



MD/EP 3758708 T2 2025.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3758708 (13) T2

(51) Int. Cl:A61K 31/553 (2006.01.01)
A61P 11/06 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0035 (22) Data de depozit: 2019.03.01 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european:19716296.9, 2019.03.01 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3758708, 2021.01.06 (31) Numărul cererii prioritare: 201862636944 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.03.01 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 04/2025, 2025.04.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 48/2024, 2024.11.27 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2021, 2021.01.31
(71) Solicitant: ASTRAZENECA AB, SE (72) Inventatori: WIKSTRÖM Håkan, SE; LUDVIGSSON Jufang Wu, SE; ANDERSSON Thomas, SE (73) Titular: ASTRAZENECA AB, SE (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Compoziție farmaceutică care cuprinde (2S)-{(1S)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil}-1,4-oxazepan-2-carboxamidă

(57) Rezumat:

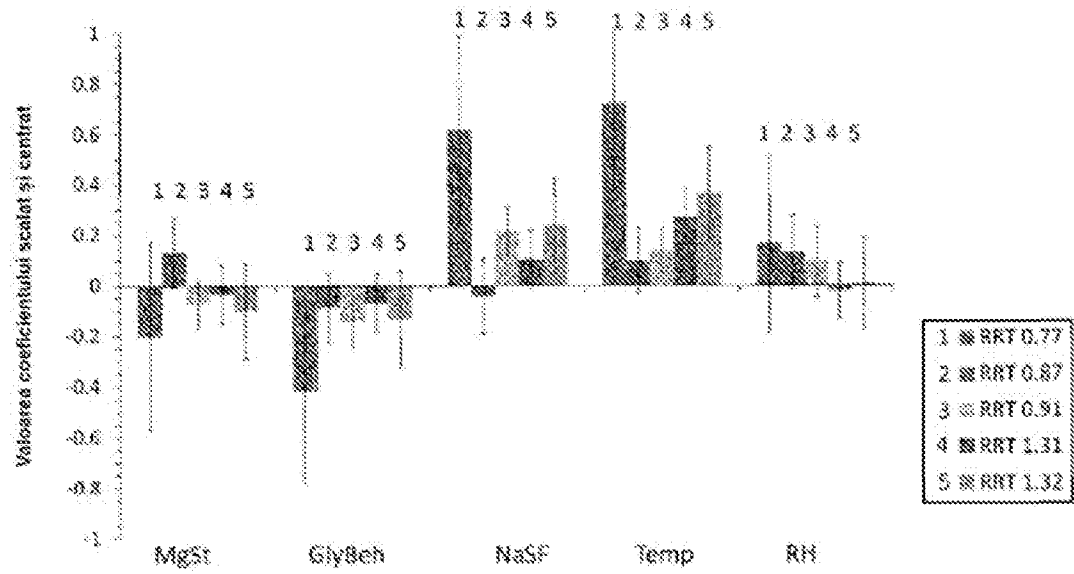
Prezenta dezvăluire se referă la compoziții farmaceutice adecvate pentru administrare orală și, în special, la compoziții farmaceutice, inclusiv compoziții farmaceutice pentru tablete, care conțin (2S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil}-1,4-oxazepan-2-carboxamidă (Compusul A) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Revendicări: 20

Figuri: 12

MD/EP 3758708 T2 2025.04.30

Figura 3

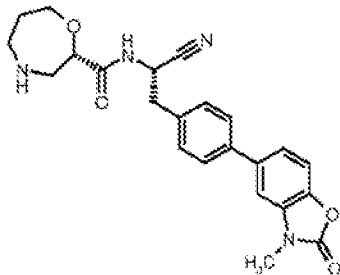


Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****REFERINTE LA CERERI DE BREVET DE INVENTIE ASOCIATE**

- 5 Această cerere de brevet de invenție revendică prioritate cererii de brevet de invenție provizorii U.S. nr. 62/636.944, înregistrată la 1 martie 2018.

STADIUL TEHNICII

- 10 Prezenta dezvăluire se referă la compoziții farmaceutice care conțin compusul (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă (sau "Compusul A"), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. Compusul A are următoarea formulă structurală:

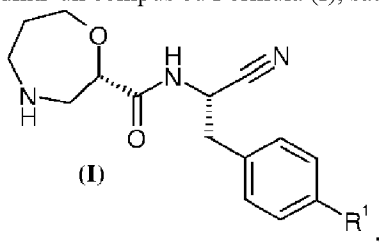


- 15 Compusul A și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia sunt dezvăluite în Publicația brevetului U.S. nr. 2015/0210655 ca un inhibitor al diptidil peptidazei (DPP1; EC 3.4.14.1). Publicația brevetului U.S. nr. 2018/0028541 descrie utilizarea Compusului A în tratamentul bolilor pulmonare. Publicația brevetului U.S. nr. 2015/0210655 descrie, de asemenea, utilizarea Compusului A în tratamentul și/sau prevenirea afecțiunilor clinice, inclusiv a bolilor respiratorii (cum ar fi, astmul, bronșiectazia și boala pulmonară obstructivă cronică (COPD)), utilizarea terapeutică a Compusului A, compozițiile farmaceutice care conțin Compusul A și procesele de preparare ale Compusului A. Doyle K ș.a., (J Med Chem. 2016; 20 59(20):9457-9472) raportează identificarea Compusului A (denumit compus 30, sau AZD7986) ca un candidat clinic foarte puternic, reversibil și selectiv pentru COPD.

- 25 Orice referire în descriere la metode de tratament se referă la compușii, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă de tratare a corpului uman (sau animal) prin terapie.

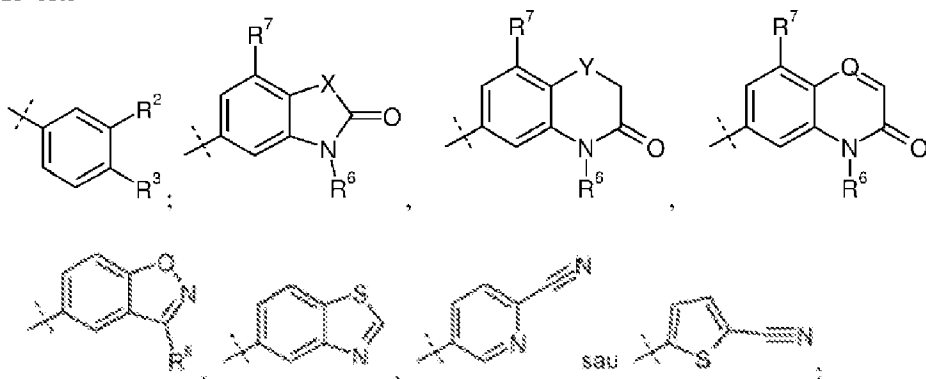
REZUMATUL INVENTIEI

Într-un aspect, este furnizată o compoziție farmaceutică care cuprinde de la 1,0 până la 30% în greutate dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



30

în care,
R¹ este



R^2 este hidrogen, F, Cl, Br, $OSO_2C_{1-3}alchil$, sau $C_{1-3}alchil$;

R^3 este hidrogen, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $SO_2C_{1-3}alchil$, $CONH_2$ sau $SO_2NR^4R^5$, în care R^4 și R^5 împreună cu atomul de azot la care aceștia sunt atașați formează un ciclu azetidin, prirolidin, sau piperidin; sau

R^6 este $C_{1-3}alchil$, opțional substituit cu 1, 2 sau 3 F și/sau opțional cu OH, $OC_{1-3}alchil$, $N(C_{1-3}alchil)_2$, ciclopropil, sau tetrahidropiran;

R^7 este hidrogen, F, Cl sau CH_3 ;

X este O, S sau CF_2 ;

Y este O sau S;

Q este CH sau N.

Compoziția mai cuprinde de la 55 până la 75% în greutate dintr-un diluant farmaceutic, de la 15% până la 25% dintr-un auxiliar de compresie, de la 3,0% până la 5,0% în greutate dintr-un dezintegrant farmaceutic, de la 0,00 până la 1,0% în greutate dintr-un agent de alunecare farmaceutic; și de la 2 până la 6% în greutate dintr-un lubrifiant farmaceutic; în care greutatea componentelor se adaugă până la 100.

Compoziția farmaceutică cuprinde behenat de glicerol ca lubrifiant farmaceutic.

Compoziția farmaceutică cuprinde celuloză microcristalină ca diluant.

Compoziția farmaceutică furnizată aici cuprinde fosfat dibazic de calciu dihidrat ca auxiliar de compresie.

Compoziția farmaceutică cuprinde amidon glicolat de sodiu ca dezintegrant farmaceutic.

Compoziția farmaceutică cuprinde dioxid de siliciu ca agent de alunecare.

Un alt aspect al invenției se referă la compoziția farmaceutică de mai sus pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli obstructive a căilor respiratorii la un pacient care are nevoie de aceasta. Metoda cuprinde administrarea unui pacient care are nevoie de tratament a uneia dintre compozițiile furnizate aici. Într-un exemplu de realizare, compoziția cuprinde Compusul A, ca compus cu Formula (I). Într-un alt exemplu de realizare, boala obstructivă a căilor respiratorii este bronșiectazia, sau fibroza chistică. Într-un alt exemplu de realizare, boala obstructivă a căilor respiratorii este bronșiectazia.

Un alt aspect al invenției se referă la compoziția farmaceutică de mai sus pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei vasculite asociate cu autoanticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA) la un pacient care are nevoie de aceasta. Metoda cuprinde administrarea unui pacient care are nevoie de tratament a uneia dintre compozițiile furnizate aici. Într-un exemplu de realizare, compoziția cuprinde Compusul A, ca compus cu Formula (I). Într-un exemplu de realizare, vasculita asociată ANCA este granulomatoza cu poliangită (GPA). Într-un alt exemplu de realizare, vasculita asociată ANCA este poliangita microscopică (MPA). Într-un exemplu de realizare, pacientul are o vasculită activă asociată ANCA (de ex., GPA, sau MPA activă). Într-un alt exemplu de realizare, pacientul este în remisie a unei vasculite asociate ANCA (de ex., în remisie a GPA, sau MPA).

Alte exemple de realizare ale invenției sunt prezentate în revendicările dependente.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

Figura 1 este o diagramă de flux pentru un exemplu de realizare a unei metode de fabricare a uneia dintre compozițiile invenției.

Figura 2 sunt cromatograme suprapuse a trei dintre compozițiile testate cu lubrifianți diferiți în comparație cu API (Compus A) și standard. Cromatogramele sunt ușor decalate pentru claritate.

Figura 3 prezintă valoarea coeficientului scalată și centrată obținută din modelele de regresie liniară multiplă (MLR) pentru cei cinci produși de degradare ai Compusului A în funcție de excipient, temperatură, sau umiditate relativă (RH).

Figura 4 prezintă valoarea coeficientului scalată și centrată din analiza MLR a datelor de predicție a duratei de valabilitate pentru diferiți excipienți testați.

Figura 5 prezintă etapele procesului de fabricație care au fost capturate cu ajutorul imaginilor SEM.

Figura 6 sunt scanări ale imaginilor de microscopie electronică (SEM) ale fiecărei etape a procesului de fabricație.

Figura 7 sunt grafice ale distribuției mărimii particulelor pentru amestecurile finale pentru formulările N1-N11

Figura 8 este un grafic al coeficientului de degradare după 1 lună la 40/75.

Figura 9 este un grafic al rezistenței la tracțiune (MPa) a tabletelor dintr-o încercare de lubrifiere în funcție de presiunea de compactare (MPa), pentru diferite formulări.

Figura 10 este un profil de dizolvare a unei formulări de 5 mg de la prima încercare de lubrifiere în starea inițială și după depozitare în 40/75 timp de o lună.

Figura 11 este un profil de dizolvare al unei formulări de 65 mg de la primul test de lubrifiere la starea inițială.

Figura 12 este un grafic al nivelurilor de excipient (procent din greutatea miezului) în funcție de doza de API.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENTIEI

Așa cum este utilizat aici, "C₁₋₃" înseamnă o grupare de carbon care are 1, 2 sau 3 atomi de carbon.

Termenul "alchil", dacă nu este menționat altfel, include grupări alchil atât cu catenă liniară, cât și ramificată și poate fi, substituit sau nesubstituit. Grupările "alchil" includ, dar nu sunt limitate la, metil, etil, n-propil, i-propil, butil, pentil.

Termenul "acceptabil farmaceutic", dacă nu este menționat altfel, este utilizat pentru a caracteriza un fragment (de ex., o sare, o formă de dozare, sau un excipient) ca fiind adecvat pentru utilizare în conformitate cu o rațiune medicală solidă. În general, un fragment acceptabil farmaceutic are unul, sau mai multe beneficii care depășesc orice efect dăunător pe care îl poate avea fragmentul. Efectele dăunătoare pot include, de exemplu, toxicitate excesivă, iritație, răspuns alergic și alte probleme și complicații.

"Cantitate eficientă", sau "cantitate eficientă terapeutică" înseamnă o cantitate de Compus A care modifică boala, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, utilizată în prezenta invenție, suficientă pentru a rezulta răspunsul terapeutic dorit.

Persoana de specialitate va aprecia că anumiți excipienți farmaceutici pot fi utilizați sub formă anhidră, sau într-una, sau mai multe forme hidratate. De exemplu, lactoza poate fi utilizată ca formă anhidră, sau ca monohidrat. În mod similar, fosfatul dibazic de calciu poate fi utilizat ca formă anhidră, sau ca formă dihidrat. În prezenta dezvăluire, în care nivelul de hidratare al oricăror excipienți farmaceutici nu este menționat în mod explicit, trebuie interpretat că oricare și toate nivelurile convenționale de hidratare sunt cuprinse în termen. Prin urmare, "lactoză" (fără o altă clarificare) include lactoză monohidrat, lactoză sub formă anhidră și amestecuri ale acestora.

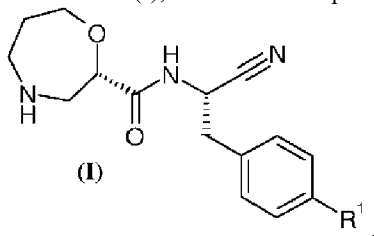
În mod similar, o persoană de specialitate va aprecia că fosfatul de calciu poate fi utilizat într-o formă dibazică, sau o formă tribazică. În prezenta dezvăluire, "fosfat de calciu" (fără alte clarificări) include forma dibazică, forma tribazică și amestecurile acestora.

În prezenta dezvăluire, "% în greutate" se referă la 'procente în greutate' și are sensul său obișnuit, așa cum este obișnuit în domeniul tehnic. În consecință, "% în greutate" se referă la o proporție de Componentă X în Compoziția Y, în fiecare caz calculată pe baza greutăților Componentei X și Compoziției Y (spre deosebire de alți parametri fizici, cum ar fi, volumul, sau numărul de moli prezenți). De exemplu, dacă există 2 g de Componentă X în 20 g de Compoziția Y, atunci Componenta X reprezintă 10% în greutate din Compoziția Y.

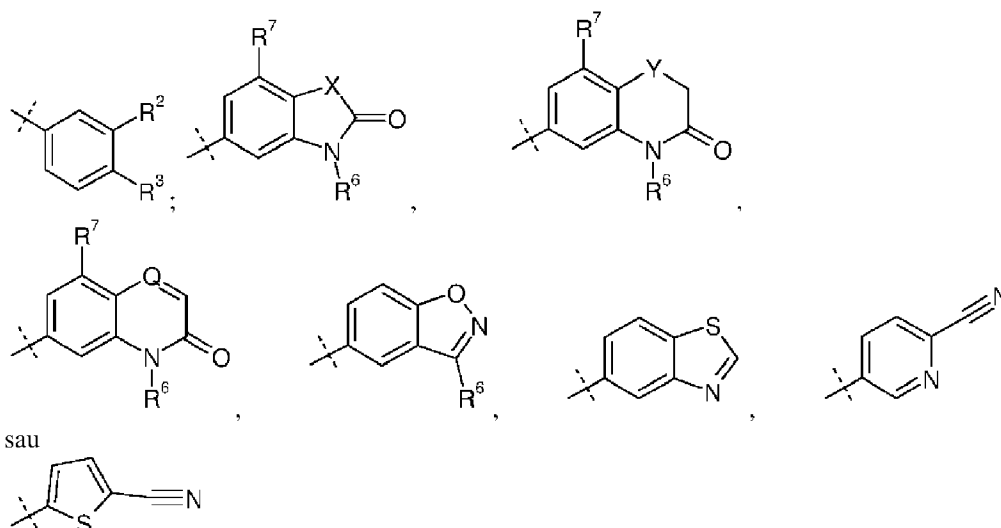
Așa cum s-a descris aici, componentele compoziției farmaceutice sunt descrise în termeni de 'părți', unde 'toate părțile sunt în greutate'. Trebuie înțeles că un astfel de limbaj definește pur și simplu un raport relativ al componentelor, unde raportul este definit în termeni de greutăți relative (spre deosebire de alți parametri fizici, cum ar fi, volumul, sau numărul de moli prezenți). De exemplu, dacă există 1 g de Componentă X și 4 g de Componentă Z într-un amestec în care suma părților Componentei X și Componentei Z este definită ca fiind egală cu 100, atunci în acest exemplu există 20 de părți de Componentă X și 80 de părți de Componentă Z în amestec.

Compozitii

Într-un aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție care cuprinde unul sau mai mulți compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora:



în care,
R¹ este



- 5 **R²** este hidrogen, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃alchil, sau C₁₋₃alchil;
R³ este hidrogen, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃alchil, CONH₂ sau SO₂NR⁴R⁵, în care **R⁴** și **R⁵** împreună cu atomul de azot la care aceștia sunt atașați formează un ciclu azetidin, prirolidin, sau piperidin; sau

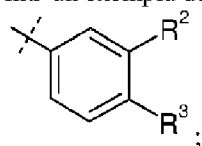
- 10 **R⁶** este C₁₋₃alchil, opțional substituit cu 1, 2 sau 3 F și/sau opțional cu OH, OC₁₋₃alchil, N(C₁₋₃alchil)₂, ciclopropil, sau tetrahidropiran;
R⁷ este hidrogen, F, Cl sau CH₃;

X este O, S sau CF₂;

Y este O sau S; și

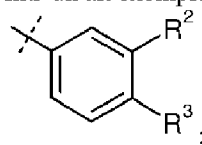
Q este CH sau N.

- 15 Într-un exemplu de realizare **R¹** este



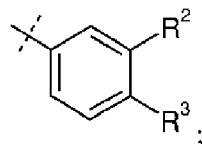
R² este hidrogen, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃alchil, sau C₁₋₃alchil; **R³** este hidrogen, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃alchil, CONH₂ sau SO₂NR⁴R⁵, în care **R⁴** și **R⁵** împreună cu atomul de azot la care aceștia sunt atașați formează un ciclu azetidin, prirolidin, sau piperidin.

- 20 Într-un alt exemplu de realizare, **R¹** este



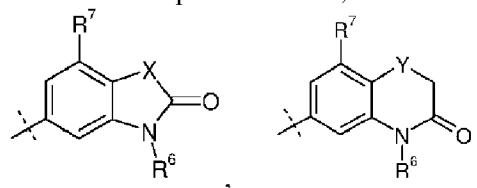
R² este hidrogen, F, Cl sau C₁₋₃alchil; și **R³** este hidrogen, F, Cl, CN sau SO₂C₁₋₃alchil.

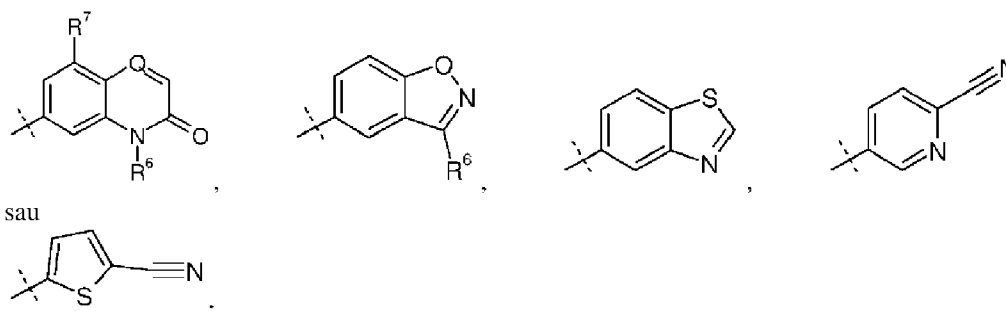
Într-un încă alt exemplu de realizare, **R¹** este



- 25 **R²** este hidrogen, F sau C₁₋₃alchil; și **R³** este hidrogen, F sau CN.

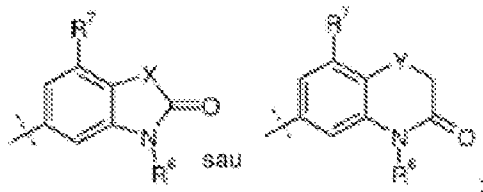
Într-un alt exemplu de realizare, **R¹** este





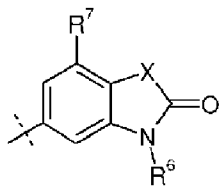
- 5 **X** este O, S sau CF₂; **Y** este O sau S; **Q** este CH sau N; **R⁶** este C₁₋₃alchil, în care C₁₋₃alchilul este opțional substituit cu 1, 2 sau 3 F și/sau opțional substituit cu OH, OC₁₋₃alchil, N(C₁₋₃alchil)₂, ciclopropil, sau tetrahidropiran; și **R⁷** este hidrogen, F, Cl sau CH₃.

Într-un încă alt exemplu de realizare, **R¹** este



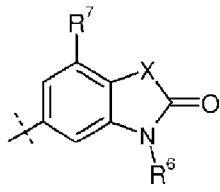
- 10 **X** este O, S sau CF₂; **Y** este O sau S; **R⁶** este C₁₋₃alchil, opțional substituit cu 1, 2 sau 3 F și opțional substituit cu OH, OC₁₋₃alchil, N(C₁₋₃alchil)₂, ciclopropil, sau tetrahidropiran; și **R⁷** este hidrogen, F, Cl sau CH₃.

