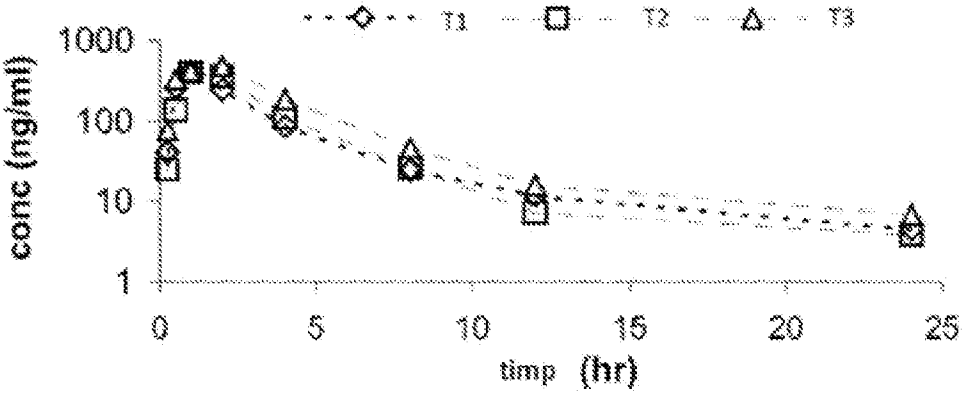

T1
T2
T3
1000
100
10
1
conc (ng/ml)
0
5
10
15
20
25
timp (hr)

FIG. 8

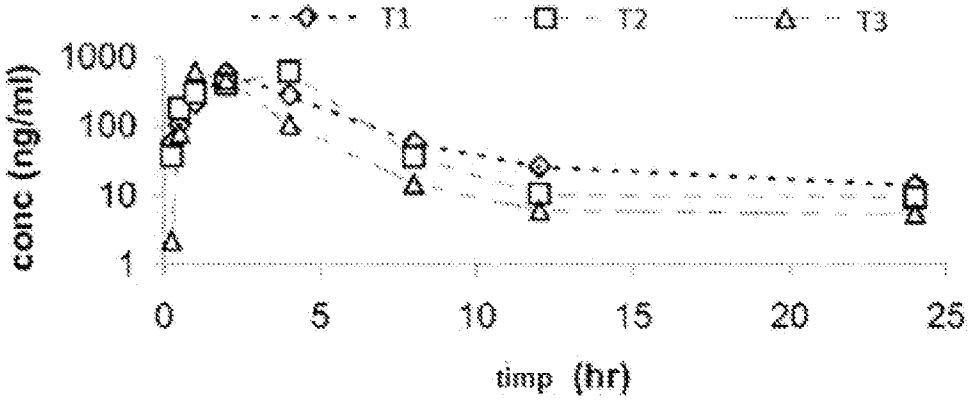

T1
T2
T3
1000
100
10
1
conc (ng/ml)
0
5
10
15
20
25
timp (hr)

FIG. 9

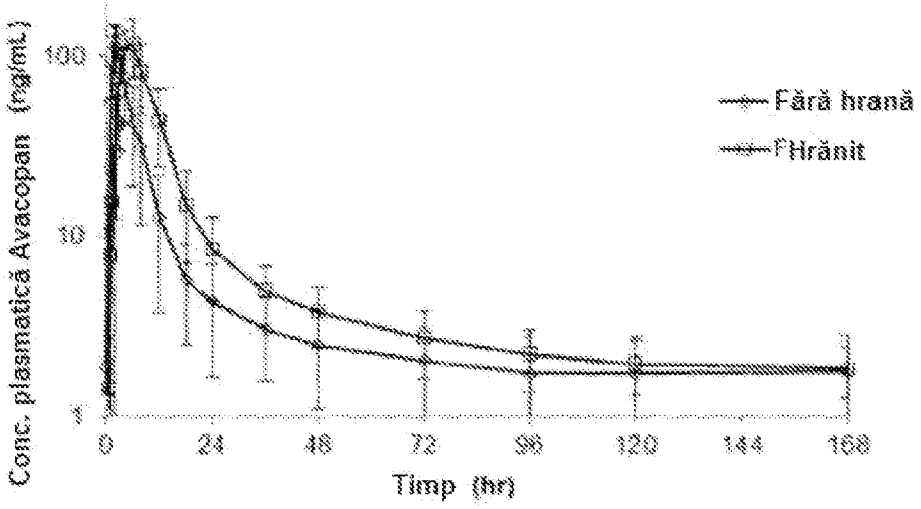

Conc. plasmatică Avacopan (ng/mL)
100
10
1
0
24
48
72
96
120
144
168
Timp (hr)
Fără hrană
Hrănit

FIG. 10

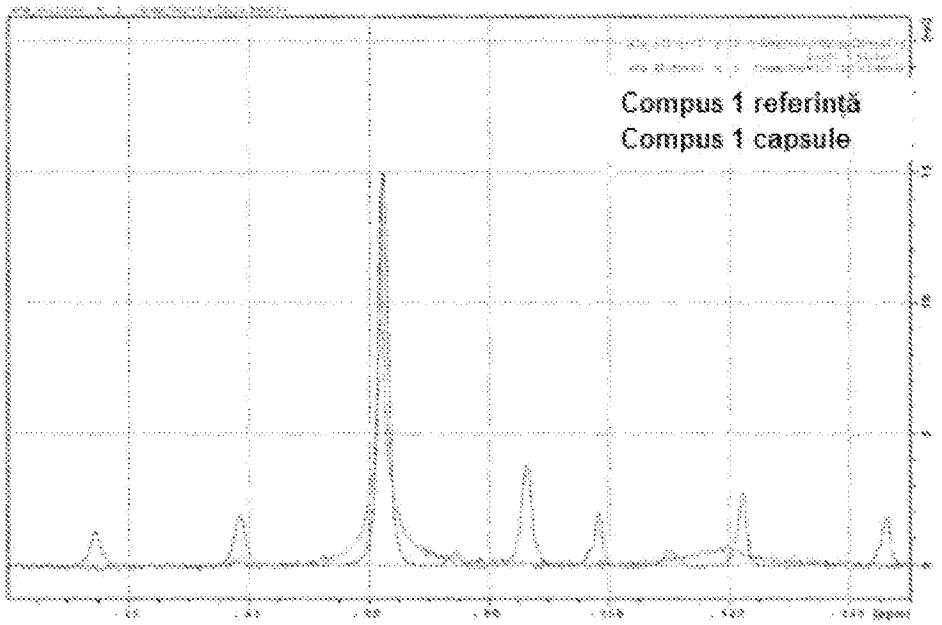

Compus 1 referință
Compus 1 capsule

FIG. 11