Într-un încă alt exemplu de realizare, **R¹** este



- 15 **X** este O, S sau CF₂; **R⁶** este C₁₋₃alchil, în care C₁₋₃alchilul este opțional substituit cu 1, 2 sau 3 F; și **R⁷** este hidrogen, F, Cl sau CH₃.

Într-un încă alt exemplu de realizare, **R¹** este



X este O; **R⁶** este C₁₋₃alchil, în care C₁₋₃alchilul este opțional substituit cu 1, 2 sau 3 F; și **R⁷** este hidrogen.

- 20 Într-un exemplu de realizare, **R²** este hidrogen, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃alchil sau C₁₋₃alchil.

Într-un alt exemplu de realizare, **R²** este hidrogen, F, Cl sau C₁₋₃alchil.

Într-un încă alt exemplu de realizare, **R²** este hidrogen, F sau C₁₋₃alchil.

- 25 Într-un exemplu de realizare, **R³** este hidrogen, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃alchil CONH₂ sau SO₂NR⁴R⁵, în care **R⁴** și **R⁵** împreună cu atomul de azot la care aceștia sunt atașați formează un ciclu azetidin, priolidin, sau piperidin.

Într-un alt exemplu de realizare, **R³** este selectat dintre hidrogen, F, Cl, CN sau SO₂C₁₋₃alchil.

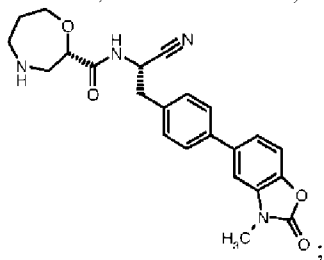
Într-un încă alt exemplu de realizare, **R³** este selectat dintre hidrogen, For CN.

- 30 Într-un exemplu de realizare, **R⁶** este C₁₋₃alchil, în care C₁₋₃alchilul menționat este opțional substituit cu 1, 2 sau 3 F și, opțional, cu un substituent selectat dintre OH, OC₁₋₃alchil, N(C₁₋₃alchil)₂, ciclopropil, sau tetrahidropiran.

Într-un alt exemplu de realizare, **R⁶** este C₁₋₃alchil, în care C₁₋₃alchilul menționat este opțional substituit cu 1, 2 sau 3 F. Într-un încă alt exemplu de realizare, **R⁶** este metil sau etil. Într-un încă alt exemplu de realizare, **R⁶** este metil.

- 35 Într-un exemplu de realizare, **R⁷** este hidrogen, F, Cl sau CH₃. Într-un alt exemplu de realizare, **R⁷** este hidrogen.

Într-un exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă:



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

Într-un exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este unul sau mai mulți dintre următorii, sau o sare acceptabilă farmaceutică a unuia sau mai multora dintre următorii:

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

4'-[(2S)-2-Ciano-2-[(2S)-1,4-oxazepan-2-ilcarbonil]amino]etil]bifenil-3-il metansulfonat,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-1,2-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(trifluorometil)bifenil-4-il]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(6-cianopiridin-3-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-etil-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2,2-difluoroetil)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-(4-[3-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil)-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(7-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(5-cianotiofen-2-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-2-(4'-Carbamoyl-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidrochinolin-7-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[2-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-2-[4-(7-Chloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]-1-cianoetil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2S)-N-[(1S)-1-Ciano-2-[4-[3-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-Ciano-2-[4-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-Ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

5 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-Ciano-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-2-[4'-(Azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-1-cianoetil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-Ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

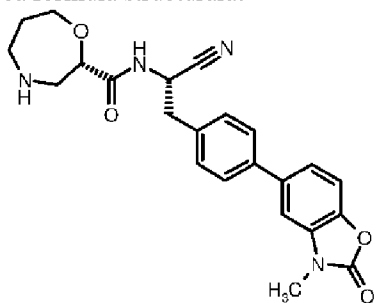
(2*S*)-*N*-[(1*S*)-2-[4-(1,3-Benzotiazol-5-il)fenil]-1-cianoetil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă, sau

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-Ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă,

10 Metodele de sinteză a compușilor cu Formula (I) sunt dezvăluite în publicarea PCT nr. 2015/110826.

Într-un exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este "Compusul A". Compusul A, așa cum este utilizat aici, este (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamida. Compusul A, cunoscut și ca INS1007 sau AZD7986, are

15 următoarea formulă structurală:



Metode de sinteză a Compusului A sunt dezvăluite în publicarea brevetului U.S. nr. 2015/0210655.

Compusul A poate fi utilizat sub formă de bază liberă, sau ca sare acceptabilă farmaceutic, sau ca orice amestec al acestora. În anumite exemple de realizare, Compusul A este sub formă de bază liberă. Se

20 înțelege că "forma de bază liberă" se referă la cazul în care Compusul A nu este sub formă de sare.

În unele exemple de realizare ale prezentei dezvăluiri, Compusul A este sub formă de sare acceptabilă farmaceutic.

O sare acceptabilă farmaceutic a Compusului A poate fi formată folosind un acid anorganic, sau organic. O sare acceptabilă farmaceutic poate fi formată, de exemplu, utilizând un acid anorganic, de

25 exemplu, selectat dintre acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric și acid fosforic. O sare acceptabilă farmaceutic poate fi, de asemenea, formată folosind un acid organic, de exemplu, selectat dintre acid trifluoroacetic, acid citric, acid maleic, acid oxalic, acid acetic, acid formic, acid benzoic, acid fumaric, acid succinic, acid tartric, acid lactic, acid piruvic, acid metansulfonic, acid benzensulfonic și acid paratoluensulfonic.

În unele exemple de realizare, Compusul A este Forma A polimorfă a formei de bază liberă a Compusului A. Forma A polimorfă a formei de bază liberă a Compusului A este dezvăluită în publicarea

30 brevetului U.S. nr. 2015/0210655.

În unele exemple de realizare, Compusul A este sub forma de bază liberă a Compusului A și este caracterizat printr-un model de difracție în pulbere cu raze X care are un pic la aproximativ $12,2 \pm 0,2$ ($^{\circ}$ 2-teta), măsurat utilizând radiația $\text{CuK}\alpha$.

35 În unele exemple de realizare, Compusul A este sub forma de bază liberă a Compusului A și este caracterizat printr-un model de difracție în pulbere cu raze X care are un pic la aproximativ $20,6 \pm 0,2$ ($^{\circ}$ 2-teta), măsurat utilizând radiația $\text{CuK}\alpha$.

În unele exemple de realizare, Compusul A este sub forma de bază liberă a Compusului A și este caracterizat printr-un model de difracție în pulbere cu raze X care are picuri la aproximativ $12,2 \pm 0,2^{\circ}$ și

40 aproximativ $20,6 \pm 0,2$ ($^{\circ}$ 2-teta), măsurate utilizând radiația $\text{CuK}\alpha$.

În unele exemple de realizare, Compusul A este sub forma de bază liberă a Compusului A și este caracterizat printr-un model de difracție în pulbere cu raze X care are picuri la aproximativ $12,2 \pm 0,2$, aproximativ $14,3 \pm 0,2$, aproximativ $16,2 \pm 0,2$, aproximativ $19,1 \pm 0,2$ și aproximativ $20,6 \pm 0,2$ ($^{\circ}$ 2-teta),

45 măsurate utilizând radiația $\text{CuK}\alpha$.

Dacă nu se prevede altfel aici, procente de greutate API furnizate aici sunt pentru forma de bază liberă respectivă.

În unele exemple de realizare, compoziția descrisă aici cuprinde un compus cu Formula (I), de ex., Compusul A, într-o cantitate de la aproximativ 1,0 până la aproximativ 30 % în greutate; de la aproximativ

50 1,0 până la aproximativ 25 % în greutate; de la aproximativ 1,0 până la aproximativ 20 % în greutate; de la

aproximativ 1,0 până la aproximativ 15 % în greutate; de la aproximativ 1,0 până la aproximativ 10 % în greutate; de la aproximativ 1,0 până la aproximativ 5 % în greutate, sau de la aproximativ 1,0 până la aproximativ 3 % în greutate.

În unele exemple de realizare, compoziția descrisă aici cuprinde un compus cu Formula (I), de ex.,
5 Compusul A, într-o cantitate de la aproximativ 1,5 până la aproximativ 30 % în greutate; de la aproximativ 1,5 până la aproximativ 25 % în greutate; de la aproximativ 1,5 până la aproximativ 20 % în greutate; de la aproximativ 1,5 până la aproximativ 15 % în greutate; de la aproximativ 1,5 până la aproximativ 10 % în greutate; sau de la aproximativ 1,5 până la aproximativ 5 % în greutate.

În unele exemple de realizare, compoziția descrisă aici cuprinde un compus cu Formula (I), de ex.,
10 Compusul A, într-o cantitate de la aproximativ 3 până la aproximativ 30 % în greutate; de la aproximativ 3 până la aproximativ 25 % în greutate; de la aproximativ 3 până la aproximativ 20 % în greutate; de la aproximativ 3 până la aproximativ 15 % în greutate; de la aproximativ 3 până la aproximativ 10 % în greutate; sau de la aproximativ 3 până la aproximativ 5 % în greutate.

Într-un exemplu de realizare, compoziția descrisă aici cuprinde un compus cu Formula (I), de ex.,
15 Compusul A, aproximativ 1 % în greutate, aproximativ 2 % în greutate, aproximativ 3 % în greutate, aproximativ 4 % în greutate, aproximativ 5 % în greutate, aproximativ 6 % în greutate, aproximativ 7 % în greutate, aproximativ 8 % în greutate, aproximativ 9 % în greutate, aproximativ 10 % în greutate, aproximativ 11 % în greutate, aproximativ 12 % în greutate, aproximativ 13 % în greutate, aproximativ 14 % în greutate, aproximativ 15 % în greutate, aproximativ 16 % în greutate, aproximativ 17 % în greutate,
20 aproximativ 18 % în greutate, aproximativ 19 % în greutate, aproximativ 20 % în greutate, aproximativ 21 % în greutate, aproximativ 22 % în greutate, aproximativ 23 % în greutate, aproximativ 24 % în greutate, aproximativ 25 % în greutate, aproximativ 26 % în greutate, aproximativ 27 % în greutate, aproximativ 28 % în greutate, aproximativ 29 % în greutate, sau aproximativ 30 % în greutate.

Într-un exemplu de realizare, compoziția descrisă aici cuprinde un compus cu Formula (I), de ex.,
25 Compusul A, într-o cantitate de 10 mg până la 50 mg, de exemplu, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, sau a 50 mg. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția descrisă aici cuprinde un compus cu Formula (I) într-o cantitate de 10 mg, 25 mg, sau 40 mg. În încă un alt exemplu de realizare, compusul este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Prezenta dezvăluire furnizează o compoziție farmaceutică care cuprinde:

- 30
- de la aproximativ 1 până la aproximativ 30 % în greutate a unui compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;
 - de la aproximativ 55 până la aproximativ 75 % în greutate a unui diluant farmaceutic;
 - de la aproximativ 15 până la aproximativ 25 % în greutate a unui auxiliar de compresie;
 - de la aproximativ 3 până la aproximativ 5 % în greutate a unui dezintegrant farmaceutic;

35

 - de la aproximativ 0,00 până la aproximativ 1 % în greutate a unui agent de alunecare farmaceutic; și
 - de la aproximativ 2 până la aproximativ 6 % în greutate a unui lubrifiant farmaceutic;
- în care componentele se adaugă până la 100 % în greutate.

În anumite exemple de realizare, compusul cu Formula (I) este forma de bază liberă a Compusului
40 A.

Compoziția farmaceutică din prezenta dezvăluire poate fi în orice formă de dozare solidă adecvată pentru administrare orală unei ființe umane.

În anumite exemple de realizare, compoziția farmaceutică din prezenta dezvăluire este o tabletă farmaceutică. Tabletele farmaceutice pot fi preparate folosind metode cunoscute persoanelor de specialitate
45 în domeniu, incluzând, de exemplu, amestecarea uscată/procedeu de comprimare directă așa cum este descris aici (vezi secțiunea Exemple).

În unele exemple de realizare, tableta farmaceutică cuprinde un miez al tabletei în care miezul tabletei cuprinde compoziția farmaceutică așa cum este definită aici și în care miezul tabletei are o acoperire. În unele exemple de realizare, acoperirea este o acoperire sub formă de film. Acoperirile sub de
50 film adecvate sunt discutate aici.

Compozițiile farmaceutice din prezenta dezvăluire cuprind unul, sau mai mulți diluanți farmaceutici. Termenul "diluant" este utilizat aici interschimbabil cu "umplutură".

Diluanții adecvați farmaceutic sunt cunoscuți persoanelor de specialitate în domeniul științei formulărilor farmaceutice. Diluanții adecvați farmaceutic includ, de exemplu, celuloză microcristalină,
55 carbonat de calciu, fosfat de calciu, sulfat de calciu, acetat de celuloză, eritritol, etilceluloză, fructoză, inulină, izomalt, lactitol, lactoză, carbonat de magneziu, oxid de magneziu, maltitol, maltodextrină, maltoză, manitol, polidextroză, polietilen glicol, pululan, simeticonă, bicarbonat de sodiu, carbonat de sodiu, clorură de sodiu, sorbitol, amidon, zaharoză, trehaloză și xilitol.

În exemplele de realizare ale invenției, unul sau mai mulți diluanți farmaceutici este celuloza microcristalină. Celuloza microcristalină este un liant/diluant în comprimate orale și capsule și poate fi utilizată în procesele de granulare uscată, granulare umedă și comprimare directă. Concentrațiile tipice atunci când este utilizată ca diluant pentru tablete sunt 20-90%.

5 În unele exemple de realizare, compozițiile farmaceutice din prezenta dezvăluire cuprind doi, sau mai mulți diluanți farmaceutici.

Într-un exemplu, compozițiile descrise aici cuprind unul, sau mai mulți diluanți farmaceutici într-o cantitate de la aproximativ 45 până la aproximativ 85 % în greutate, de la aproximativ 45 până la aproximativ 80 % în greutate, de la aproximativ 45 până la aproximativ 75 % în greutate, de la aproximativ 45 până la aproximativ 70 % în greutate, de la aproximativ 45 până la aproximativ 65 % în greutate, de la aproximativ 45 până la aproximativ 60 % în greutate, sau de la aproximativ 45 până la aproximativ 55 % în greutate. În exemplele de realizare ale invenției, unul sau mai mulți diluanți farmaceutici cuprind celuloză microcristalină. În încă un alt exemplu de realizare, API din formulare este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15 Într-un alt exemplu, compozițiile descrise aici cuprind unul, sau mai mulți diluanți farmaceutici într-o cantitate de la aproximativ 45 până la aproximativ 85 % în greutate, de la aproximativ 50 până la aproximativ 85 % în greutate, de la aproximativ 50 până la aproximativ 75 % în greutate, de la aproximativ 55 până la aproximativ 85 % în greutate, de la aproximativ 55 până la aproximativ 70 % în greutate, de la aproximativ 60 până la aproximativ 85 % în greutate, de la aproximativ 65 până la aproximativ 85 % în greutate, de la aproximativ 70 până la aproximativ 85 % în greutate, sau de la aproximativ 75 până la aproximativ 85 % în greutate. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți diluanți farmaceutici cuprind celuloză microcristalină. În încă un alt exemplu de realizare, API din formulare este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

25 Într-un exemplu, compozițiile descrise aici cuprind unul, sau mai mulți diluanți farmaceutici într-o cantitate de aproximativ 45 % în greutate, aproximativ 50 % în greutate, aproximativ 55 % în greutate, aproximativ 60 % în greutate, aproximativ 65 % în greutate, aproximativ 70 % în greutate, aproximativ 75 % în greutate, aproximativ 80 % în greutate, sau aproximativ 85 % în greutate.

În exemplele de realizare ale invenției, unul sau mai mulți diluanți farmaceutici este celuloza microcristalină. În exemplele de dezvoltare, unul sau mai mulți diluanți farmaceutici cuprind carbonat de calciu, fosfat de calciu, sulfat de calciu, acetat de celuloză, eritritol, etilceluloză, fructoză, inulină, izomalt, lactitol, carbonat de magneziu, oxid de magneziu, maltitol, maltodextrină, maltodextrină, maltoză, manitol, polidextroză, polietilen glicol, pululan, simeticonă, bicarbonat de sodiu, carbonat de sodiu, clorură de sodiu, sorbitol, amidon, zaharoză, trehaloză și xilitol.

30 În această specificație, termenii "dezintegrant" și "dezintegranti" sunt intenționați a fi interpretați în contextul științei formulărilor farmaceutice. În consecință, un dezintegrant poate fi, de exemplu: acid alginic, alginat de calciu, carboximetilceluloză de calciu, chitosan, croscarmeloză de sodiu, crospovidonă, glicină, gumă de guar, hidroxipropil celuloză, hidroxipropil celuloză slab substituită, silicat de magneziu și aluminiu, metilceluloză, povidonă, alginat de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu, amidon glicolat de sodiu, amidon, sau o combinație a acestora.

40 În exemplele de realizare ale invenției, unul sau mai mulți agenți de dezintegrare este amidon glicolat de sodiu. Concentrația (% în greutate) utilizată într-o formulare dintr-un exemplu este între 2% și 8%. Într-un alt exemplu, concentrația este aproximativ 2 % în greutate, aproximativ 2,5 % în greutate, aproximativ 3 % în greutate, aproximativ 3,5 % în greutate, aproximativ 4 % în greutate, sau aproximativ 4,5 % în greutate. Proprietățile fizice ale amidon glicolatului de sodiu și, prin urmare, eficacitatea acestuia ca dezintegrant, sunt afectate de gradul de reticulare, gradul de carboximetilare și puritate.

45 Într-un exemplu, unul sau mai mulți dezintegranti farmaceutici cuprind croscarmeloză de sodiu.

În anumite exemple, compozițiile descrise aici cuprind unul sau mai mulți dezintegranti farmaceutici într-o cantitate de la aproximativ 1 până la aproximativ 15 % în greutate, de la aproximativ 2 până la aproximativ 14 % în greutate, de la aproximativ 2 până la aproximativ 13 % în greutate, de la aproximativ 2 până la aproximativ 12 % în greutate, de la aproximativ 2 până la aproximativ 11 % în greutate, de la aproximativ 2 până la aproximativ 10 % în greutate, de la aproximativ 2 până la aproximativ 9 % în greutate, de la aproximativ 2 până la aproximativ 8 % în greutate, de la aproximativ 2 până la aproximativ 7 % în greutate, de la aproximativ 2 până la aproximativ 6 % în greutate, de la aproximativ 2 până la aproximativ 5 % în greutate. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți dezintegranti farmaceutici este amidon glicolat de sodiu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți diluanți farmaceutici cuprind celuloză microcristalină. În încă un alt exemplu de realizare, API din formulare este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Termenii "glidanți" și "agenți de alunecare" sunt intenționați a fi interpretați în contextul științei formulărilor farmaceutice. În consecință, un agent de alunecare poate fi, de exemplu: dioxid de siliciu,

dioxid de siliciu coloidal, celuloză sub formă de pulbere, siliciu coloidal hidrofob, oxid de magneziu, silicat de magneziu, trisilicat de magneziu, stearat de sodiu și talc.

În consecință, în exemple particulare, unul sau mai mulți agenți de alunecare farmaceutici (d) cuprind unul sau mai mulți agenți de alunecare farmaceutici selectați dintre dioxid de siliciu, dioxid de siliciu coloidal, celuloză sub formă de pulbere, silice coloidală hidrofobă, oxid de magneziu, silicat de magneziu, trisilicat de magneziu, stearat de sodiu și talc.

În exemplele de realizare ale invenției, agentul de alunecare este dioxid de siliciu. Dimensiunea mică a particulelor și suprafața specifică mare îi conferă caracteristicile de curgere dorite, care sunt exploatate pentru a îmbunătăți proprietățile de curgere ale pulberilor uscate într-un număr de procese, cum ar fi, tablețarea și umplerea capsulelor. Concentrațiile tipice de dioxid de siliciu pentru utilizare aici variază de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 1,0% în greutate. Particulele poroase de silicagel pot fi, de asemenea, utilizate ca agent de alunecare, ceea ce poate fi un avantaj pentru unele formulări, cu concentrații tipice de 0,25-1%.

Într-un exemplu, compozițiile descrise aici cuprind unul sau mai mulți agenți de alunecare farmaceutici într-o cantitate de la aproximativ 0,00 până la aproximativ 2 % în greutate; de la aproximativ 0,00 până la aproximativ 1,75 % în greutate; de la aproximativ 0,00 până la aproximativ 1,50 % în greutate; de la aproximativ 0,00 până la aproximativ 1,25 % în greutate; de la aproximativ 0,00 până la aproximativ 1,00 % în greutate; de la aproximativ 0,00 până la aproximativ 0,75 % în greutate; de la aproximativ 0,00 până la aproximativ 0,50 % în greutate; de la aproximativ 0,00 până la aproximativ 0,25 % în greutate; sau de la aproximativ 0,00 până la aproximativ 0,20 % în greutate. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți agenți de alunecare farmaceutici cuprind dioxid de siliciu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți dezintegranti farmaceutici este amidon glicolat de sodiu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți diluanți farmaceutici cuprind celuloză microcristalină. În încă un alt exemplu de realizare, API din compoziție este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-un exemplu, compozițiile descrise aici cuprind unul sau mai mulți agenți de alunecare farmaceutici într-o cantitate de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 2 % în greutate; de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 1,75 % în greutate; de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 1,50 % în greutate; de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 1,25 % în greutate; de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 1,00 % în greutate; de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 0,75 % în greutate; de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 0,50 % în greutate; de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 0,25 % în greutate; sau de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 0,20 % în greutate. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți agenți de alunecare farmaceutici cuprind dioxid de siliciu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți dezintegranti farmaceutici este amidon glicolatul de sodiu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți diluanți farmaceutici cuprind celuloză microcristalină. În încă un alt exemplu de realizare, API din compoziție este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-un exemplu, compozițiile descrise aici cuprind unul sau mai mulți agenți de alunecare farmaceutici într-o cantitate de la aproximativ 0,00 până la aproximativ 2 % în greutate; 0,05 până la aproximativ 2 % în greutate; 0,10 până la aproximativ 2 % în greutate; 0,2 până la aproximativ 2 % în greutate; 0,3 până la aproximativ 2 % în greutate; sau de la aproximativ 0,40 până la aproximativ 2 % în greutate. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți agenți de alunecare farmaceutici cuprind dioxid de siliciu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți dezintegranti farmaceutici este amidon glicolatul de sodiu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți diluanți farmaceutici cuprind celuloză microcristalină. În încă un alt exemplu de realizare, API din compoziție este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Termenii "lubrifiant" și "lubrifianti", așa cum sunt utilizați aici, sunt intenționați a fi interpretați în contextul științei formulărilor farmaceutice. În consecință, un lubrifiant poate fi, de exemplu, stearat de calciu, behenat de gliceril, monostearat de gliceril, palmitostearat de gliceril, un amestec de esteri behenat ai glicerinei (de ex., un amestec de bihenehat de gliceril, tribehenină și behenat de gliceril), leucină, stearat de magneziu, acid miristic, acid palmitic, poloxamer, polietilen glicol, benzoat de potasiu, benzoat de sodiu, lauril sulfat de sodiu, stearat de sodiu, stearil fumarat de sodiu, acid stearic, talc, tribehenină și stearat de zinc.

În consecință, în exemplele particulare, unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici (e) cuprind unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici selectați dintre stearat de calciu, behenat de gliceril, monostearat de gliceril, palmitostearat de gliceril, un amestec de esteri behenat ai glicerinei (de ex., un amestec de gliceril bihenehat, tribehenină și behenat de gliceril), leucină, stearat de magneziu, acid miristic, acid palmitic, poloxamer, polietilen glicol, benzoat de potasiu, benzoat de sodiu, lauril sulfat de sodiu, stearat de sodiu, stearil fumarat de sodiu, acid stearic, talc, tribehenină și stearat de zinc.

În alte exemple particulare, unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici (e) cuprind unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici selectați dintre stearat de calciu, behenat de gliceril, monostearat de gliceril,

palmitostearat de gliceril, un amestec de esteri behenat ai glicerinei (de ex., un amestec de gliceril bihenehat, tribehenină și behenat de gliceril), leucină, stearat de magneziu, acid miristic, acid palmitic, poloxamer, polietilen glicol, benzoat de potasiu, benzoat de sodiu, lauril sulfat de sodiu, stearat de sodiu, acid stearic, talc, tribehenină și stearat de zinc.

5 Compozițiile farmaceutice care cuprind Compusul A prezintă un degradant specific atunci când stearil fumaratul de sodiu este lubrifiantul. Datele din Tabelul 8 (de mai jos) ilustrează faptul că impuritatea la timpul relativ de retenție 1,03 (adică, Compusul A- aduct fumarat Michael Addition) este prezentă numai atunci când stearil fumaratul de sodiu este lubrifiantul. În unele exemple, compozițiile farmaceutice cuprind

10 În exemplele de realizare ale invenției, formularea furnizată aici include behenat de glicerol ca lubrifiant.

Conform unui exemplu de dezvăluire, unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici (e) cuprind behenat de gliceril, stearat de magneziu, acid stearic, sau o combinație a acestora.

15 Într-un exemplu, lubrifiantul este behenat de gliceril, stearat de magneziu, sau o combinație a acestora.

Într-un exemplu, unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici cuprind stearil fumarat de sodiu și/sau unul sau mai mulți esteri behenat ai glicerinei.

20 Conform unui exemplu, compoziția farmaceutică cuprinde unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici într-o cantitate de la aproximativ 1 % în greutate până la aproximativ 10 % în greutate, 1 % în greutate până la aproximativ 9 % în greutate, 1 % în greutate până la aproximativ 8 % în greutate, 1 % în greutate până la aproximativ 7 % în greutate, 1 % în greutate până la aproximativ 6 % în greutate, 1 % în greutate până la aproximativ 5 % în greutate, de la aproximativ 2 % în greutate până la aproximativ 10 % în greutate, de la aproximativ 2,5 % în greutate până la aproximativ 10 % în greutate, de la aproximativ 2 % în greutate până la aproximativ 8 % în greutate, de la aproximativ 2 % în greutate până la aproximativ 7 % în greutate, de la aproximativ 2 % în greutate până la aproximativ 6 % în greutate, de la aproximativ 2 % în greutate până la aproximativ 5 % în greutate, de la aproximativ 2 % în greutate până la aproximativ 4,5 % în greutate, sau de la aproximativ 2,5 % în greutate până la aproximativ 4,5 % în greutate. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici din compoziție este behenat de glicerină. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți agenți de alunecare farmaceutici din compoziție cuprind dioxidul de siliciu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți dezintegranți farmaceutici din compoziție este amidon glicolatul de sodiu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți diluanți farmaceutici cuprind celuloză microcristalină. În încă un alt exemplu de realizare, API din compoziție este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

35 Într-un alt exemplu unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici (e) constă din stearil fumarat de sodiu și/sau unul sau mai mulți esteri behenat ai glicerinei, sau un amestec al acestora.

Într-un alt exemplu unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici (e) constă din stearil fumarat de sodiu, dibehenat de gliceril, behenat de gliceril, tribehenină, sau orice amestec al acestora.

Într-un exemplu unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici cuprind stearil fumarat de sodiu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici constă din stearil fumarat de sodiu.

40 Într-un exemplu unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici cuprind unul sau mai mulți esteri behenat ai glicerinei. (adică, unul sau mai mulți dintre dibehenat de gliceril, tribehenină și behenat de gliceril).

Într-un exemplu de realizare, formularea furnizată aici include un agent auxiliar de compresie. În exemplele de realizare ale invenției, agentul auxiliar de compresie este fosfat dicaleic dihidrat dibazic fosfat de calciu dihidrat (DCPD). DCPD este utilizat în formulările de tablete atât ca excipient, cât și ca sursă de calciu și fosfor în suplimentele nutritive.

Într-un exemplu de realizare, compozițiile descrise aici cuprind agentul auxiliar de compresie, de ex., DCPD, într-o cantitate de la aproximativ 10 până la aproximativ 30 % în greutate, inclusiv aproximativ 16 % în greutate, aproximativ 17 % în greutate, aproximativ 18 % în greutate, aproximativ 19 % în greutate, 50 aproximativ 20 % în greutate, aproximativ 21 % în greutate, aproximativ 22 % în greutate, aproximativ 23 % în greutate, sau aproximativ 24 % în greutate. Într-un alt exemplu de realizare, agentul auxiliar de compresie de compresie este prezent la aproximativ 20% (% în greutate).

Într-un exemplu de realizare, compozițiile descrise aici cuprind agentul auxiliar de compresie, de ex., DCPD, într-o cantitate de la aproximativ 10 până la aproximativ 25 % în greutate, de la aproximativ 10 până la aproximativ 20 % în greutate, de la aproximativ 10 până la aproximativ 15 % în greutate, de la aproximativ 15 până la aproximativ 25 % în greutate, sau de la aproximativ 20 până la aproximativ 25 % în greutate. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți lubrifianți farmaceutici din compoziție este behenatul de glicerină. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți agenți de alunecare farmaceutici din compoziție cuprind dioxid de siliciu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți dezintegranți

farmaceutici din compoziție este amidon glicolatul de sodiu. Într-un alt exemplu de realizare, unul sau mai mulți diluanți farmaceutici cuprind celuloză microcristalină. În încă un alt exemplu de realizare, API din compoziție este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-un exemplu de realizare, compoziția furnizată aici este o tabletă și are o acoperire cu film.

- 5 Acoperirea filmată poate fi aplicată utilizând metode convenționale cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu. O acoperire funcțională poate fi utilizată pentru a oferi protecție împotriva, de exemplu, pătrunderii umezelii sau degradării de către lumină, pentru a colora formularea. În plus, o acoperire funcțională poate fi utilizată pentru a modifica, sau controla eliberarea API din compoziție.

- 10 Acoperirile cu eliberare modificată și controlată sunt cunoscute de persoanele de specialitate în domeniu și includ, de exemplu, acoperirea enterică (de ex., ftalat acetat de celuloză, ftalat hidroxipropil metilceluloză, succinat acetat hidroxipropil metilceluloză, ftalat polivinil acetat, copolimeri 30 de acid metacrilic/metilmetacrilat sensibili la pH, șelac și amestecuri ale acestora), acoperire enterică inversă (de ex., maltrină, copolimeri aminoalchil metacrilat disponibili sub denumirea comercială Eudragit® (tip EI 00, sau EPO), dietilaminoacetat polivinilacetat, de ex., AEA® disponibil de la Sankyo Company Limited, Tokyo (Japonia) și altele asemenea; și amestecuri ale acestora) și acoperire polimerică insolubilă în apă (de ex., etilceluloză, acetat de celuloză, triacetat de celuloză, butirat acetat de celuloză, polivinil acetat, copolimeri neutri acid metacrilic-metilmetacrilat (de ex., Eudragit RL, RS și NE30D, etc.) și amestecuri ale acestuia).

- 20 Acoperirile adecvate, cum ar fi, acoperirile filmate, care pot fi aplicate pe compoziția conform dezvăluirii cuprind un agent filmogen, de exemplu, un zahar, sau mai particular un polimer filmogen. Acoperirile de zahar adecvate sunt bine cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu și pot cuprinde, de exemplu, zaharoză sau lactoză.

- 25 Într-un exemplu de realizare, acoperirea filmată cuprinde un amestec de hipromeloză, polietilen glicol, dioxid de titan și oxid de fier roșu, oxid de fier galben și oxid de fier negru, de exemplu, amestecul vândut sub denumirea comercială Aquarius Prime Brown BAP 312542 (Ashland).

Alte acoperiri filmate adecvate sunt disponibile comercial sub formă de concentrate care pot fi diluate cu apă și, opțional, un eter de celuloză, cum ar fi, HPMC și un plastifiant, cum ar fi, polietilenglicolul înainte de aplicarea pe compoziție. Astfel de concentrate includ acoperiri Opaspray™ de la Colorcon, de exemplu, Opaspray™ Brown M-1-25092 și Opaspray Yellow M-1-22842.

- 30 Agenții filmogeni adecvați includ, de exemplu, polimeri filmogeni, cum ar fi, eteri, esteri ai celulozei, și eteri și esteri amestecați, incluzând esterii și eteri ai celulozei solubili în apă, de exemplu, hidroxipropil metilceluloză, hidroxipropil etilceluloză, hidroxipropilceluloză, metilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză acetat succinat, sau hidroxipropil metilceluloză ftalat; polimeri acrilici filmogeni, de exemplu, copolimeri metacrilat-metilmetacrilat; și polimeri vinilici filmogeni, de exemplu, alcoolii polivinilici, sau polivinil acetat ftalat. În unele exemple de realizare, polimerul filmogen este un polimer filmogen solubil în apă, în special un eter de celuloză solubil în apă, de exemplu, hidroxipropil metilceluloză (în special hidroxipropil metilceluloză cu o viscozitate dinamică de la 2 până la 18 cP (măsurată în soluție 2% gr./v la 20°C) și selectată dintre, de exemplu, gradele 1828, 2208, 2906 și în special 2910, așa cum a fost definit mai sus). Cantitatea de agent filmogen utilizată va depinde de proprietățile dorite ale acoperirii filmate și cantitatea particulară necesară pentru a atinge o proprietate dorită poate fi selectată de persoanele de specialitate în domeniu. În general, agentul de formare a peliculei va fi prezent într-o cantitate de la 40 până la 90% în greutate din stratul de acoperire filmată, de exemplu, de la 50 până la 80% din stratul de acoperire. În anumite exemple de realizare, agentul filmogen este prezent în mod obișnuit de la aproximativ 0,5 până la 5% în greutate din formulare. În alte exemple de realizare, respectivul agent filmogen este prezent la aproximativ 2,5 până la 5% în greutate din formulare.

- 45 Opțional, filmul de acoperire conține componente suplimentare, cum ar fi, plastifianți, coloranți, adjuvanți de dispersie și opacifianți. Plastifianții pot fi utilizați pentru a îmbunătăți flexibilitatea filmului și durabilitatea și proprietățile de aderență ale acoperirii filmate. Plastifianții adecvați includ, de exemplu, glicerină, monogliceride acetilate, esteri citrat (de exemplu, trietil citrat), propilen glicoli, polietilen glicoli (de exemplu, polietilen glicoli cu o greutate moleculară de la 200 până la 500, în special 300), triacetină (tri-acetat de glicerol), trigliceride (de exemplu, ulei de ricin), sau esteri ftalați (de exemplu, dietilftalat). În general, plastifiantul, atunci când este utilizat, este prezent într-o cantitate de la 1 până la 20%, de exemplu 5 până la 15% în greutate din filmul de acoperire.

- 55 Opacifianții și coloranții adecvați sunt bine cunoscuți și includ, de exemplu, dioxid de titan, oxizi ferici (de exemplu, oxid de fier).

Ajutoarele de dispersie adecvate includ, de exemplu, talcul.

În unele exemple de realizare, acoperirea filmată cuprinde

(i) de la 50 până la 100 (de ex., de la 50 până la 80 părți eteri ai celulozei solubili în apă (de ex., hidroxipropil metilceluloză, în particular hidroxipropil metilceluloză cu o viscozitate dinamică de la 2 până

la 18 cP (măsurată într-o soluție de 2% g/v la 20°C), de exemplu, gradele 2910, 1828, 2208, sau 2906 așa cum s-a definit mai sus, cu o viscozitate dinamică de la 5 până la 7cP);

(ii) de la 0 până la 25 (în special de la 5 până la 20 părți) părți de plastifiant (de ex., polietilen glicol, de ex., polietilen glicol cu o greutate moleculară de la 200 până la 500); și

(iii) de la 0 până la 50 (în special de la 0 până la 30) părți în total de opacifianți (de ex., dioxid de titan), coloranți (de ex., oxid de fier) și adjuvanți de dispersie;

în care toate părțile sunt în greutate și suma părților (i)+(ii)+(iii) = 100.

Acoperirea poate cuprinde, de exemplu, 0,5 până la 10% în greutate din compoziție, de exemplu, de la aproximativ 1 până la 6%, sau de la aproximativ 2 până la 5%.

Una sau mai multe dintre compozițiile furnizate aici sunt utilizate, într-o exemplu de realizare, pentru a trata o boală obstructivă a căilor respiratorii la un pacient care are nevoie de aceasta. Referințele la metode pentru tratarea sau prevenirea unei boli sau afecțiuni din această descriere trebuie interpretate ca referiri la compuşii sau compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții pentru utilizare în acele metode. Boala obstructivă a căilor respiratorii, într-un exemplu de realizare, este astmul bronșic, incluzând astmul bronșic, alergic, intrinsec, extrinsec, indus de efort, indus de medicamente (inclusiv aspirina și indus de NSAID) și astmul indus de praf, atât intermitent, cât și persistent și de toate severitățile și alte cauze ale hipersensibilității căilor respiratorii; boala pulmonară obstructivă cronică (COPD); bronșită, inclusiv bronșită infecțioasă și eozinofilă; emfizem; bronșiectazie; fibroza chistică; sarcoidoză; deficit de alfa-1 antitripsină; plămânul fermierului și bolile asociate; pneumoniile de hipersensibilitate; fibroza pulmonară, incluzând alveolita criptogenică fibrozantă, pneumoniile interstițiale idiopatice, fibroza care complică terapia anti-neoplazică și infecția cronică, inclusiv tuberculoza și aspergiloza și alte infecții fungice; complicații ale transplantului pulmonar; tulburări vasculare și trombotice ale sistemului vascular pulmonar și hipertensiune pulmonară; activitate antitusivă incluzând tratamentul tusei cronice asociate cu stări inflamatorii și secretoare ale căilor respiratorii și tusea iatrogenă; rinită acută și cronică incluzând rinita medicamentoasă și rinita vasomotorie; rinită alergică perenă și sezonieră, inclusiv rinită nervoasă (febra fânului); polipoză nazală; infecție virală acută, inclusiv răceala obișnuită și infecție cauzată de virusul sincițial respirator, gripa, coronavirus (inclusiv SARS) și adenovirus, leziuni pulmonare acute, sindromul de detresă respiratorie a adultului (ARDS), precum și exacerbări ale fiecărei boli a tractului respirator menționată mai sus. Într-o exemplu de realizare, compoziția include o cantitate eficientă de Compus A.

Într-un exemplu de realizare, tratamentul este tratamentul astmului bronșic (cum ar fi, astmul bronșic, alergic, intrinsec, extrinsec, sau de praf, în special astmul cronic sau inveterat (de exemplu, astmul bronșic tardiv, sau hipersensibilitatea căilor respiratorii)), boala pulmonară obstructivă cronică (COPD), sau rinita alergică.

Compozițiile furnizate aici pot fi administrate oral, într-un exemplu de realizare, unui pacient cu bronșiectazie care are nevoie de tratament. Bronșiectazia poate fi la un pacient cu fibroză chistică, sau la un pacient care nu are fibroză chistică (uneori denumită "bronșiectazie fără legătură cu fibroza chistică", sau "bronșiectazie non-CF"). Programele de administrare pot fi determinate de utilizatorul metodei, de ex., un medic care prescrie. Într-un exemplu de realizare, administrarea este o dată pe zi. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de două ori pe zi. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea are loc la două zile, 3x pe săptămână, sau 4x pe săptămână.

S-a raportat că bronșiectazia non-CF este cauzată, sau asociată cu numeroase etilogii, de la boli genetice la corp străin reținut în căile respiratorii și s-a raportat că este prezentă la pacienții cu boli sistemice, boli respiratorii comune, cum ar fi, boala pulmonară obstructivă cronică (COPD), precum și boli mai puțin frecvente, cum ar fi, sarcoidoză (Chang și Bilton (2008). Thorax 63, p. 269-276).

Bronșiectazia este considerată un efect patologic care rezultă din multe procese ale bolii și este o afecțiune persistentă, sau progresivă caracterizată prin bronhii dilatate cu pereți groși. Simptomele variază de la episoade intermitente de expectorație și infecție localizată în regiunea plămânului care este afectată până la expectorația zilnică persistentă adesea a unor volume mari de spută purulentă. Bronșiectazia poate fi asociată cu alte simptome respiratorii nespecifice. Procesul patologic de bază al bronșiectaziei, fără a dori să fie legat de teorie, a fost raportat ca afectare a căilor respiratorii care rezultă dintr-un eveniment, sau o serie de evenimente în care inflamația este esențială pentru proces (Guideline for non-CF Bronchiectasis, Thorax, July 2010, V. 65(Suppl 1)). Metode de tratare a bronșiectaziei folosind un compus cu Formula (I) sunt descrise în publicația U.S. nr. 2018/0028541.

Termenul "tratare" într-un exemplu de realizare include: (1) prevenirea sau întârzierea apariției simptomelor clinice ale stării, tulburării sau afecțiunii care se dezvoltă la pacient care poate fi afectat, sau predispus la starea, tulburarea sau afecțiunea, dar totuși nu experimentează, sau nu prezintă simptome clinice sau subclinice ale stării, tulburării sau afecțiunii; (2) inhibarea stării, tulburării sau afecțiunii (adică oprirea, reducerea sau întârzierea dezvoltării bolii, sau o recidivă a acesteia în cazul tratamentului de întreținere, a cel puțin unui simptom clinic sau subclinic al acesteia); (3) ameliorarea stării (adică, cauzarea

regresiei stării, tulburării sau afecțiunii, sau a cel puțin unuia dintre simptomele clinice, sau subclinice ale acesteia). Într-un exemplu de realizare, simptomul clinic este o exacerbare pulmonară și/sau (4) profilaxia bronșiectaziei, de ex., bronșiectazie non-CF.

Se așteaptă ca profilaxia să fie deosebit de relevantă pentru tratamentul persoanelor care au suferit un episod anterior de bronșiectazie, sau care, în alt mod, sunt considerate a avea un risc crescut de bronșiectazie. Ca atare, într-un exemplu de realizare a invenției, este furnizată o metodă pentru asigurarea profilaxiei bronșiectaziei la un pacient care are nevoie de aceasta. Pacientul care are nevoie de aceasta, într-un exemplu de realizare, a suferit un episod anterior de, sau prezintă un risc crescut de a fi diagnosticat cu bronșiectazie. Metoda cuprinde administrarea uneia dintre compozițiile furnizate aici pacientului. Într-un alt exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este (2S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamida, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

O "exacerbare pulmonară" așa cum s-a utilizat aici, reprezintă trei sau mai multe dintre următoarele simptome prezentate timp de cel puțin 48 ore de către un pacient: (1) tuse crescută; (2) creșterea volumului sputei, sau modificarea consistenței sputei; (3) creșterea purulenței sputei; (4) creșterea dificultății respiratorii și/sau scăderea toleranței la efort; (5) oboseală și/sau stare de rău; (6) hemoptizie. Într-un exemplu de realizare, cele trei, sau mai multe simptome au ca rezultat decizia unui medic de a prescrie un antibiotic (antibiotice) pacientului care prezintă simptomele.

Într-un exemplu de realizare, tratarea prin administrarea unei compoziții furnizată aici cuprinde creșterea duratei de timp până la exacerbarea pulmonară, în comparație cu durata de timp până la exacerbarea pulmonară la un pacient cu bronșiectazie netratat. De exemplu, în unele exemple de realizare, durata de timp până la exacerbarea pulmonară este crescută cu cel puțin aproximativ 20 de zile, în comparație cu durata de timp până la exacerbarea pulmonară la un pacient cu bronșiectazie netratat. În alte exemple de realizare, durata de timp până la exacerbarea pulmonară este crescută de la aproximativ 20 până la aproximativ 100 de zile, în comparație cu durata de timp până la exacerbarea pulmonară la un pacient cu bronșiectazie netratat. Într-un alt exemplu de realizare, durata de timp până la exacerbarea pulmonară este crescută de la aproximativ 25 până la aproximativ 100 de zile, de la aproximativ 30 până la aproximativ 100 de zile, de la aproximativ 35 până la aproximativ 100 de zile, sau de la aproximativ 40 până la aproximativ 100 de zile, în comparație cu durata de timp până la exacerbarea pulmonară la un pacient cu bronșiectazie netratat. În alte exemple de realizare, creșterea este de la aproximativ 25 până la aproximativ 75 de zile, de la aproximativ 30 până la aproximativ 75 de zile, de la aproximativ 35 până la aproximativ 75 de zile, sau de la aproximativ 40 până la aproximativ 75 de zile, în comparație cu durata de timp până la exacerbarea pulmonară în un pacient cu bronșiectazie netratat. În alte exemple de realizare, creșterea timpului până la exacerbarea pulmonară este de aproximativ 30 până la aproximativ 60 de zile, în comparație cu durata de timp până la exacerbarea pulmonară la un pacient cu bronșiectazie netratat. Într-un alt exemplu de realizare, compusul din compoziție este o cantitate eficientă de Compus A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-un exemplu de realizare, creșterea timpului dintre exacerbarea pulmonară cuprinde creșterea cu aproximativ 1 zi, aproximativ 3 zile, aproximativ 1 săptămână, aproximativ 2 săptămâni, aproximativ 3 săptămâni, aproximativ 4 săptămâni, aproximativ 5 săptămâni, sau aproximativ 6 săptămâni, sau creșterea cu cel puțin aproximativ 1 zi, cel puțin aproximativ 3 zile, cel puțin aproximativ 1 săptămână, cel puțin aproximativ 2 săptămâni, cel puțin aproximativ 3 săptămâni, cel puțin aproximativ 4 săptămâni, cel puțin aproximativ 5 săptămâni, sau cel puțin aproximativ 6 săptămâni. Într-un alt exemplu de realizare, creșterea care cuprinde creșterea de la aproximativ 20 de zile până la aproximativ 100 de zile, sau de la aproximativ 30 de zile până la aproximativ 100 de zile, sau de la aproximativ 20 de zile până la aproximativ 75 de zile, sau de la aproximativ 20 de zile până la aproximativ 50 de zile, sau de la aproximativ 20 de zile până la aproximativ 50 de zile, sau de la aproximativ 20 de zile până la aproximativ 40 de zile. Într-un alt exemplu de realizare, compusul din compoziție este o cantitate eficientă de Compus A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-un alt exemplu de realizare, este furnizată o metodă pentru tratarea bronșiectaziei, de ex., bronșiectazie non-CF, care cuprinde administrarea uneia dintre compozițiile furnizate aici unui pacient care are nevoie de aceasta. Într-un exemplu de realizare, compusul este administrat o dată pe zi. Tratamentul cuprinde reducerea ratei de exacerbare pulmonară, în comparație cu rata exacerbării pulmonare experimentată de pacient înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat. Rata exacerbărilor pulmonare poate fi calculată prin împărțirea numărului de exacerbări la o anumită perioadă de timp, de ex., 1 zi, 1 săptămână, aproximativ 1 lună, aproximativ 2 luni, aproximativ 3 luni, aproximativ 4 luni, aproximativ 5 luni, aproximativ 6 luni, aproximativ 9 luni, aproximativ 12 luni, aproximativ 15 luni, aproximativ 18 luni, aproximativ 21 luni, sau aproximativ 24 de luni. Reducerea ratei exacerbărilor, într-o formă de realizare, este o reducere cu aproximativ 15%, cu aproximativ 20%, cu

aproximativ 25%, cu aproximativ 30%, cu aproximativ 35%, cu aproximativ 40%, sau cu aproximativ 50%, cu aproximativ 55%, cu aproximativ 60%, cu aproximativ 65%, cu aproximativ 70%, cu cel puțin aproximativ 5%, cu cel puțin aproximativ 10%, cu cel puțin aproximativ 15%, cu cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 25%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 35%, cel puțin aproximativ 40% sau cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 70% comparativ cu rata de exacerbare pulmonară experimentată de pacient înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat.

Într-un alt exemplu de realizare, reducerea ratei exacerbarilor, într-un exemplu de realizare, este o reducere cu cel puțin aproximativ 5%, cu cel puțin aproximativ 10%, cu cel puțin aproximativ 15%, cu cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 25%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 35%, cel puțin aproximativ 40%, sau cel puțin aproximativ 50%. Într-un exemplu de realizare, compusul din compoziție este o cantitate eficientă de Compus A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În chiar un alt exemplu de realizare, este furnizată o metodă pentru tratarea bronșiectaziei, de ex., bronșiectazie non-CF, care cuprinde administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a uneia dintre compozițiile furnizate aici. Într-un exemplu de realizare, compusul este administrat o dată pe zi. Metoda cuprinde scăderea duratei exacerbarii pulmonare, în comparație cu durata unei exacerbari pulmonare experimentată de pacient înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat. Durata redusă a unei exacerbari pulmonare este o durată redusă de aproximativ 12 ore, aproximativ 24 de ore, aproximativ 48 de ore sau aproximativ 72 de ore, cel puțin aproximativ 6 ore, cel puțin aproximativ 12 ore, cel puțin aproximativ 24 de ore, cel puțin aproximativ 48 de ore, cel puțin aproximativ 72 de ore, cel puțin aproximativ 96 de ore, cel puțin aproximativ 120 de ore, cel puțin aproximativ 144 de ore, sau cel puțin aproximativ 168 de ore. Într-un alt exemplu de realizare, durata redusă a unei exacerbari pulmonare este o durată redusă de la aproximativ 6 ore până la aproximativ 96 ore, aproximativ 12 ore până la aproximativ 96 ore, aproximativ 24 ore până la aproximativ 96 ore, aproximativ 48 ore până la aproximativ 96 ore, sau aproximativ 48 ore până la aproximativ 168 de ore. Într-un alt exemplu de realizare, durata redusă a unei exacerbari pulmonare este o durată redusă de la aproximativ 1 zi până la aproximativ 1 săptămână, aproximativ 2 zile până la aproximativ 1 săptămână, aproximativ 3 zile până la aproximativ 1 săptămână, aproximativ 4 zile până la aproximativ 1 săptămână, aproximativ 5 zile până la aproximativ 1 săptămână, sau aproximativ 6 zile până la aproximativ 1 săptămână. Într-un alt exemplu de realizare, durata redusă a unei exacerbari pulmonare este o durată redusă de la aproximativ 1 zi la aproximativ 2 săptămâni, aproximativ 2 zile până la aproximativ 2 săptămâni, aproximativ 4 zile până la aproximativ 2 săptămâni, aproximativ 6 zile până la aproximativ 2 săptămâni, aproximativ 8 zile până la aproximativ 2 săptămâni, sau aproximativ 10 zile până la aproximativ 2 săptămâni.

Durata redusă, într-un alt exemplu de realizare, este o reducere cu aproximativ 6 ore până la aproximativ 96 ore, aproximativ 12 ore până la aproximativ 96 ore, aproximativ 24 ore până la aproximativ 96 ore, aproximativ 48 ore până la aproximativ 96 ore, sau aproximativ 48 ore până la aproximativ 168 ore.

Durata redusă într-o formă de realizare este reducerea medie a exacerbarilor experimentate în timpul tratamentului. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția cuprinde o cantitate eficientă de Compus A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-un alt exemplu de realizare, este furnizată o metodă pentru tratarea bronșiectaziei, de ex., bronșiectazie non-CF, care cuprinde administrarea uneia dintre compozițiile furnizate aici unui pacient care are nevoie de aceasta. Într-un exemplu de realizare, compusul este administrat oral, o dată pe zi. În această exemplu de realizare, tratarea cuprinde reducerea numărului de spitalizări legate de exacerbara pulmonară ale pacientului în comparație cu numărul de spitalizări legate de exacerbara pulmonară ale pacientului înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat. Numărul de spitalizări într-un exemplu de realizare este măsurat pe perioada de tratament și comparat cu aceeași perioadă de timp înainte de tratament, sau pentru un pacient cu bronșiectazie netratat. Într-un alt exemplu de realizare, compusul din compoziție este o cantitate eficientă de Compus A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-un exemplu de realizare a metodelor furnizate aici, este furnizată o metodă pentru tratarea bronșiectaziei, de ex., bronșiectazie non-CF, care cuprinde administrarea uneia dintre compozițiile furnizate aici unui pacient care are nevoie de aceasta, în care metoda cuprinde creșterea funcției pulmonare la pacient, în comparație cu funcția pulmonară la pacient înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat. Într-un exemplu de realizare, compusul din compoziție este o cantitate eficientă de Compus A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Creșterea funcției pulmonare într-un exemplu de realizare este măsurată prin spirometrie.

Creșterea funcției pulmonare, într-un exemplu de realizare, cuprinde creșterea volumului expirator forțat post-bronhodilatator în 1 secundă (FEV₁), creșterea capacității vitale forțate (FVC), creșterea debitului expirator de vârf (PEFR), sau creșterea debitului expirator forțat al FVC între 25% și 75% (FEF25-

75), în comparație cu valoarea respectivă înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat. Creșterea, într-un exemplu de realizare, este cu aproximativ 5%, aproximativ 10%, aproximativ 15%, cu aproximativ 20%, cu aproximativ 25%, cu aproximativ 30%, cu aproximativ 35%, cu aproximativ 40%, cu aproximativ 45%, sau cu aproximativ 50% a valorii respective. Creșterea, într-un
 5 exemplu de realizare, este cu cel puțin aproximativ 5%, cel puțin aproximativ 10%, cel puțin aproximativ 15%, cu cel puțin aproximativ 20%, cu cel puțin aproximativ 25%, cu cel puțin aproximativ 30%, cu cel puțin aproximativ 35%, cu cel puțin aproximativ 40%, cu cel puțin aproximativ 45% sau cu cel puțin aproximativ 50%. În încă un alt exemplu de realizare, creșterea este cu aproximativ 5% până la aproximativ 50%, cu aproximativ 5% până la aproximativ 40%, cu aproximativ 5% până la aproximativ 30%, sau cu
 10 aproximativ 5% până la aproximativ 20%. În chiar un alt exemplu de realizare, creșterea este cu aproximativ 10% până la aproximativ 50%, cu aproximativ 15% până la aproximativ 50%, cu aproximativ 20% până la aproximativ 50% sau cu aproximativ 25% până la aproximativ 50%.

Evaluarea funcției pulmonare, de ex., prin măsurarea FEV₁, PEFR sau FEF₂₅₋₇₅, într-un exemplu de realizare, cuprinde compararea funcției pulmonare la pacient înainte de tratament, de ex., imediat înainte de tratament, cu un punct de timp în timpul tratamentului, cu o medie a măsurătorilor efectuate în timpul
 15 tratamentului, sau după terminarea tratamentului.

Așa cum se prevede aici, tratamentul printr-o metodă conform invenției, într-un exemplu de realizare, cuprinde îmbunătățirea funcției pulmonare la pacient, în care funcția pulmonară este măsurată prin spirometrie. Spirometria este un test fiziologic care măsoară modul în care o persoană inspiră, sau
 20 expiră volume de aer. Semnalul primar măsurat în spirometrie poate fi volumul sau debitul. Pentru metodele descrise aici, testul funcției pulmonare (PFT) prin spirometrie (de ex., FEV₁, FVC, PEFR, și FEF₂₅₋₇₅) este realizat conform criteriilor American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS), de ex., așa cum este stabilit de Miller ș.a., (Miller ș.a., (2005). Standardization of Spirometry. Eur. Respir. J. 26, pp. 319-38).

Într-un exemplu de realizare, spirometrul este capabil să acumuleze volum mai mare, sau egal cu
 25 15 secunde, de ex., ≥ 20 secunde, ≥ 25 secunde, ≥ 30 secunde, ≥ 35 secunde. Spirometrul dintr-un exemplu de realizare poate măsura volume de ≥ 8 l (BTPS) cu o precizie de cel puțin $\pm 3\%$ din citire, sau $\pm 0,050$ l, oricare dintre acestea este mai mare, cu debite între 0 și $14 \text{ l}\cdot\text{s}^{-1}$. Într-un exemplu de realizare, rezistența totală la fluxul de aer a spirometrului la $14 \text{ l}\cdot\text{s}^{-1}$ este $< 1,5 \text{ cmH}_2\text{O}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ($0,5 \text{ kPa}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$). Într-un exemplu
 30 de realizare, rezistența totală a spirometrului este măsurată cu orice tub, supape, prefiltru, etc. incluse, care pot fi introduse între pacient și spirometru. În ceea ce privește dispozitivele care prezintă modificări ale rezistenței datorate condensării vaporilor de apă, într-un exemplu de realizare, cerințele de precizie ale spirometrului sunt îndeplinite în condiții BTPS (temperatura corpului, presiunea mediului ambiant, saturat cu vapori de apă) pentru până la opt manevre succesive FVC efectuate într-un interval de 10-min perioadă
 35 fără inspirație din instrument.

În ceea ce privește manevrele expiratorii forțate descrise aici, într-un exemplu de realizare, sunt îndeplinite recomandările privind intervalul și precizia, așa cum sunt prezentate în Tabelul 6 al lui Miller ș.a., are met (Miller ș.a., (2005). Standardization of Spirometry. Eur. Respir. J. 26, pp. 319-38).

Într-un exemplu de realizare, îmbunătățirea funcției pulmonare este o îmbunătățire a capacității
 40 vitale forțate (FVC), adică volumul maxim de aer expirat cu efort forțat maxim de la o inspirație maximă. Această măsurătoare este exprimată în litri la temperatura corpului și presiunea mediului ambiant saturat cu vapori de apă (BTPS).

"Capacitatea vitală forțată" (FVC) semnifică volumul de gaz care este expirat în timpul unei
 45 expirații forțate pornind de la o poziție de inspirație completă și se termină la expirarea completă și este o măsură a eficacității tratamentului. Într-un exemplu de realizare a unei metode furnizate aici, îmbunătățirea funcției pulmonare a pacientului cuprinde îmbunătățirea FVC a pacientului, în comparație cu FVC a pacientului înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat. Într-un exemplu de realizare, FVC al unui pacient tratat este mai mare cu aproximativ 1%, mai mare cu aproximativ 2%,
 50 mai mare cu aproximativ 3%, mai mare cu aproximativ 4%, mai mare cu aproximativ 5%, mai mare cu aproximativ 6%, mai mare cu aproximativ 7%, mai mare cu aproximativ 8%, mai mare cu aproximativ 9%, mai mare cu aproximativ 10%, mai mare cu aproximativ 11%, mai mare cu aproximativ 12%, mai mare cu aproximativ 13%, mai mare cu aproximativ 14%, mai mare cu aproximativ 15%, mai mare cu aproximativ 16%, mai mare cu aproximativ 17%, mai mare cu aproximativ 18%, mai mare cu aproximativ 19%, mai
 55 mare cu aproximativ 20%, mai mare cu aproximativ 25%, mai mare cu aproximativ 30%, mai mare cu aproximativ 35%, mai mare cu aproximativ 40%, mai mare cu aproximativ 45%, mai mare cu aproximativ 50%, mai mare cu aproximativ 55%, mai mare cu aproximativ 60%, mai mare cu aproximativ 65%, mai mare cu aproximativ 70%, mai mare cu aproximativ 75%, mai mare cu aproximativ 80%, mai mare cu aproximativ 85% sau mai mare cu aproximativ 90%, în comparație cu FVC a pacientului înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat.

Manevrele FVC pot fi efectuate conform procedurilor cunoscute de persoanele de specialitate în domeniu. Pe scurt, cele trei faze distincte ale manevrei FVC sunt (1) inspirația maximă; (2) o "explozie" a expirației și (3) expirație completă continuă până la sfârșitul testului (EOT). Manevra poate fi efectuată prin metoda circuitului închis, sau metoda circuitului deschis. În oricare dintre cazuri, subiectul inhalează rapid și complet, cu o pauză de mai puțin de 1 secundă la capacitatea pulmonară totală (TLC). Subiectul expiră apoi maxim până când aerul nu mai poate fi expulzat, menținând o postură verticală. Expirația începe cu o "explozie" de aer din plămâni și apoi este încurajat să expire complet. Antrenamentul entuziast al subiectului continuă pentru minim trei manevre.

Îmbunătățirea funcției pulmonare, într-un exemplu de realizare, este o îmbunătățire în comparație cu funcția pulmonară imediat înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat. Într-un alt exemplu de realizare, îmbunătățirea funcției pulmonare cuprinde creșterea volumului expirator forțat într-o secundă (FEV_1) a pacientului comparativ cu FEV_1 al pacientului înainte de tratament, sau în comparație cu FEV_1 al unui pacient cu bronșiectazie netratat. FEV este volumul de gaz expirat într-un timp specificat (de obicei 1 secundă, adică FEV_1) de la începerea manevrei capacității vitale forțate (Quanjer ș.a., (1993). Eur. Respir. J. 6, Suppl. 16, pp. 5-40).

Creșterea FEV_1 , într-un exemplu de realizare, este o creștere cu cel puțin aproximativ 5%, de exemplu, de la aproximativ 5% până la aproximativ 50%, sau aproximativ 10% până la aproximativ 50%, sau aproximativ 15% până la aproximativ 50%. Într-un alt exemplu de realizare, FEV_1 la pacientul tratat este mai mare cu aproximativ 1%, mai mare cu aproximativ 2%, mai mare cu aproximativ 3%, mai mare cu aproximativ 4%, mai mare cu aproximativ 5%, mai mare cu aproximativ 6%, mai mare cu aproximativ 7%, mai mare cu aproximativ 8%, mai mare cu aproximativ 9%, mai mare cu aproximativ 10%, mai mare cu aproximativ 11%, mai mare cu aproximativ 12%, mai mare cu aproximativ 13%, mai mare cu aproximativ 14%, mai mare cu aproximativ 15%, mai mare cu aproximativ 16%, mai mare cu aproximativ 17%, mai mare cu aproximativ 18%, mai mare cu aproximativ 19%, mai mare cu aproximativ 20%, mai mare cu aproximativ 25%, mai mare cu aproximativ 30%, mai mare cu aproximativ 35%, mai mare cu aproximativ 40%, mai mare cu aproximativ 45%, mai mare cu aproximativ 50%, mai mare cu aproximativ 55%, mai mare cu aproximativ 60%, mai mare cu aproximativ 65%, mai mare cu aproximativ 70%, mai mare cu aproximativ 75%, mai mare cu aproximativ 80%, mai mare cu aproximativ 85%, sau mai mare cu aproximativ 90%, comparativ cu FEV_1 al pacientului înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat.

Într-un alt exemplu de realizare, îmbunătățirea funcției pulmonare cuprinde creșterea FEV_1 al pacientului cu aproximativ 25 ml până la aproximativ 500 ml, sau aproximativ 25 ml până la aproximativ 250 ml, sau aproximativ 50 ml până la aproximativ 200 ml, comparativ cu FEV_1 al pacientului înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat.

Într-un exemplu de realizare, îmbunătățirea funcției pulmonare cuprinde îmbunătățirea fluxului expirator forțat mediu între 25% și 75% a FVC (FEF_{25-75}) (denumit, de asemenea și debitul maxim al expirației medii) al pacientului, în comparație cu FEF_{25-75} al pacientului înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat. Măsurarea depinde de validitatea măsurării FVC și de nivelul efortului expirator. Indicele $FEF_{25-75} \times$ este luat de la expirația cu cea mai mare sumă a FEV_1 și FVC.

Într-un exemplu de realizare, îmbunătățirea funcției pulmonare cuprinde îmbunătățirea debitului expirator de vârf (PEFR) al pacientului. Îmbunătățirea este o îmbunătățire în comparație cu PEFR imediat înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat. PEFR măsoară cea mai rapidă rată de aer care poate fi expirată de un subiect. Într-un exemplu de realizare, PEFR al unui pacient tratat este mai mare cu aproximativ 1%, mai mare cu aproximativ 2%, mai mare cu aproximativ 3%, mai mare cu aproximativ 4%, mai mare cu aproximativ 5%, mai mare cu aproximativ 6%, mai mare cu aproximativ 7%, mai mare cu aproximativ 8%, mai mare cu aproximativ 9%, mai mare cu aproximativ 10%, mai mare cu aproximativ 11%, mai mare cu aproximativ 12%, mai mare cu aproximativ 13%, mai mare cu aproximativ 14%, mai mare cu aproximativ 15%, mai mare cu aproximativ 16%, mai mare cu aproximativ 17%, mai mare cu aproximativ 18%, mai mare cu aproximativ 19%, mai mare cu aproximativ 20%, mai mare cu aproximativ 25%, mai mare cu aproximativ 30%, mai mare cu aproximativ 35%, mai mare cu aproximativ 40%, mai mare cu aproximativ 45%, mai mare cu aproximativ 50%, mai mare cu aproximativ 55%, mai mare cu aproximativ 60%, mai mare cu aproximativ 65%, mai mare cu aproximativ 70%, mai mare cu aproximativ 75%, mai mare cu aproximativ 80%, mai mare cu aproximativ 85% sau mai mare cu aproximativ 90%, comparativ cu PEFR al unui pacient înainte de tratament, sau în comparație cu un pacient cu bronșiectazie netratat.

În încă un alt exemplu de realizare a invenției, este furnizată o metodă de tratare a bronșiectaziei care cuprinde administrarea uneia dintre compozițiile furnizate aici unui pacient care are nevoie de aceasta, în care tratamentul cuprinde creșterea calității vieții (QOL) a pacientului, în comparație cu calitatea de viață

a pacientului înainte de tratament, de ex., o valoare de referință. Într-un alt exemplu de realizare, compusul din compoziție este o cantitate eficientă de Compus A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-un exemplu de realizare, QOL a pacientului este evaluată prin intermediul chestionarului pentru calitatea vieții-bronșiectazie (QOL-B). Chestionarul QOL-B este un rezultat validat, autoadministrat, raportat la pacient (PRO), care evaluează simptomele, funcționarea și calitatea vieții asociată sănătății pentru subiecții cu bronșiectazie (Quittner ș.a., (2014). Chest 146(2), pp. 437-448; Quittner ș.a., (2015) Thorax 70(1), pp. 12-20). QOL-B conține 37 de itemi pe 8 domenii (Simptome respiratorii, Funcționare fizică, Funcționare rol, Funcționare emoțională, Funcționare socială, Vitalitate, Percepții asupra sănătății și Povara de tratament).

Într-un alt exemplu de realizare, QOL a pacientului este evaluată prin intermediul Chestionarului de tuse Leicester (LCQ). O îmbunătățire a QOL într-un exemplu este o schimbare față de valoarea inițială (înainte de tratament) a scorului LCQ pentru pacient. LCQ este un chestionar validat care evaluează tusea pe QOL la subiecții cu bronșiectazie și alte afecțiuni în care tusea este un simptom comun (Murray ș.a., (2009). Eur Respir J. 34: 125-131). LCQ cuprinde 19 itemi și durează între 5 și 10 minute pentru a fi finalizat. Fiecare item evaluează simptomele, sau impactul simptomelor în ultimele 2 săptămâni pe o scală Likert de șapte puncte. Scorurile în trei domenii (fizic, psihologic și social) sunt calculate ca medie pentru fiecare domeniu (interval de la 1 până la 7). Un scor total (interval de la 3 până la 21) este, de asemenea, calculat prin adunarea scorurilor de domeniu. Scorurile mai mari indică o calitate mai bună.

Într-un alt exemplu de realizare, QOL a pacientului este evaluată prin intermediul Chestionarului Respirator St. George (SGRQ). O îmbunătățire a QOL într-o formă de realizare este o schimbare față de valoarea inițială (înainte de tratament) a scorului SGRQ pentru pacient. Chestionarul de respirație St. George (SGRQ) este autoadministrat cu 50 de întrebări menite să măsoare și să cuantifice starea de sănătate legată de sănătate la subiecții cu limitare cronică a fluxului de aer (Jones ș.a., (1991). Respir Med. 85 Suppl B 25-31; discuția 33-7). SGRQ evaluează calitatea vieții legate de sănătate prin evaluarea a 3 domenii de sănătate: (1) simptome (detresa cauzată de simptome respiratorii), (2) activitate (efectele tulburărilor de mobilitate și activitate fizică) și (3) impact (efectul bolii asupra factorilor, cum ar fi, angajarea, controlul personal al sănătății și nevoia de medicamente). S-a demonstrat că se corelează bine cu măsurile stabilite ale celor 3 domenii la subiecții cu astm și COPD. De asemenea, a fost validat pentru utilizare în NCFBE. Un scor total compus este derivat ca suma scorurilor de domeniu pentru simptome, activitate și impact, cu 0 cel mai bun scor posibil și 100 cel mai slab scor posibil. O reducere a scorului cu 4 unități este în general recunoscută ca o îmbunătățire semnificativă clinic a QOL.

Într-un alt exemplu de realizare a metodei de tratare a bronșiectaziei furnizată aici, una dintre compozițiile furnizate aici este administrată unui pacient care are nevoie de aceasta, în care metoda cuprinde scăderea concentrației de spută a elastazei neutrofile active (NE), în comparație cu concentrația de spută NE a pacientului, înainte de tratament. Într-un exemplu de realizare, compoziția care cuprinde un compus cu Formula (I) este administrată prin administrare orală. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x zilnic, la două zile, 2 x săptămânal, 3 x săptămânal, sau 4 x săptămânal. Într-un alt exemplu de realizare, compusul din compoziție este o cantitate eficientă de Compus A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Scăderea concentrației de spută NE activă, într-o formă de realizare, cuprinde scăderea cu aproximativ 10%, aproximativ 20%, aproximativ 25%, aproximativ 30%, aproximativ 40%, aproximativ 50%, aproximativ 60%, aproximativ 70%, sau aproximativ 80%. Într-un alt exemplu de realizare, scăderea concentrației de spută NE activă cuprinde scăderea cu cel puțin aproximativ 1%, cel puțin aproximativ 5%, cel puțin aproximativ 10%, cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, sau cel puțin aproximativ 80%.

În chiar un alt exemplu de realizare a metodei de tratare a bronșiectaziei furnizată aici, una dintre compozițiile furnizate aici este administrată unui pacient care are nevoie de aceasta și metoda cuprinde deschiderea culorii sputei pacientului, așa cum este măsurată prin diagrama de culori a sputei din Murray 2009 (Murray ș.a., (2009). Eur Respir J. 2009; 34:361-364), în comparație cu culoarea sputei pacientului, înainte de tratament. Într-un exemplu de realizare, compoziția care cuprinde un compus cu Formula (I) este administrată prin administrare orală. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x zilnic, la două zile, 2 x săptămânal, 3 x săptămânal, sau 4 x săptămânal. Compusul din compoziție, într-un exemplu de realizare, este o cantitate eficientă de Compus A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Luminarea culorii, într-un exemplu de realizare, este o iluminare printr-o singură gradație. De exemplu, într-un exemplu de realizare, luminarea este de la purulent (galben închis și/sau verde închis) la mucopurulent (galben pal și/sau verde pal). Într-un alt exemplu de realizare, luminarea este de la mucopurulent (galben pal și/sau verde pal) la mucoid (clar).

Schimbarea culorii, într-un alt exemplu de realizare, este o iluminare a două gradații, adică iluminarea este de la purulent (galben închis și/sau verde închis) la mucoid (clar).

Inducerea sputei se realizează dacă pacientul nu poate produce spută singur. Inducerea sputei, într-un exemplu de realizare, este inițiată la pacient prin nebulizarea unei soluții saline. Procentul soluției saline, de ex., 3%, sau 7%, sau 10%, sau 13%, este decis în funcție de preferința utilizatorului metodei. Soluția salină selectată este plasată în nebulizator și subiectul este în poziție așezat sau semi-așezat. Subiectul într-un exemplu de realizare poartă o clemă pentru nas în timpul nebulizării. Subiectul respiră lent și profund prin muștiucul nebulizatorului, inhalând ceața de apă sărată. Subiectului i se reamintește să nu respire rapid, ci să aibă respirații lente și profunde, întrerupându-se la inspirația maximă pentru a permite depunerea particulelor. Timpul de nebulizare într-un exemplu de realizare este de 10 minute.

La sfârșitul nebulizării, subiectul este instruit să respire adânc, să înghită saliva suplimentară din gură și să încerce să tușească o probă de spută. Subiectul este încurajat să tușească cu forță folosind metoda tusei profunde și/sau metoda tusei "forțate". Toată sputa este depusă în recipientul pentru probe. Procedura poate fi repetată dacă cantitatea de spută colectată nu este suficientă, de ex., mai puțin de 1 ml, mai puțin de 2 ml, sau mai puțin de 3 ml.

Compozițiile furnizate aici pot fi administrate oral, într-un exemplu de realizare, unui pacient care are nevoie de tratament pentru o vasculită asociată ANCA (de ex., GPA sau MPA). Metode de tratare a vasculitei asociate ANCA (de ex., GPA sau MPA) folosind un compus cu Formula (I) sunt descrise în cererea U.S. nr. 16/269,191.

GPA este o inflamație granulomatoasă necrozantă, sistemică, autoimună și vasculită sistemică a vaselor mici de sânge (Pagnoux (2016). *Eur J Rheumatol.* 3(3), pp. 122-33; Schönermarck ș.a., (2015). *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(Suppl1): i46-52). Cel mai frecvent afectează căile respiratorii superioare și/sau inferioare, rinichii, pielea și nervii periferici. Patogenia GPA implică neutrofilele și ANCA. La majoritatea pacienților cu GPA, ANCA se leagă de PR3 legat de membrană (mPR3), declanșând activarea neutrofilelor cu eliberarea de ROS și proteaze, inclusiv NSPs active (PR3, NE și Cat G). Această activitate proteolitică extracelulară contribuie la necroza vasculară a celulelor endoteliale observată la pacienții cu GPA (Jerke ș.a., (2015). *Kidney Int.* 88(4):764-775; Kettritz (2016). *Immunol Rev.* 273(1): 232-248).

Lăsată netratată, GPA este o boală severă și progresivă care duce la deces din cauza insuficienței multisistem de organe (Millet ș.a., (2013). *Ann Rheum Dis.* 72(8):1273-9; Yates și Watts (2017). *Clin Med (Lond).* 17(1):60-64). Terapia standard include agenți imunosupresori citotoxici, cum ar fi, ciclofosfamida și, cel mai recent, rituximab, combinați cu glucocorticoizi în doze mari. În ciuda tratamentului, recidivele bolii sunt frecvente (Guillevin ș.a., (2014). *N Engl J Med.* 371(19): 1771-80; Jayne ș.a., (2003). *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44; Pagnoux ș.a., (2008). *N Engl J Med.* 359(26):2790-2803) și ratele mortalității rămân ridicate (Heijl ș.a., (2017). *RMD open; Volumul 3, Numărul 1, p:e000435; Pearce ș.a., (2017). Rheumatology (Oxford).* 56(4):589-96). Mai mult, există o marjă de siguranță îngustă a terapiilor curente din cauza toxicităților sistemice. Luate împreună, rămâne o nevoie mare nesatisfăcută de tratament adecvat al GPA, în special pentru menținerea remisiei. Această nevoie reziduală nesatisfăcută subliniază necesitatea de a dezvoltă noi strategii terapeutice, care ar putea fi realizate prin metodele prezentei invenții.

În unele exemple de realizare, metodele furnizate aici utilizează inhibitori reversibili ai lizozomal cistein protează dipeptidil peptidazei 1 (DPP1) cu Formula (I) în metode pentru tratarea unei vasculite asociate ANCA, cum ar fi, dar fără a se limita la, GPA și/sau MPA. Fără a se dori a fi legat de teorie, se crede că compuși cu Formula (I), administrați prin metodele furnizate aici au efecte benefice prin inhibarea activării PR3 prin inhibarea în amonte a DPP1. Inhibarea DPP1, fără a dori a fi legat de teorie, reduce cantitatea de NSPs activate disponibile pentru eliberare în timpul degranulării neutrofilelor. Mai mult, inhibarea activării PR3 duce, la rândul său, la lipsa interacțiunii PR3 și a exprimării la suprafața membranei neutrofile (mPR3). Scăderea mPR3, la rândul său, poate limita țintele la care PR3 specific ANCA se poate lega și, la rândul său, atenuează activarea neutrofilelor. Mai mult, fără a dori să fim legați de teorie, deoarece autoanticorpii la pacienții cu MPA se leagă de PR3 de suprafață și/sau pentru a stimula eliberarea NSP și deteriorarea ulterioară a țesuturilor, efectele farmacologice ale Compusului A asupra neutrofilelor pot trata MPA și alte mieloperoxidaze (MPO) – ANCA asociate tulburări prin reducerea activităților NSP pentru a reduce leziunile tisulare în urma degranulării neutrofilelor.

Cele trei NSPs, secretate abundant în mediul extracelular la activarea neutrofilelor la locurile inflamatorii, se crede că acționează în combinație cu specii reactive de oxigen pentru a ajuta la degradarea microorganismelor înghițite în interiorul fagolizozomilor. O fracțiune din proteazele eliberate rămâne legată într-o formă activă pe suprafața externă a membranei plasmactice, astfel încât atât NSPs solubile și cele legate de membrană pot regla activitățile unei varietăți de biomolecule, cum ar fi, chemokinele, citokinele, factorii de creștere și receptorii suprafeței celulare. Reglarea se crede că are loc fie prin conversia biomoleculei respective într-o formă activă, fie prin degradarea biomoleculei prin clivaj proteolitic. Proteazele secretate pot stimula secreția de mucus și pot inhiba clearance-ul mucociliar, dar, de asemenea,

activează limfocitele și scindează moleculele apoptotice și de adeziune (Bank și Ansorge (2001). *J Leukoc Biol.* 69, pp. 197-206; Pham (2006). *Nat Rev Immunol.* 6, pp. 541-550; Meyer-Hoffert (2009). *Front Biosci.* 14, pp. 3409-3418; Voynow ș.a., (2004). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 287, pp. L1293-302).

În unele exemple de realizare, metodele de tratament furnizate aici cuprind administrarea unei compoziții care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui pacient care are nevoie de tratamentul unei vasculite asociate ANCA. Într-un exemplu de realizare, o compoziție care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I) este administrată oral. Într-un exemplu de realizare, compusul este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2 x săptămânal, 3 x săptămânal, sau 4 x săptămânal. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este o dată pe zi. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este orală, o dată pe zi.

Într-un exemplu de realizare a metodei de tratament furnizate aici, tratarea unui pacient pentru o vasculită asociată ANCA cuprinde scăderea Scorului de activitate a vasculitei Birmingham (BVAS) pentru pacient, în comparație cu scorul BVAS înainte de tratament (Suppiah ș.a., (2011). *Rheumatology* 50, pp. 899-905; Mukhtyar ș.a., (2009). "Modification și validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) *ARD* 2009 68:1827). O astfel de scădere într-un exemplu de realizare poate fi o scădere la 0, adică în cazul în care tratamentul realizează remisia vasculitei asociate ANCA.

Într-un alt exemplu de realizare, tratarea unui pacient cuprinde menținerea scorului BVAS la 0, adică menținerea remisiei. Scorul BVAS măsoară activitatea bolii la pacienții cu o varietate de vasculite sistemice și evidențiază anomalii care pot fi atribuite prezenței vasculitei active. Selga ș.a., (2006). *Rheumatology* 45, pp. 1276-1281.

Formularul de evaluare a BVAS include: 56 de itemi de boală caracterizați în 9 grupuri și o secțiune "altfel". Itemii din formularul de evaluare BVAS sunt numărate numai dacă sunt atribuite vasculitei active. Scorul maxim posibil este 63. Un scor de 0 indică remiterea bolii, în timp ce un scor ≥ 1 indică o stare de boală activă (Suppiah ș.a., (2011). *Rheumatology* 50, pp. 899-905).

Într-un exemplu de realizare, vasculita asociată ANCA este poliangeita microscopică (MPA) și este furnizată o metodă pentru tratarea unui pacient în remisie MPA și menținerea remisiei la pacient. Metoda cuprinde administrarea pacientului a unei compoziții care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Remisia, într-un exemplu de realizare este măsurată printr-un scor BVAS de 0 înainte de tratament și un scor BVAS de 0 în timpul tratamentului, sau ulterior tratamentului. Într-un alt exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un exemplu de realizare, compoziția este administrată oral. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este 1x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2x săptămânal, 3x săptămânal, sau 4x săptămânal. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x zilnic. Într-un exemplu de realizare, administrarea este orală, 1 x zilnic.

Într-un exemplu de realizare, vasculita asociată ANCA este poliangeita microscopică (MPA) și o metodă pentru tratarea unui pacient cu MPA cuprinde scăderea scorului BVAS al pacientului la 0, de la un scor BVAS ≥ 1 . Metoda cuprinde administrarea pacientului a unei compoziții care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I). Într-un alt exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un exemplu de realizare, compoziția este administrată oral. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este 1x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2x săptămânal, 3x săptămânal sau 4x săptămânal. Chiar și într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x zilnic. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este orală, 1 x zilnic.

Într-un exemplu de realizare, vasculita asociată ANCA este granulomatoza cu poliangeită (GPA) și este furnizată o metodă pentru tratarea GPA la un pacient care are nevoie de aceasta. Pacientul poate fi într-o stare de boală activă, sau în remisie, de exemplu, după cum este măsurat prin Scorul de activitate al vasculitei Birmingham specific pentru granulomatoza Wegener (BVAS/WG). Stone ș.a., (2001). Un indice de activitate specific bolii pentru granulomatoza Wegener. *Arthritis & Rheumatism* 44(4), pp. 912-920.

] Formularul de evaluare BVAS/WG include: (1) 34 de itemi de boală separați, clasificați în 9 grupuri; (2) o secțiune "alta"; (3) un asterisc lângă cei 15 itemi majori (adică un element care constituie o amenințare imediată pentru viața pacientului, sau pentru funcția unui organ vital); (4) bifați casetele pentru a indica boala nouă/înăutată, sau persistentă; (5) o zonă pentru a totaliza scorurile; (6) o secțiune pentru desemnarea stării bolii; (7) scala de evaluare globală a medicului (PGA) a activității bolii; și (8) o casetă pentru uz administrativ care conține informații despre codul de identificare a pacientului și centrul clinic. Itemii din formularul de evaluare BVAS/WG sunt luați în considerare numai dacă rezultă din WG activ și nu din daune cauzate de WG activ anterior, sau din altă afecțiune medicală. BVAS/WG include evaluări

categorice care încorporează itemii majori și minori în definițiile stării bolii. Stone ș.a., (2001). Arthritis & Rheumatism 44(4), pp. 912-920. Cele patru stări ale bolii sunt după cum urmează:

- (1) boală/erupție severă (aparitia oricărui item nou/înăutătit care este major),
- (2) boală/erupție limitată (aparitia oricărui item nou/înăutătit care este minor),
- 5 (3) boală persistentă (prezența a ≥ 1 item care reprezintă boala activă care a continuat de la evaluarea anterioară a pacientului) și
- (4) remisie (fără boală activă; adică fără elemente noi/înăutățite și fără elemente persistente prezente).

Scorul BVAS/WG este calculat prin înmulțirea numărului de itemi majori (fie noi/înăutățiși sau persistenți) cu 3 și adăugarea acestui număr la numărul total de itemi minori. Scorul maxim BVAS/WG, prin urmare, este de 68, presupunând că nu sunt prezenți mai mult de 1 item major și 1 minor "alți" itemi. Stone ș.a., (2001). Arthritis & Rheumatism 44(4), pp. 912-920.

Pentru un pacient într-o stare de boală activă, într-un exemplu de realizare, metoda cuprinde scăderea Scorului de Activitate a Vasculitei Birmingham specific pentru granulomatoza Wegener (BVAS/WG) pentru pacient, în comparație cu scorul BVAS/WG înainte de tratament. Într-un alt exemplu de realizare, o compoziție care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I) este administrată oral. Într-un alt exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este 1x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2x săptămânal, 3x săptămânal sau 4x săptămânal. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x zilnic. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este orală, o dată pe zi.

Într-un exemplu de realizare a metodei de tratament furnizată aici, tratarea GPA la un pacient care are nevoie de aceasta cuprinde inhibarea unei erupții GPA. O erupție GPA, așa cum este utilizată aici, într-un exemplu de realizare, este definită ca o creștere a scorului BVAS/WG cu 1 punct, sau mai mult. Într-un alt exemplu de realizare, o compoziție care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I) este administrată oral pentru a inhiba erupția GPA. Într-un alt exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este 1x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2x săptămânal, 3x săptămânal, sau 4x săptămânal. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x zilnic. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este orală, o dată pe zi.

Într-un alt exemplu de realizare, vasculita asociată ANCA este granulomatoza cu poliangeită (GPA), iar pacientul este în remisie GPA, așa cum este indicat, de exemplu, de un BVAS/WG de 0. Metoda dintr-un exemplu de realizare cuprinde menținerea remisiei GPA la pacient. Pacientul poate fi în remisie cu cel puțin 30, 60, 90 sau 120 de zile înainte de tratament. Pacientul, într-un exemplu de realizare, menține remisiile în timpul tratamentului și/sau ulterior tratamentului. Remisia poate fi măsurată, într-o formă de realizare, 1 zi, 7 zile, 14 zile, 30 de zile, 60 de zile, 90 de zile, sau 120 de zile după tratament. Pacientul tratat cu una dintre metodele furnizate aici, într-un exemplu de realizare, a fost supus, sau urmează în prezent terapie GPA cu un anticorp anti-CD20 (de ex., rituximab), ciclofosfamidă, sau un steroid (de ex., un corticosteroid, cum ar fi, un glucocorticoid). Într-un exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia. Într-un exemplu de realizare, compoziția este administrată oral. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este 1x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2x săptămânal, 3x săptămânal sau 4x săptămânal. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x zilnic. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este orală o dată pe zi. Într-un exemplu de realizare, Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia se administrează oral de la aproximativ 10 mg până la aproximativ 50 mg, sau de la aproximativ 20 mg până la aproximativ 45 mg, de ex., 10 mg, 25 mg, 30 mg, sau 40 mg, o dată pe zi. Într-un alt exemplu de realizare, Compusul A este administrat oral la 40 mg o dată pe zi.

Metodele de tratament din prezenta dezvoltare pot fi utilizate pentru a trata un pacient în remisie GPA pentru a menține remisia. Alternativ, metodele prezentei dezvoltări pot fi utilizate pentru a trata un pacient cu GPA activ, pentru a afecta remisia pacientului.

În unele exemple de realizare, eficacitatea tratamentului este definită printr-o lipsă de recidivă, sau o încetinire a unei recidive, în comparație cu un pacient netratat prin una dintre metodele furnizate aici. Recidiva poate fi o recidivă majoră, sau o recidivă minoră. O recidivă majoră este definită ca reapariția, sau agravarea bolii cu (1) un BVAS/WG > 0 și implicarea a cel puțin unui organ major, (2) o manifestare care pune viața în pericol, sau (3) ambele (1) și (2). O recidivă minoră este definită ca reapariția, sau agravarea bolii cu un BVAS/WG > 0 , care nu corespunde unei recidive majore, dar care necesită o intensificare ușoară a tratamentului.

Alte măsuri de eficacitate includ rata de apariție, timpul până la recidivă, modificarea indicelui de afectare a vasculitei (VDI) față de valoarea inițială, utilizarea sistemică de corticosteroizi pe baza dozei

totale de corticosteroizi orali și a duratei utilizării de corticosteroizi orali și modificarea calității vieții față de valoarea inițială măsurată prin, de ex., scorul chestionarului de sănătate în formă scurtă (SF-36) (discutat mai jos).

VDI este o măsură clinică standardizată a leziunilor în vasculitele sistemice. A se vedea Exley ș.a., (1997), *Arthritis Rheum.* 40(2):371-80. VDI înregistrează prezența, sau absența a 64 de itemi de daune separați în unsprezece grupe, care includ zece sisteme bazate pe organe și o categorie generală, după cum urmează:

(1) Musculo-scheletale; (2) Piele; (3) Ureche, nas și gât; (4) Pulmonar; (5) Cardiovascular; (6) Renal; (7) Gastrointestinal; (8) Vascular periferic; (9) Ocular; (10) Neuropsihiatric; și (11) Alte daune.

Scorul VDI este suma simplă a itemilor de leziune și cumulativ, adică toți itemii punctați anterior sunt raportați la fiecare evaluare ulterioară și, prin urmare, pot rămâne stabili, sau cresc.

Într-un alt exemplu de realizare a metodei de tratament furnizată aici, tratarea unui pacient care are nevoie de aceasta cuprinde îmbunătățirea scorului chestionarului de sănătate în formă scurtă (SF-36) pentru pacient, în comparație cu scorul SF-36 al pacientului înainte de tratament. SF-36 măsoară opt scale: funcționare fizică (PF), rol fizic (RP), durere corporală (BP), sănătate generală (GH), vitalitate (VT), funcționare socială (SF), rol emoțional (RE) și sănătate mintală (MH). A se vedea, de ex., Lins și Carvalho (2016). *SAGE Open Medicine* 4, pp. 1-12, încorporat prin referință aici în întregime pentru toate scopurile. Într-un alt exemplu de realizare, o compoziție care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I) este administrată oral. Într-un alt exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este 1x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2x săptămânal, 3x săptămânal sau 4x săptămânal. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x zilnic. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este orală o dată pe zi.

Într-un alt exemplu de realizare a metodei pentru tratarea unei vasculite asociate ANCA furnizată aici, o compoziție care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este administrată unui pacient care are nevoie de acesta. Metoda cuprinde scăderea activității proteinazei 3 intra-leucocitare (PR3), în comparație cu activitatea PR3 intra-leucocitară a pacientului, înainte de tratament. Compusul cu Formula (I) într-un alt exemplu de realizare este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un exemplu de realizare, compoziția este administrată pe cale orală pacientului care are nevoie de tratament. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este 1x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2x săptămânal, 3x săptămânal sau 4x săptămânal. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x zilnic. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este orală o dată pe zi.

Într-un exemplu de realizare, activitatea PR3 este măsurată în leucocite (de ex., neutrofile) obținute din sângele integral al pacientului. Într-un alt exemplu de realizare, activitatea PR3 este măsurată în leucocite (de ex., neutrofile) obținute din sputa pacientului. Într-un exemplu de realizare, scăderea este de aproximativ 10%, aproximativ 20%, aproximativ 25%, aproximativ 30%, aproximativ 40%, aproximativ 50%, aproximativ 60%, aproximativ 70%, sau aproximativ 80%. Într-un alt exemplu de realizare, scăderea activității PR3 cuprinde scăderea cu cel puțin aproximativ 1%, cel puțin aproximativ 5%, cel puțin aproximativ 10%, cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, sau cel puțin aproximativ 80%. Într-un exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un exemplu de realizare, compoziția este administrată oral. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este 1x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2x săptămânal, 3x săptămânal sau 4x săptămânal. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x zilnic. În încă un alt exemplu de realizare, administrarea este orală, o dată pe zi.

Într-un alt exemplu de realizare a metodei de tratament furnizată aici, tratarea unui pacient care are nevoie de aceasta cuprinde administrarea pacientului a unei compoziții farmaceutice care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și scăderea expresiei proteinazei 3 la suprafața celulelor neutrofile ale pacientului, în comparație cu expresia proteinazei 3 la suprafața celulelor neutrofile înainte de tratament. Într-un exemplu de realizare, scăderea cuprinde scăderea exprimării PR3 la suprafața celulei neutrofile cu aproximativ 10%, aproximativ 20%, aproximativ 25%, aproximativ 30%, aproximativ 40%, aproximativ 50%, aproximativ 60%, aproximativ 70%, sau aproximativ 80%. Într-un alt exemplu de realizare, scăderea exprimării proteinazei 3 la suprafața celulară cuprinde scăderea cu cel puțin aproximativ 1%, cel puțin aproximativ 5%, cel puțin aproximativ 10%, cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70% sau cel puțin aproximativ 80%. Într-un exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția este administrată oral. Într-un alt exemplu de

realizare, administrarea este 1x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2x săptămânal, 3x săptămânal sau 4x săptămânal. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x zilnic. Ca atare, într-un exemplu de realizare, compoziția este administrată oral și o dată pe zi.

5 Într-un alt exemplu de realizare a metodei pentru tratarea unei vasculite asociate ANCA (de ex., GPA sau MPA), o compoziție care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este administrată unui pacient care are nevoie de tratamentul, în care metoda cuprinde scăderea activității neutrofil serin proteazei (NSP) în sângele pacientului, în comparație cu activitatea NSP a pacientului, înainte de tratament. Compusul cu Formula (I) într-un exemplu de realizare este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un exemplu de realizare, compoziția este administrată oral. Într-un exemplu de realizare, administrarea este 1x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2x săptămânal, 3x săptămânal sau 4x săptămânal. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este 1 x zilnic. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este orală o dată pe zi. În încă un alt exemplu de realizare, compusul cu Formula (I) este Compusul A. NSP poate fi elastaza neutrofilă (NE), proteinaza 3 (PR3) și/sau cathepsina G (CatG). Într-un exemplu de realizare, scăderea activității NSP este de aproximativ 10%, aproximativ 20%, aproximativ 25%, aproximativ 30%, aproximativ 40%, aproximativ 50%, aproximativ 60%, aproximativ 70%, sau aproximativ 80%. Într-un alt exemplu de realizare, scăderea activității NSP cuprinde scăderea activității NSP cu cel puțin aproximativ 1%, cel puțin aproximativ 5%, cel puțin aproximativ 10%, cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, sau cel puțin aproximativ 80%.

10 În încă un alt exemplu de realizare a metodei pentru tratarea unei vasculite asociate ANCA (de ex., GPA sau MPA) furnizată aici, este administrată o compoziție furnizată aici, care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia unui pacient care are nevoie de aceasta, în care metoda cuprinde scăderea concentrației sanguine ANCA a pacientului, în comparație cu concentrația sanguină ANCA a pacientului înainte de tratament. Într-un exemplu de realizare, compoziția este administrată prin administrare orală. Compusul cu Formula (I) într-un exemplu de realizare este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un exemplu de realizare, concentrația sanguină ANCA este măsurată în plasma sanguină, sau serul sanguin al pacientului. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2 x săptămânal, 3 x săptămânal sau 4 x săptămânal. Într-un exemplu de realizare, administrarea este orală, o dată pe zi.

15 Într-un exemplu de realizare, metoda cuprinde scăderea concentrației sanguine ANCA a pacientului cu aproximativ 10%, aproximativ 20%, aproximativ 25%, aproximativ 30%, aproximativ 40%, aproximativ 50%, aproximativ 60%, aproximativ 70%, sau aproximativ 80%. Într-un alt exemplu de realizare, scăderea concentrației sanguine ANCA cuprinde scăderea cu cel puțin aproximativ 1%, cel puțin aproximativ 5%, cel puțin aproximativ 10%, cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, sau cel puțin aproximativ 80%. Într-un exemplu de realizare, concentrația sanguină ANCA este măsurată în plasma sanguină, sau serul sanguin al pacientului.

20 Într-un exemplu de realizare, scăderea concentrației de anticorp ANCA cuprinde scăderea concentrației de anticorp PR3 ANCA la pacient, în comparație cu concentrația de anticorp PR3 ANCA înainte de tratament. Într-un alt exemplu de realizare, scăderea concentrației de anticorpi ANCA cuprinde scăderea concentrației de anticorpi MPO ANCA la pacient, în comparație cu concentrația de anticorpi MPO ANCA înainte de tratament.

25 Într-un alt exemplu de realizare a metodei pentru tratarea unei vasculite asociate ANCA (de ex., GPA sau MPA) furnizată aici, este administrată o compoziție furnizată aici, care cuprinde o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia unui pacient care are nevoie de aceasta, în care metoda cuprinde scăderea numărului de celule CD19+ B la pacient, în comparație cu numărul de celule CD19+ B la pacient, înainte de tratament. Compusul cu Formula (I), într-un exemplu de realizare, este Compusul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un exemplu de realizare, compoziția este administrată prin administrare orală. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este de 1 x pe zi, de două ori pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la fiecare a patra zi, 2 x săptămânal, 3 x săptămânal sau 4 x săptămânal. Într-un exemplu de realizare, administrarea este 1 x zilnic. Într-un alt exemplu de realizare, administrarea este orală, o dată pe zi.

30 O compoziție care cuprinde un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi, de asemenea, administrată împreună cu un alt compus utilizat pentru tratamentul unei vasculite asociate ANCA (de ex., GPA sau MPA) prin una dintre metodele descrise. aici.

Compusul suplimentar este administrat concomitent, secvențial, sau în amestec cu o compoziție care cuprinde un compus cu Formula (I), pentru tratamentul unei vasculite asociate ANCA.

Compusul suplimentar, într-un exemplu de realizare, este un anticorp anti-TNF- α , de ex., infliximab, adalimumab, certolizumab pegol și golimumab. Într-un alt exemplu de realizare, anticorpul anti-TNF- α este infliximab.

Compusul suplimentar, într-un alt exemplu de realizare, este un anticorp anti-CD20, de ex., rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab, ofatumumab, ibritumomab, tiuxetan, tositumomab și ublituximab. Într-un alt exemplu de realizare, anticorpul anti-CD20 este rituximab.

În încă un alt exemplu de realizare, compusul suplimentar este un steroid. Într-un alt exemplu de realizare, steroidul este un corticosteroid. În încă un alt exemplu de realizare, compusul suplimentar este un glucocorticoid.

În chiar un alt exemplu de realizare, compusul suplimentar este ciclofosfamida (CYC), singură, sau în combinație cu unul, sau mai mulți glucocorticoizi.

Într-un exemplu de realizare a terapiei combinate, compoziția din prezenta dezvăluire este administrată concomitent, sau secvențial cu unul sau mai multe alte ingrediente active selectate dintre unul, sau mai multe dintre cele furnizate mai sus. De exemplu, compoziția care cuprinde un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi administrată concomitent, sau secvențial cu o altă compoziție farmaceutică pentru utilizare ca medicament pentru tratamentul unei vasculite asociate ANCA. Compoziția farmaceutică suplimentară poate fi un medicament care ar putea fi deja prescris pacientul (de ex., o medicație standard de îngrijire existentă) și poate fi ea însăși o compoziție care cuprinde unul, sau mai multe ingrediente active selectate dintre cele definite mai sus.

EXAMPLE

Prezenta invenție este ilustrată în continuare cu referire la următoarele exemple. Totuși, se remarcă faptul că aceste Exemple, ca și exemplele de realizare descrise mai sus, sunt ilustrative și nu trebuie interpretate ca fiind restrictive în nici un fel pentru scopul invenției.

Exemplul 1 - Fabricarea tabletei filmate care cuprinde Compusul A

Tableta filmată este fabricată folosind un proces de granulare uscată, urmat de comprimarea tabletei. Tabletele sunt apoi acoperite cu o peliculă pe bază de hipromeloză, unde excipienții de acoperire sunt suspendați în apă purificată. Nu se folosesc solvenți organici la fabricare.

Urmează un scurt rezumat al procesului de fabricare a tabletei de bază și un rezumat al procesului de acoperire. Compusul A este amestecat uscat cu celuloză microcristalină, fosfat dibazic de calciu dihidrat, amidon glicolat de sodiu și dioxid de siliciu. Compusul A poate fi mărunțit înainte de distribuire, dacă este necesar. Cantitatea de Compus A este corectată pentru puritate și formula ajustată în mod corespunzător în detrimentul celulozei microcristaline.

Amestecul este măcinat în comun și apoi amestecat uscat cu behenat de gliceril intragranular. Lubrifiantul poate fi încărcat împreună cu un volum similar de celuloză microcristalină exclusă din prima etapă de amestecare uscată.

Benzile sunt produse prin compactarea cu role a amestecului uscat lubrifiat. Ulterior, benzile sunt măcinate în granule. Granulele sunt amestecate cu behenatul de gliceril extragranular înainte de a fi comprimate în miezuri ale tabletei.

În cele din urmă, miezurile tabletei sunt acoperite cu un strat de film estetic nefuncțional. Amestecul de acoperire sub formă de film este preparat prin adăugarea excipienților de acoperire în apă purificată, în timp ce se amestecă, într-un vas de dimensiuni adecvate. Parametrii procesului de pulverizare pot fi ajustați pe tot parcursul procesului pentru a obține creșterea țintă în greutate pe tabletă. După terminare, tabletele sunt uscate și descărcate într-un recipient adecvat pentru vrac.

Excipienții din miezul tabletei și standardele corespunzătoare sunt rezumate în Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1. Specificații pentru excipienții din miezurile tabletelor

Componente ^a	Standard
Celuloză, microcristalină/celuloză microcristalină	Ph, Eur sau NF
Fosfat acid de calciu dihidrat/fosfat dibazic de calciu dihidrat	Ph, Eur sau USP
Amidon glicolat de sodiu	Ph, Eur sau NF
Silice, coloidală hidrat/Dioxid de siliciu	Ph, Eur sau NF
Dibehenat de glicerol/Behenat de gliceril	Ph, Eur sau NF

^a Nu sunt incluse materiale de origine animală în produsul medicamentos.

Excipienții incluși în acoperirea tabletei și standardele lor corespunzătoare sunt rezumate în Tabelul 2. Aceștia pot fi adăugați ca un compozit brevetat, de ex., Aquarius Prime BAP312542.

Tabelul 2. Specificații pentru excipienții din filmul de acoperire	
Componente ^a	Standard
Hipromeloză	Ph, Eur sau USP
Macrogoli/Polietilen glicol	Ph, Eur sau NF
Dioxid de titan	Ph, Eur sau USP
Oxid de fier roșu	E172 sau NF
Oxid de fier galben	E172 sau NF
Oxid de fier negru	E172 sau NF
^a Nu sunt incluse materiale de origine animală în produsul medicamentos.	

5

Exemplul 2 - Compatibilitatea excipientului cu Compusul A

Experimentele de compatibilitate pentru excipienții au fost concepute ca modele lineare D-optimale cu factori calitativi a două sau mai multe niveluri. Formulările utilizate în aceste experimente pot fi comprimate direct în tablete. Pentru prelucrarea uscată, au fost evaluați trei factori, și anume combinația binară de umplutură, alegerea dezintegrantului și alegerea lubrifiantului. În proiectul experimental prezentat mai jos (a se vedea Tabelul 3), a fost evaluat efectul unui strat de film pe bază de HPMC, precum și adăugarea de dioxid de siliciu coloidal folosind colțuri repetate.

10

Două combinații diferite de umplutură au fost alese pentru compatibilitatea cu excipienții, și anume celuloza microcristalină (MCC) în combinație cu fosfatul dicalcic dihidrat (DCPD) și manitolul (MAN) în combinație cu MCC.

15

Trei dezintegranti au fost evaluați în acest studiu: (i) croscarmeloza de sodiu (o carboximetilceluloză de sodiu reticulată intern, sau NaCMC), (ii) hidroxipropil celuloza slab substituită (L-HPC) și (iii) amidon glicolatul de sodiu (NaSG). Cantitatea de dezintegrant a fost variată pentru a obține o putere de dezintegrare similară.

20

Lubrifiantii stearatul de magneziu (MgSt) și stearil fumaratul de sodiu (NaSF) au fost comparați cu behenatul de gliceril. Cantitatea de lubrifiant a fost variată pentru a obține un efect de lubrifiere similar.

Datorită naturii coezive a Compusului A, a fost evaluat un agent de alunecare pentru produsele medicamentoase cu încărcare mare de medicament. Prin urmare, dioxidul de siliciu coloidal (SiO₂) a fost inclus în acest studiu. Tabletele din două experimente au fost acoperite cu o peliculă care conține trei oxizi de fier care sunt acceptați la nivel global.

25

Tabelul 3. Materiale utilizate în Exemplul 1				
Denumire	Abreviere	Furnizor	Grad	Cantitate [%]†
Compus A	API	AstraZeneca	C2b-1	1.25%
Celuloză microcristalină	MCC	FMC BioPolymer	Avicel PH-102	~60% sau 25%
Manitol	MAN	Roquette	Pearlitol 100SD	~65%
Fosfat de calciu dibazic dihidrat	DCPD	JRS Pharma	Emcompress	25%
Croscameloză	NaCMC	FMC BioPolymer	Ac-Di-Sol	3%
Amidon glicolat de sodiu	NaSG	JRS Pharma	Explotab	4%
Hidroxiopropil celuloză slab substituită	L-HPC	Shin-Etsu	LH-B1	5%
Stearat de magneziu	MgSt	Peter Greven	Ligumed MF-2-V	1%
Stearil fumarat de sodiu	NaSF	Mochs	PRUV	2%
Behenat de glicerol	GlyBeh	Gattefosse	Compritol 888 ATQ	3%
Dioxid de siliciu coloidal	SiO ₂	Cabot	Cab-O-Sil	0.25%
Premix acoperire filmată	Coat	Coloscon	Opadry Beige 03B27164	4%

Tabelul 4. Model experimental pentru studiul de compatibilitate excipient Compus A

Denumire experiment	Ordine de rulare	Combinatie de umplutură	Dezintegrant	Lubrifiant	Observații
N1	1	MCC / DCPD	NaCMC	MgSt	
N2	9	MAN / MCC	L-HPC	MgSt	
N3	4	MAN / MCC	NaSG	MgSt	
N4	6	MAN / MCC	NaCMC	GlyBeh	
N5	8	MAN / MCC	L-HPC	GlyBeh	
N6	5	MCC / DCPD	NaSG	GlyBeh	
N7	7	MAN / MCC	NaCMC	NaSF	
N8	2	MCC / DCPD	L-HPC	NaSF	
N9	3	MAN / MCC	NaSG	NaSF	
N10	10	MCC / DCPD	NaCMC	MgSt	N1 acoperit
N11	11	MAN / MCC	L-HPC	GlyBeh	N5 acoperit cu SiO ₂

Tabelul 3. Materiale utilizate în Exemplul 1					
Denumire	Abreviere	Furnizor	Grad	Cantitate [%]†	
N12	12	MCC / DCPD	NaCMC	MgSt	N1 acoperit cu SiO ₂ 90 mg RC

Inițial N1 (Tabelul 4) s-a considerat a fi alegerea principală, prin urmare a fost folosit ca un colț repetat și acel experiment repetat a fost acoperit cu film. N5 a fost opusul lui N1 și folosit ca celălalt colț de repetare. La acel experiment repetat s-a adăugat dioxid de siliciu coloidal. În cele din urmă, o formulare

N1 modificată cu o încălcare mare de medicament a fost compactată cu role (RC) pentru a se asigura că nu există implicații ale utilizării acelei căi de fabricație.

Programul de stabilitate accelerată utilizat este prezentat în Tabelul 5 de mai jos. Substanța medicamentoasă pură a fost inclusă ca referință în toate condițiile.

5

Tabelul 5. Program accelerat de evaluare a stabilității Compusului A			
Condiție [°C/% RH]	Primul punct de timp [zile]	Al doilea punct de timp [zile]	Al treilea punct de timp [zile]
50/XX	21 ²	45	65 ¹
50/75	21	45 ¹	65 ¹
60/40	21 ²	45 ¹	65 ¹
70/XX	21 ²	45 ³	65 ²
70/75	2 ¹	6	21 ³
RH: umiditate relativă; XX: Umiditatea relativă a mediului ambiant (~5% asumat)			
¹ Neevaluat; ² Netestat; ³ Neutilizat pentru modelul de predicție a duratei de valabilitate			

Rezultate

Produsul medicamentos din tabletele testate se degradează într-un ritm semnificativ mai rapid decât substanța medicamentoasă pură (adică, Compusul A), în toate condițiile testate. Prin urmare, există incompatibilități între toți excipienții, dar unii excipienți accelerează degradarea mai mult decât alții. Acest lucru este prezentat în Figura 2, în care tabletele păstrate la 50/75 timp de 45 de zile sunt comparate cu substanța medicamentoasă pură stocată în condiții identice, precum și cu o soluție standard proaspăt preparată din același lot de substanță medicamentoasă. Cromatogramele sunt stivuite în ordinea degradării (și ușor deplasate pentru claritate).

Cea mai mare degradare este observată pentru lotul N7, care conține NaSF ca lubrifiant. Majoritatea picurilor de degradare sunt semnificativ mai mari decât celelalte loturi și un pic nu a fost prezent în celelalte loturi. Acest pic ar putea fi legat de o incompatibilitate specifică între NaSF și Compusul A. N1 este, de asemenea, puțin mai degradat decât N4, dar nu există aproape nicio diferență între substanța medicamentoasă privind stabilitatea și standardul proaspăt preparat.

Datele din loturile stocate la 70/75 timp de 21 de zile au prezentat niveluri extreme de degradare, inclusiv degradare secundară, prin urmare aceste date nu au fost folosite pentru a trage concluzii despre stabilitatea relativă a excipienților. Cu toate acestea, tendințele generale din celelalte condiții au putut fi încă observate. În 70/XX profilul de degradare a arătat semnificativ diferit de celelalte condiții. Se crede că acest fapt, fără a dori a fi legat de vreo teorie anume, este legat de o schimbare a formei fizice a Compusului A. Profilul de degradare văzut pentru 50/XX și 70/75 se potrivește cu cel al 50/75 și 60/40, prin urmare se crede că substanța medicamentoasă a fost stabilă fizic în acele condiții, cel puțin pentru perioada de timp investigată. Pe baza acestui fapt, datele 70/XX au fost omise din modelul de predicție a duratei de valabilitate.

Rezistența la tracțiune (TS) a tabletei de peste 2 megapascal (MPa) a fost obținută cu mult sub presiunea de compactare (CP) de 150 MPa (Tabelul 6). Presiunile normalizate de compactare (CP_{norm}) pentru toate loturile sunt sub 100 MPa, ceea ce este excelent. În cele din urmă, variațiile masei sunt toate sub 1,5% și majoritatea sunt sub 1% RSD. Cu toate acestea, acele valori s-ar schimba semnificativ pentru o formulare și un proces optime care includ și compactarea cu role.

Tabelul 6. Date de performanță ale tabletei.				
Experiment	CP [MPa]	TS [MPa]	CP _{norm} [MPa]	m _{var} [% RSD]
N1	85	2,3	75	1,0
N2	113	2,5	88	0,9
N3	122	2,8	87	0,4
N4	117	2,7	85	0,3
N5	114	2,6	88	0,7
N6	83	2,3	71	0,7

Tabelul 6. Date de performanță ale tabletei.				
Experiment	CP [MPa]	TS [MPa]	CP _{norm} [MPa]	m _{var} [% RSD]
N7	125	2,7	94	0,4
N8	94	2,2	85	1,3
N9	132	2,9	92	0,3
N10*	-	-	-	-
N11	118	2,6	91	0,6
N12*	-	-	-	-
RSD: abatere standard relativă				
* Datele de performanță ale tabletei nu au fost determinate				

Cinci picuri diferite au fost monitorizate în cinci condiții diferite. Totuși, după cum s-a discutat mai sus, starea 70/XX a fost exclusă pe baza unei conversii probabile pentru Forma B. În general, Compusul A în tabletele care conțin behenat de gliceril pare să se degradeze mult mai puțin decât pentru stearatul de magneziu.

În timp ce MCC/DCPD poate fi ușor avantajos în condiții umede, MAN/MCC a avut un avantaj în condiții uscate. Cu toate acestea, diferențele au fost minore, prin urmare proprietățile de compactare au determinat alegerea finală a materialelor de umplutură.

În unele condiții, L-HPC a părut mai puțin stabil, iar în altele NaCMC. Prin urmare, NaSG pare a fi optim în ceea ce privește compatibilitatea chimică.

N10 poate fi comparat direct cu N1 pentru a evalua efectul unei pelicule pe bază de HPMC asupra stabilității produsului medicamentos. N11 poate fi comparat direct cu N5 pentru a evalua efectul dioxidului de siliciu coloidal. N12 s-a bazat pe N1, dar s-a compactat cu role și conține 25% încărcătură de medicament nu 1,25%. Prin urmare, scopul cheie al aceluși lot a fost de a se asigura că ruta de fabricație propusă a fost fezabilă pentru un produs medicamentos cu încărcătură mare de medicament.

Monitorizarea degradării prin regresie lineară multiplă (MLR).

Condițiile de stabilitate au fost selectate într-o manieră de proiectare experimentală pentru a determina degradarea pe baza temperaturii, umidității, precum și a excipienților aleși. Astfel, datele din au fost evaluate folosind regresia liniară multiplă (MLR). Din cauza modificării probabile a formei atunci când sunt stocate la 70/XX timp de 45 de zile, datele respective au fost excluse. La fel ca și datele de la N10, N11 și N12, deoarece evaluarea de mai sus a indicat că modificările de la N1 și N5 nu au fost nesemnificative.

Coefficienții scalați și centrați din modelele MLR pentru cele cinci produse de degradare sunt prezentați în Figura 3. Pe scurt, GlyBeh pare mai bun decât MgSt, dar cea mai importantă alegere este să se stea departe de NaSF. Umiditatea nu este o preocupare majoră, în timp ce creșterea temperaturii duce la o degradare mai mare.

Predictia duratei de valabilitate

Incompatibilitățile chimice dintre excipienți și Compusul A au fost evaluate folosind o expresie Arrhenius modificată prezentată în Ecuația 1. Această abordare folosește timpul până la limita de specificație în diferite condiții de depozitare pentru a prezice durata de valabilitate în alte condiții (vezi Tabelul 7).

$$\text{Ecuația 1: } k = k_0 e^{-\frac{E_a}{RT}} e^{bH_r}$$

unde k este constanta vitezei de degradare pentru un produs de degradare, k₀ este factorul pre-exponențial, T este temperatura absolută (în grade kelvin), E_a este energia de activare pentru degradare, R este constanta universală a gazului, b este factorul de sensibilitate la umiditate și H_r este umiditatea relativă.

Rezultatele prezentate în Tabelul 7 au fost generate prin excluderea datelor 70/XX din calcule. În plus, orice model găsit nefiabil a fost ignorat din rezultatele prezentate. De exemplu, nu ar putea fi realizate modele de încredere pentru picul RRT 0,91. Cu toate acestea, acel produs de degradare nu a fost niciodată cel mai mare din niciunul dintre experimente, prin urmare este puțin probabil să limiteze durata de valabilitate. Informațiile din Tabelul 7 au fost evaluate în continuare cu MLR pentru a înțelege influența fiecăruia dintre excipienți asupra duratei de valabilitate a produsului medicamentos. Modelul a furnizat un

R^2 de 0,96 și un Q^2 de 0,52. Un grafic al coeficientului este prezentat în Figura 4. Acest model susține rezultatele discutate mai sus, unde GlyBeh este o alegere mai sigură decât MgSt în ceea ce privește stabilitatea chimică a Compusului A.

Tabelul 7. Predicția duratei de valabilitate la 25/60

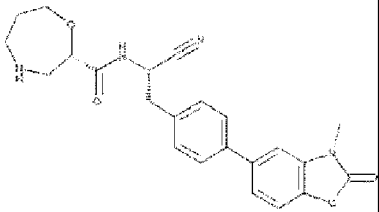
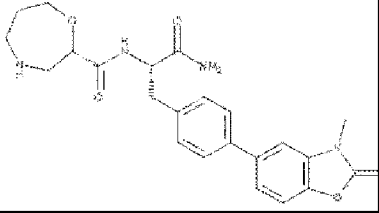
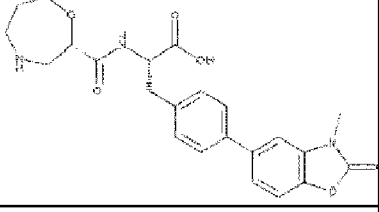
Experiment	Durata de valabilitate prezisă	Funcția de repartiție mai mică de 95%
N1	2,2	2,0
N2	3,0	2,7
N3	4,0	3,5
N4	4,5	3,9
N5	4,0	3,5
N6	6,4	5,2
N7	0,08*	N/A
N8	0,21 *	N/A
N9	0,21 *	N/A

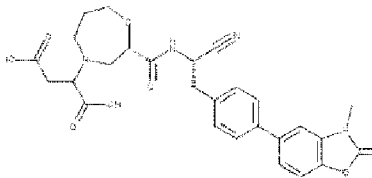
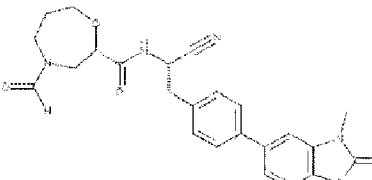
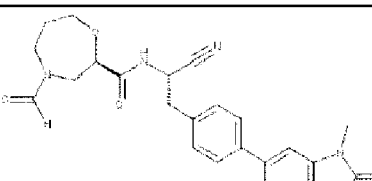
* Determinat manual pe baza picului RRT 1,03, specific degradării NaSF

5

Picurile de degradare descrise aici pot fi atribuite, după toate probabilitățile, conform Tabelului 8 de mai jos. Diastereoizomerul AZ13703978 și dimerul AZ13785489 nu s-au modificat semnificativ în studiul de compatibilitate a excipienților, prin urmare nu s-au discutat aici.

Tabelul 8. Atribuirea picului de degradare al Compusului A

Timpul de retenție relativ (RRT)	Produs de degradare probabil	Structura moleculară
1,00	Compus A	
0,77	AZ1370214	
0,87	Nu este încă denumit	
0,91	Nu este încă determinat	N/A

Timpul de retenție (RRT)	de	Produs de degradare probabil	Structura moleculară
1,03		Nu este încă denumit (prezent doar în combinație cu stearil fumarate de sodiu)	
1,31		AZ13785488*	
1,32		AZ13910537*	

* În prezent, nu este posibil să se atribuie diastereoizomerii AZ13785488 și AZ13910537.

* În prezent, nu este posibil să se atribuie diastereoizomerii AZ13785488 și AZ13910537.

Au fost colectate date de performanță a tabletelor. Modelul obținut a fost foarte bun cu un coeficient de regresie (R^2) de 0,98 și un coeficient de corelație încrucișată (Q2) de 0,90. Rezultatul afirmă că MCC/DCPD este preferat față de MAN/MCC și L-HPC și NaSF au avut cele mai proaste rezultate pentru dezintegranti și, respectiv, lubrifianți.

Pentru a evalua influența intervalelor de excipienți și ale unui parametru critic al procesului asupra performanței Compusului A, a fost creat un design experimental cu Rezoluție Factorială Fracționată III (Tabelul 9). Materialele utilizate în aceste experimente sunt prezentate în Tabelul 10.

[illegible]

Tabelul 10. Materiale utilizate în Exemplul 3.				
Denumire	Abreviere	Furnizor	Grad	Cantitate [%]*
Compus A	API	AstraZeneca	C2b-I	1,25%
Celuloză microcristalină	MCC	FMC BioPolymer	Avicel PH-102	~68% sau 25%
Fosfat dibazic de calciu dihidrat	DCPD	JRS Pharma	Emcompress	15-25%
Amidon glicolat de sodiu	NaSG	JRS Pharma	Explotab	2-6%
Behenat de glicerină	GlyBeh	Gattefossé	Compritol 888 ATO	3-5%
Dioxid de siliciu	SiO ₂	Grace	Syloid 244FP	0-0,5%
Premix film de acoperire	Coat	Colorcon	Opadry Beige 03B27164	4%

Încărcarea cu medicament

Un posibil interval de dozare pentru Compusul A este de la 5 mg până la 65 mg, prin urmare, încărcătura cu medicament a fost aleasă pentru a se adapta la acel interval, care variază de la 1,25% până la 16,25%. Cantitatea de substanță medicamentoasă nu a fost corectată pentru puritate, cu excepția unui conținut de apă de 1:1 (mol/mol). A fost ales un nivel de punct central de 8,75%.

Nivel de umplere binar

Umplutura primară, celuloza microcristalină, a fost lăsată să varieze liber pentru a ține seama de toate celelalte modificări ale compoziției. Umplutura secundară, fosfatul dibazic de calciu dihidrat, a variat între 15% și 25%. Aceste niveluri au fost selectate pentru a se asigura că presiunea de curgere și sensibilitatea la viteza de deformare a fiecărei formulări au fost 110-160 MPa și, respectiv, 2%-25%. Cantitatea maximă și minimă de celuloză microcristalină a fost de 76%, respectiv 47%.

Cantitate de dezintegrant

Cantitatea de dezintegrant s-a bazat pe utilizarea stabilită în Pharmaceutical Excipients și anume că concentrația uzuală folosită într-o formulare este între 2% și 8%. În multe cazuri, concentrația utilizată este de aproximativ 4%, deși în multe cazuri 2% este suficient. Prin urmare, 2% a fost ales ca nivel scăzut și 4% ca punct central. Pe baza simetriei, 6% a fost utilizat pentru nivelul ridicat.

Cantitatea de agent de alunecare

Efectul agentului de alunecare asupra degradării nu a fost clar din Exemplul 2, dar a fost observată o indicație a unei incompatibilități între Compusul A și dioxidul de siliciu coloidal. Din acest motiv, nivelul scăzut a fost stabilit la 0%. În studiul de compatibilitate din Exemplul 2, s-a folosit 0,25% SiO₂, prin urmare acest nivel a fost selectat pentru punctul central. În Exemplul 2, s-a utilizat dioxid de siliciu coloidal, Cab-O-Sil (Cabot Corp., Boston, MA, SUA), dar pentru acest experiment s-a selectat dioxidul de siliciu Syloid 244FP pentru o manipulare îmbunătățită. Nivelul superior de 0,5% a fost ales din motive de simetrie.

Cantitate de lubrifiant

În Exemplul 2, s-a observat că 2% behenat de gliceril a fost insuficient pentru a lubrifia formula comprimată direct care conține 1,25% încărcătură de medicament. Un experiment suplimentar care a folosit 3% behenat de gliceril a fost fabricat pentru a se asigura că beneficiile de stabilitate observate cu behenatul de gliceril nu vor diminua atunci când s-a utilizată o cantitate suficientă de lubrifiant, 3% a fost selectat ca nivel inferior de lubrifiant. Deoarece substanța medicamentoasă este destul de adezivă, o încărcare mai mare de medicament ar necesita mai multă lubrifiere, astfel că 5% a fost selectat ca nivel superior și 4% a fost utilizat pentru punctul central.

Cantitatea de acoperire filmată

Pentru experimentul de acoperire din Exemplul 3, a fost aleasă o cantitate totală de 3% solide de acoperire, care corespunde la 4,8 mg/cm².

Variația parametrilor de proces

Forța de compactare a fost variată pentru a înțelege cum interacționează procesul de formulare. O gamă potrivită pentru compactorul cu role Vector TFC-Labo este de la 4 MPa până la 8 MPa.

Evaluarea proiectului experimental

Proiectul experimental a fost evaluat în raport cu răspunsurile discutate mai jos folosind regresia liniară multiplă (MLR). În primul rând, au fost evaluați numai coeficienții liniari, dar așa cum s-a discutat mai sus, proiectul experimental fracțional factorial va permite și evaluarea unui coeficient de interacțiune. Datele de stabilitate au fost evaluate folosind un proiect experimental redus.

Microscopia electronică cu scanare

Imaginile microscopiei electronice cu scanare (SEM) au fost colectate pentru toate etapele dintr-unul dintre loturile de punct central, și anume N11. Un aparat de pulverizare cu aur Cressington 108 Auto a acoperit materialele cu aur. Imaginile au fost apoi capturate folosind un microscop electronic cu scanare

5 FEI Quanta 200 echipat cu un detector Everhart Thornley (SE).

Caracterizarea compactării cu role**Caracterizarea benzii**

Densitatea reală a amestecurilor secundare reprezentative a fost determinată în duplicat utilizând un AccuPyc 1330. Densitatea învelișului benzilor a fost măsurată utilizând un Analizor de densitate a

10 învelișului GeoPyc 1360. Analiza a fost efectuată în dublu exemplar utilizând următoarele setări:

- Cantitatea de probă: aproximativ 2 g
- Diametrul camerei de probă: 25,4 mm
- Numărul de cicluri: 7
- Forța de consolidare: 51 N
- 15 • Factor de conversie: 0,5153 cm³/mm

Densitatea relativă a benzii, care este o măsură bună a compatibilității rămase a materialului, a fost calculată prin împărțirea densității învelișului benzii cu densitatea reală a unui amestec secundar reprezentativ.

Valoarea finetii

20 O măsură rudimentară a finetii a fost determinată prin colectarea benzilor de pe compactorul cu role pe o plasă de 2 mm. Benzile au fost curățate de praf pe sită și tot ce a trecut prin sită a fost cântărit și numit finețe. Aceasta a fost comparată cu cantitatea totală de material care iese din compactorul cu role.

Caracterizarea granulelor

25 Densitatea în vrac a amestecului secundar a fost comparată cu densitatea în vrac a amestecului final ca măsură a creșterii densității exercitate de procesul de compactare cu role. Densitatea în vrac a fost determinată conform USP.

Distributia dimensiunii granulelor

30 Un analizor de difracție cu laser Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd, Malvern, Marea Britanie) a fost utilizat pentru măsurătorile distribuției dimensiunii particulelor (PSD). Pregătirea probei a fost efectuată prin adăugarea încet a 1 g de probă pe o tavă de măsurare înainte de a fi introdusă în unitatea de dispersie. Au fost efectuate trei măsurători pentru fiecare probă și s-a calculat media d[0,1], d[0,2], d[0,5], d[0,8] și d[0,9] în software-ul Malvern. În plus, Span a fost calculată ca o metrică a lățimii distribuției de mărime.

Determinarea fluidității**Permeabilitate**

35 Un reometru pentru pulbere Freeman Technology FT4 (Freeman Technology, Tewkesbury, Marea Britanie) a fost utilizat pentru măsurarea căderii de presiune pe patul de pulbere. Măsurătorile au fost efectuate la solicitări normale crescătoare între 1-30 kPa și cu un debit constant de aer la 2 mm/s. La fiecare solicitare normală, după ce debitul de aer a atins echilibrul la 2 mm/s, s-a măsurat căderea de presiune în

40 patul de pulbere. A fost construită o diagramă de împrăștiere care prezintă căderea de presiune pe patul de pulbere în funcție de solicitarea normală aplicată. Analiza datelor a fost efectuată în software-ul de analiză a datelor FT4.

Unghi de frecare a peretelui

45 Testul de frecare a peretelui este efectuat prin aplicarea unei solicitări normale a peretelui asupra probei cu un model descrescător utilizând reometrul cu pulbere FT4. Înainte de începerea măsurătorilor, se folosește o lamă pentru a condiționa proba, îndepărtând solicitarea localizată și excesul de aer. Un piston metalic cu aerisire pune apoi presiune de sus pentru a compacta patul de pulbere. În cele din urmă, un piston metalic cu o placă din oțel inoxidabil, cu adâncimea canelurii de 1,2 μm, comprimă proba de pulbere în timp ce este rotită pentru a măsura rezistența la frecare. Sarcina a fost variată de la 1 kPa până la 15 kPa.

50 Un disc de frecare a peretelui a avut o rugozitate Ra 1,2 μm. Un unghi de 30°, sau mai mare este considerat adeziv. Unghiurile semnificativ mai mici de 15° pot duce la o aderență insuficientă în timpul compactării cu role, la proprietăți slabe de compactare în timpul comprimării tabletei și la posibile probleme de dizolvare, dacă sunt legate de o supralubrifere semnificativă.

Debitul masic

55 Debitele masice au fost măsurate cu un tester de debit Erweka GTB. Testerul de debit măsoară cantitatea predefinită de pulbere (g) descărcată dintr-un buncăr pentru o anumită perioadă (s) (Erweka GmbH, Heusenstamm, Germania). S-a folosit un orificiu de 10 mm. Timpul de testare a fost setat la 10 s cu o setare a agitatorului de 2. O valoare de 5 g/s, sau mai mult este de obicei necesară pentru umplerea adecvată a matriței în timpul comprimării tabletei.

Caracterizarea produsului medicamentos**Proprietăți de compactare**

Proprietățile de compactare au fost determinate folosind un Erweka MultiCheck Turbo 3.

Dizolvare

Dizolvarea a fost determinată inițial pentru toate loturile, dar în timpul depozitării pentru stabilitate conform Tabelului 9.

Degradare

Testul și impuritățile organice au fost determinate inițial pentru toate loturile, dar în timpul depozitării pentru stabilitate, degradarea a fost determinată în conformitate cu Tabelul 9.

REZULTATE

Inițial, compactorul cu role a fost configurat cu rolă de tip poanson cu o suprafață zimțată, în timp ce rola de tip matriță are o suprafață netedă. Aderența pe rola netedă a fost insuficientă, prin urmare compactarea rolei nu a funcționat. Rola netedă de tip perforator a fost apoi schimbată cu una cu suprafață zimțată și întregul proiect experimental a fost finalizat cu această configurație. Primele două experimente au fost reluate, dar aici se face referire ca N5 și N8.

Caracterizarea compactării cu role

Procesul de compactare cu role a fost studiat prin determinarea densității învelișului (ED) pentru fiecare lot și apoi calculând densitatea relativă a benzii (RD).

Densitățile în vrac ale pulberii și granulelor (PDB și, respectiv, GBD) au fost determinate pentru a înțelege volumele de umplere la extinderea procesului. Cu toate acestea, a fost calculată și o valoare de creștere a densității (DI) ca măsură a densificării materialului în timpul funcționării unității de compactare cu role. Lotul N1 iese în evidență ca densificare foarte minimă, în timp ce N6 a înregistrat o creștere cu 75% a densității în vrac. N11 este un experiment cu valori aberante clare în comparație cu celelalte două puncte centrale.

În final, a fost determinată cantitatea de elemente fine rămase în urma funcționării unității de compactare cu role. Se crede că diferența de elemente fine între loturi este o măsură relevantă, dar nivelul general al fineții este mai mare de la echipamentele la scară mică utilizate în acest studiu, din cauza garniturilor laterale uzate.

Determinarea fluidității

Fluiditatea amestecurilor finale s-a analizat utilizând trei metodologii diferite (Tabelul 11). Permeabilitatea este o măsură a caracterului coeziv al amestecului final, în care unghiul de frecare a peretelui determină adezivitatea amestecului. În final, debitul masic este o măsură directă a fluidității amestecului.

Tabelul 11. Fluiditatea amestecurilor finale.

Denumire Exp.	Debit masic [g/s]	Unghiul de frecare al peretelui [°]	Permeabilitatea @ 50 kPa $\times 10^9$ [cm ²]
N1	14,8	25,1	90
N2	9,5	ND	14
N3	9,8	ND	115
N4	4,0	30,2	17
N5	10,4	ND	84
N6	4,0	29,7	14
N7	14,6	23,8	78
N8	9,5	ND	10
N9	11,9	ND	39
N10	12,5	28,7	40
N11	5,5	ND	35
ND: Nedeterminat			

Caracterizarea produsului medicamentos

Cele mai relevante caracteristici fizice ale tabletei sunt prezentate în Tabelul 12. CPnorm este o aproximare a presiunii de compactare necesară pentru a produce o tabletă cu o rezistență la tracțiune de 2,0

MPa. Variația masei este abaterea standard relativă a greutateii a 10 comprimate. După cum este evident din datele din Tabelul 12, variația masei pentru toate loturile este de 1,0% sau mai mică.

Tabelul 12. Caracteristici fizice ale tabletelor din toate loturile.

Denumire exp.	CPnorm [MPa]	Mvar [% RSD]
N1	126	0,54
N2	136	1,03
N3	295	0,77
N4	N/A	N/A
N5	172	0,41
N6	202	0,86
N7	121	0,49
N8	188	0,79
N9	163	0,71
N10	161	0,33
N11	150	0,90
Lotul N4 nu a putut fi comprimat în tablete.		

- 5 Datele de dizolvare pentru toate loturile sunt listate în Tabelul 13. Toate loturile ating 85% dizolvare în 15 minute și pentru toate loturile, cu excepția N1, tot Compusul A este eliberat în 10 minute, sau mai puțin.

Tabelul 13. Rezultatele dizolvării Compusului A [% Compus A dizolvat]

Time [min.]	N1	N2	N3	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11
5	69	89	89	106	92	99	90	119	130	134
10	85	94	99	109	96	101	96	129	136	139
15	93	95	101	109	97	102	97	132	136	139
20	97	95	101	109	97	102	97	133	136	139
25	99	95	101	109	97	102	97	134	136	139
30	101	95	101	109	97	102	97	134	136	139
45	103	96	101	109	98	102	98	135	137	139
60	103	96	101	109	98	102	98	135	137	139
75	103	96	102	109	98	102	98	136	137	140
90	104	97	102	110	98	102	98	136	137	140
105	104	97	102	110	98	102	98	136	137	140
120	104	97	102	110	99	102	98	137	138	140
135	104	98	102	110	99	102	99	138	138	140
150	104	98	102	110	99	102	99	138	138	140

- 10 Șase loturi selectate au fost puse în depozit pentru stabilitate și analizate în ceea ce privește dizolvarea. Doar N1 a fost afectat de diferitele condiții de depozitare după 1 lună, vezi Tabelul 14, Tabelul 15 și Tabelul 16.

Tabelul 14. Rezultatele stabilității la dizolvare la 10 min. punct de timp după 1 lună.

Denumire exp.	Inițial	25/60 Deschis	40/75 Închis	40/75 Deschis	50/XX Deschis
N1	85	66	71	75	67
N2	94	96	95	94	97

Tabelul 14. Rezultatele stabilității la dizolvare la 10 min. punct de timp după 1 lună.					
Denumire exp.	Inițial	25/60 Deschis	40/75 Închis	40/75 Deschis	50/XX Deschis
N5	109	108	110	110	108
N6	96	97	96	97	97
N8	96	96	96	96	97
N10	97	93	94	96	98

Tabelul 15. Rezultate pentru stabilitate la dizolvare la 30 min. punct de timp după 1 lună.					
Denumire exp.	Inițial	25/60 Deschis	40/75 Închis	40/75 Deschis	50/XX Deschis
N1	101	94	96	97	92
N2	95	97	96	95	97
N5	109	109	110	110	109
N6	97	98	97	97	98
N8	97	97	97	96	98
N10	97	96	97	96	98

Tabelul 16. Rezultatele stabilității la dizolvare la 150 min. punct de timp după 1 lună.					
Denumire exp.	Inițial	25/60 Deschis	40/75 Închis	40/75 Deschis	50/XX Deschis
N1	104	103	102	103	104
N2	98	98	98	98	99
N5	110	109	110	111	109
N6	99	100	100	100	99
N8	99	99	100	99	99
N10	99	98	99	98	99

- 5 Datele privind impuritățile organice din stabilitatea la stocare pe o lună au fost, de asemenea, colectate în diferite condiții. Nu s-au găsit diferențe semnificative între stocarea la 5/XX și 25/60 și încărcătura generală mai scăzută în medicament a dus la o degradare crescută. Degradarea a fost semnificativă atât în 40/75 cât și în 50/XX.

- 10 Imaginile SEM ale fiecărei etape din procesele de fabricație au fost capturate pentru a înțelege mai bine influența căii de procesare asupra produsului medicamentos final. Figura 5 prezintă etapele procesului de fabricație care au fost capturate folosind imagini SEM. O selecție de imagini SEM din fiecare etapă a procesului de fabricație este prezentată în Figura 6. Pe baza rezultatelor prezentate aici și a imaginilor materialelor din diferitele etape, s-a tras concluzia că etapele de amestec măcinat și amestec de alunecare oferă un avantaj mic pentru calitatea produsului medicamentos, dar excluderea lor din calea de fabricație ar îmbunătăți aspectele de fabricabilitate ale produsului medicamentos atunci când se ia în considerare un
- 15 exemplu de realizare comercial al produsului medicamentos.

Distribuțiile dimensiunilor particulelor (PSDs) pentru amestecul final al tuturor loturilor sunt prezentate în Figura 7. Toate distribuțiile sunt trimodale. Există o cocoasă sub 10 μm , care este probabil legată de API necompactat. Cel mai proeminent pic este puțin peste 100 μm , care este legat de materialul necompactat. Ultimul pic se referă la cantitatea de granule din amestecul final.

- 20 Dizolvarea a fost imediată pentru toate loturile testate, cu excepția N1, care a arătat încă o dizolvare rapidă. Eliberarea medicamentului a fost în mare parte neafectată în timpul depozitării, cu excepția lotului N1, care a arătat o scădere semnificativă a dizolvării după o lună de depozitare. Cu toate acestea, în fiecare condiție, s-a atins o dizolvare de aproximativ 85% în 20 de minute.

Evaluare statistică

- 25 Toate rezultatele au fost evaluate utilizând regresia liniară multiplă într-un efort de a stabili modele pentru fiecare răspuns în legătură cu factorii proiectului experimental. După cum s-a menționat mai sus, lotul N11 este un lot aberant în comparație cu celelalte două puncte centrale N9 și N10. Pentru a construi orice modele relevante, rezultatele N11 au trebuit să fie excluse din toate modelele. N1, care este un colț extrem cu niveluri scăzute ale majorității factorilor, a trebuit să fie exclus din modelele PSD, precum și din

cele legate de acestea, cum ar fi, densitatea granulelor. În cele din urmă, lotul N4 a trebuit să fie exclus din toate modelele de produs medicamentos final, deoarece nu a fost posibil să se producă tablete din acel lot.

În Tabelul 17 sunt rezumate cele mai relevante modele. Coeficientul de corelație R2 este o descriere a modului în care datele se potrivesc modelului. Coeficientul de corelație încrucișată Q2 este o descriere a pulberii predictive a modelului. Coloanele pozitive și negative enumeră factorii semnificativi, sau aproape semnificativi pentru model, în ordinea importanței. De exemplu, pentru densitatea pulberii, DCPD este factorul cel mai influent pentru densitatea crescută a pulberii. Cantitatea de Compus A are o contribuție negativă la model, ceea ce înseamnă că o cantitate crescută de Compus A în formulare va duce la o scădere a densității în vrac a pulberii.

Tabelul 17. Rezumatul statisticii modelului					
Răspuns	R2	Q2	Positiv	Negativ	Excludere
Densitatea pulberii	0,991	0,915	DCPD, SiO2, NaSG	API	N11
Densitatea relativă	0,681	0,418	API, GlyBeh		N1, N11
Densitatea granulelor	0,779	0,598	GlyBeh, SiO2		N1, N11
Creșterea densității	0,987	0,953	API, GlyBeh	DCPD	N1, N11
D[0,5]	0,923	0,311	GlyBeh, SiO2, RP	DCPD	N1, N11
Span	0,958	0,510	GlyBeh, RP	APIP, NaSG, DCPD	N1, N11
Debitul masic	0,891	0,795	SiO2	API	N11
Permeabilitatea	0,905	0,826		API	N11
CPnorm	0,820	0,268	DCPD, GlyBeh	SiO2	N4, N11
Disso 1 m 40/75 Deschis	0,996	0,959	API, NaSG	GlyBeh	N3, N4, N7, N11
Disso 1 m 40/75 Închis	0,996	0,969	API, NaSG	GlyBeh	N3, N4, N7, N11
RRT 0,68 1 m	0,848	0,405	SiO2	API	N4, N6, N9, N11
RRTs 1,38 1 m	0,827	0,718		API	N4, N6, N9, N11
Degradare totală (degr)	0,878	0,535	SiO2	API	N4, N6, N9, N11
Degr @ 25/60	0,860	0,698		API	N4, N6, N9, N11
Degr @ 40/75	0,945	0,591	SiO2	API, NaSG	N4, N6, N9, N11

Creșterea cantităților de dezintegrant a îmbunătățit dizolvarea. Deoarece singurul lot care a arătat un profil de eliberare a medicamentului oarecum mai scăzut a fost un lot la nivelul minim de dezintegrant, o cantitate de dezintegrant peste aceasta ar trebui să fie suficientă. O cantitate crescută de API a fost, de asemenea, benefică pentru dizolvarea generală, în timp ce lubrifianțul crescut a avut un efect dăunător asupra dizolvării. Încărcătura de medicament a scăzut, de asemenea, fluiditatea, dar a avut un efect pozitiv asupra dizolvării.

În ceea ce privește degradarea produsului medicamentos, SiO2 a condus la o creștere a degradării unor picuri, în timp ce, așa cum era de așteptat, o scădere a încărcăturii de medicament a crescut și degradarea totală (vezi Figura 8).

Alegerea nivelurilor de excipient

DCPD a avut o influență negativă minoră asupra unor răspunsuri, dar este necesar pentru a controla sensibilitatea ratei de deformare a formulării, astfel s-a ajuns la concluzia că se menține DCPD la nivelul punctului central de 20%. NaSG a fost benefic pentru eliberarea medicamentului, dar nivelul punctului central a fost suficient pentru a asigura dizolvarea completă în 15 minute. Behenatul de gliceril lubrifianț a afectat negativ proprietățile de compactare și dizolvare, dar a avut o influență pozitivă asupra compactării cu role.

Cel mai influent excipient a fost dioxidul de siliciu. În acest studiu a fost utilizat un dioxid de siliciu hidratat (Syloid 244FP). Pe baza rezultatelor de aici, SiO2 are un impact negativ asupra degradării. Cu toate acestea, SiO2 a îmbunătățit curgerea și proprietățile de compactare ale formulării. La cea mai mică încărcătură de medicament, nu este sugerat să fie inclus în formulare SiO2, dar pe măsură ce încărcătura de medicament crește, la fel crește și nivelul de SiO2.

Exemplul 4 – Sită pentru lubrifiant

S-au investigat diferiți lubrifianți și cantități. Au fost examinați trei lubrifianți și aceștia au fost behenat de gliceril (GlyBeh), stearat de magneziu (MgSt) și acid stearic (StAc). Tabletele au fost produse fie prin compresie directă, fie folosind un proces de granulare uscată. După analizarea impurităților organice ale tabletelor cu doză mică comprimate direct, StAc a fost exclus din studiu, deoarece acea formulare a arătat un profil de degradare puțin mai rău decât celelalte două.

Au fost investigați trei lubrifianți diferiți (GlyBeh, MgSt și StAc) și au fost produse tablete în trei doze diferite (5, 25 și 65 mg). Tabletele cu doză mică au fost păstrate în trei condiții diferite, și anume 40°C/75 RH (închis), 50°C (deschis) și 50°C/75 RH (deschis). Apoi au fost selectați doi lubrifianți (GlyBeh și MgSt) și au fost produse două doze diferite (5 și 45 mg). În cele din urmă, tabletele cu lubrifianțul final, GlyBeh, au fost fabricate în trei doze diferite (4,8, 24 și 43 mg). Formulările finale au avut o încărcătură de medicament de 1,3% până la 11,4%, ceea ce corespunde la 1,2% până la 10,7% când se ia în considerare puritatea. Tabletele au fost investigate pentru stabilitate și au fost păstrate în cinci condiții diferite, și anume - 20°C, 25°C/60 RH, 30°C/75 RH, 40°C/75 RH și 50°C.

Materialele utilizate în acest studiu sunt prezentate în Tabelul 19.

Tabelul 19. Materiale utilizate în Exemplul 4.

Denumire	Abreviere	Furnizor	Grad
Compus A	API	AstraZeneca	C628/1 ^a , C628/2 ^b , C610/2 ^c
Celuloză microcristalină	MCC	FMC BioPolymer	Avicel PH-102
Fosfat dibazic de calciu dihidrat	DCPD	JRS Pharma	Emcompress
Amidon glicolat de sodiu	NaSG	JRS Pharma	Explotab
Dioxid de siliciu	SiO ₂	Grace	Siloid 944 FP
Behenat de glicerină	GlyBeh	Gattefossé	Compritol 888 ATO
Acid Stearic	StAc	Peter Greven	Ligamed SA-1-V
Pre-mix de acoperire ^d	Acoperire	Ashland	Aquarius Prime Brown BAP 312542

^a Prima încercare de lubrifiere; ^b A doua încercare de lubrifiere; ^c A treia încercare de lubrifiere; ^d pre-mixul cuprinde hipromeloză, polietilen glicol, dioxid de titan și oxid de fier roșu, oxid de fier galben și oxid de fier negru

Echipamente și setări

Tabletele au fost fabricate folosind compactarea cu role (RC). Cu toate acestea, în primul test de lubrifiere, formulările au fost comprimate direct, cu excepția formulării de 5 mg 1% IG GlyBeh. Toate celelalte loturi au fost produse folosind RC. Operațiunile unitare farmaceutice utilizate pentru formulările fabricate de RC au fost amestecare, co-măcinare, amestecare, compactare cu role, măcinare, amestecare finală și compactare, pentru tabletele produse prin compresie directă etapele de fabricație au fost amestecare, co-măcinare, amestecare finală și compactare. Tabletele din studiul de susținere a stabilității au fost, de asemenea, filmate. Toate echipamentele și setările sunt listate în Tabelul 20.

Tabelul 20. Echipamente și setări utilizate în studiu Exemplul 4

Proces	Echipament	Setări
Amestecare	Turbula T2C	Dimensiunea recipientului 2l, 30 rpm, 10 + 5 ^a sau 10 ^b min
Co-măcinare	Quadro Comil U5	Sită 813 μm cu deschideri rotunde, 1500 rpm
Comprimare role	Vector TFC-Labo	Lățimea efectivă a rolei 14 mm, role zimțate concav-convexe, viteza rola 3 rpm, viteza rolei de alimentare 21-24 rpm, presiunea rolei 5-6 MPa
Măcinare	Vector TFC-Labo	Viteza morii 143 rpm, dimensiunea sitei 1,29 mm
Amestecare finală	Turbula T2C	Dimensiunea recipientului de 2, 30 rpm, 10 min
Comprimare	Korsch EK0 ^a	Scule rotunde de 10 mm, greutatea țintă a tabletei 400 mg

Tabelul 20. Echipamente și setări utilizate în studiu Exemplul 4		
Proces	Echipament	Setări
	Korsch XL 100 ^b	Scule de tip B, alimentator gravitațional, scule rotunde de 10 mm, 2 sau 5 poansoare, viteză de compactare 20 rpm, came de umplere 4-10 sau 8-14, greutate țință a tabletei 400 mg
Acoperire	Vector LDCS	Viteza tavii 25 rpm, dimensiunea tăvii 0,5 l, debit de aer 60 m ³ /h, temperatura aerului de evacuare 40°C, procentul țință de creștere în greutate 3%
^a Prima încercare de lubrifiere; ^b A doua încercare de lubrifiere		

Amestecarea I

În prima etapă de amestecare, API, MCC, DCPD, NaSG și SiO₂ (când a fost prezent) au fost amestecate într-un recipient de 2 l timp de 10 minute, la 30 rpm.

Co-măcinare

Amestecul de pulbere a fost măcinat pentru a distribui mai bine dioxidul de siliciu în amestec, asigurând o curgere suficientă pentru operațiunile unității ulterioare. S-a folosit o sită de 813 μm pentru a se asigura că particulele primare rămân intacte și a fost utilizată o viteză de 1500 rpm pentru a menține scăzută energia exercitată asupra materialelor. Nu s-a observat nicio modificare fizică a ingredientelor în urma etapei de co-măcinare.

Amestecarea II

La a doua etapă de amestecare s-a adăugat 50% din cantitatea totală de lubrifiant (pentru prima încercare de lubrifiere s-a adăugat 60% din cantitatea totală de lubrifiant). Un pre-amestec a fost preparat prin adăugarea de lubrifiant la o cantitate mică de amestec I printr-o sită de 0,5 mm. Preamestecul a fost amestecat manual și adăugat la Amestecul I, care a fost apoi amestecat timp de 5 min (prima încercare de lubrifiere), sau 10 min (a doua încercare de lubrifiere și stabilitate de susținere) la 30 rpm. O probă (amestec RC) a fost prelevată pentru analiză.

Compactarea cu role și măcinarea

Amestecul a fost apoi compactat cu role conform setărilor din Tabelul 20. S-au colectat probe de benzi în timpul procesului. Benzile și probele au fost cântărite și măcinate.

Amestecarea finală

La amestecarea finală s-au adăugat restul de 50% (40% pentru prima încercare de lubrifiere) din cantitatea totală de lubrifiant. Un pre-amestec a fost preparat prin adăugarea lubrifiantului la o cantitate mică de granule printr-o sită de 0,5 mm. Preamestecul a fost amestecat manual și adăugat la granulele rămase, care au fost apoi amestecate timp de 10 minute la 30 rpm. O probă de amestec final a fost prelevată pentru analiză.

Compactarea

Greutatea tabletei a fost de 400 mg pentru toate loturile. Prima încercare de lubrifiere a fost compactată cu Korsch EK0, celelalte două încercări au fost compactate cu Korsch XL-100. Profilul de compactare a fost investigat prin compactarea tabletelor în a doua încercare de lubrifiere la diferite forțe de compactare (mică, medie și mare). Grosimea și forța de rupere a tabletelor au fost măsurate la fiecare forță de compactare pentru a stabili relația dintre acele IPCs și forța de compactare. Materialul rămas a fost compactat în tablete cu o rezistență la tracțiune de 2 MPa, ceea ce a fost valabil pentru toate materialele de la prima încercare de lubrifiere și, de asemenea, pentru stabilitatea de susținere.

Acoperire filmată

Tabletele din studiul de stabilitate de susținere au fost acoperite cu pre-amestec Ashland utilizând Vector LDCS conform setărilor din Tabelul 20. Pre-amestecul a fost aplicat ca o suspensie solidă 10-15% în apă purificată. Cantitatea adăugată este echivalentă cu aproximativ 4,8 mg/cm² creștere în greutate pe tabletă.

Analize și răspunsuri

Coeficientul funcției de curgere și unghiul de frecare a peretelui

Amestecul de pulbere retras după amestecarea II a fost analizat pentru coeficientul funcției de curgere (ffc) și unghiul de frecare a peretelui folosind testerul Schulze Ring Shear. Setările utilizate sunt prezentate în Tabelul 21, testul a fost efectuat o dată pentru amestecurile din studiul de stabilitate de susținere și de două ori pentru celelalte studii. Coeficientul funcției de curgere a fost clasificat conform Jenike. Depozitarea și fluxul de solide, așa cum se vede în Tabelul 22.

Tabelul 21. Setări pentru testerul de forfecare inelară Schulze		
	Coefficientul funcției de curgere	Unghiul de frecare a peretelui
Celulă	Volumul celulei: 31,37 cm ³	Celula de frecare a peretelui
Fișă de control	4000 Pa PreShear.ctf	4000 Pa PreShear test. perete ctw
Sarcină la pre-forfecare (Pa)	4000	4000
Sarcină la forfecare (Pa)	1000	4000
	1400	3200
	2000	2400
	2600	1200
	1000	800
		400
Probă de frecare a peretelui	0,02 sau 0,85 Ra ^a	
Discuri suport	10	
^a Ra 0,85 utilizat pentru studiul de stabilitate de susținere, Ra 0,2 utilizat pentru celelalte formulări.		
Tabelul 22. Clasificare ffc		
<u>Ffc</u>	<u>Clasificare</u>	
< 1	Nu curge	
1-2	Foarte coeziv	
2-4	Coeziv	
4-10	Curgere ușoară	
> 10	Curgere liberă	

Densitatea pulberii

5 Densitatea reală a Amestecului II din studiul de stabilitate de susținere a fost analizată utilizând AccuPyc 1330 cu următoarele setări: 10 ml celulă de probă, 10 număr de purjări la presiunea de umplere de purjare 19,5 psi, 10 rulări la presiunea de umplere de rulare 19,5 psi, rata de echilibrare 0,02 psi/min, cu excepția faptului că au fost utilizate 20 de purjări și 20 de rulări pentru formulare de 4,8 mg. Au fost executate două rulări.

Densitatea benzii

10 Densitatea învelișului benzilor a fost măsurată utilizând Analizorul de densitate a învelișului GeoPyc 1360. Analiza a fost efectuată în duplicat folosind următoarele setări: diametrul camerei de probă 25,4 mm, numărul de cicluri 5, forța de consolidare 51 N și factor de conversie 0,5153 cm³/mm.

Proprietățile tabletei

15 Tabletele din a doua încercare de lubrifiere și testul de stabilitate de susținere au fost analizate pentru greutate, grosime și forță de rupere folosind un tester de tablete Erweka Multicheck Turbo 3 (n = 10 pentru tablete din a doua încercare de lubrifiere, n = 20 pentru tablete de la stabilitate de susținere). Datele generate au fost utilizate pentru a calcula variația greutății (%RSD) și rezistența la tracțiune a tabletei.

Impurități organice

20 Tabletele de cinci mg din primul studiu de lubrifiere (EB15-329701, EB15-329706 și EB15-329704) au fost investigate pentru produsele de degradare prin analiza de eluare în gradient UPLC a cinci tablete pe probă dizolvate într-un diluant care constă din apă: acetonitril 50/50 (v/v) cu 0,03% TFA adăugat. Concentrațiile probei au fost 0,1-0,5 mg/ml. Coloana cromatografică a avut fie 50 mm, fie 100 mm lungime, a avut un diametru interior de 2,1 mm și a fost umplută cu particule Waters Acquity BEH C18 de 1,7 μm. Cele două componente ale fazei mobile au fost 0,03% TFA în apă și 0,03% TFA în acetonitril. S-a aplicat o combinație de eluare cu gradient liniar și eluție izocratică și timpul total de analiză a fost de 18 minute.

25 Profilurile de impurități ale probei au fost urmate de detectarea UV la 227 nm.

Dizolvare

30 Tabletele cu o doză de 5 și 65 mg din primul test de lubrifiere (EB15-329701, EB15-329706, EB15-329704, EB15-329703 și EB15-329707) au fost analizate pentru dizolvare. Testul de dizolvare a fost efectuat în HCl 0,1 M, la 37°C, folosind aparatul USP 2 la o viteză de rotație de 50 rpm folosind trei tablete. Probele au fost îndepărtate la 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 și 120 minute. La sfârșitul testului,

viteza de rotație a fost crescută la 200 rpm ca puncte de timp infinite și au fost efectuate măsurători suplimentare la 135 și 150 minute. Informații suplimentare despre setările utilizate sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23. Parametri de dizolvare	
Parametru	Setare
Instrument	Stație de lucru cu dizolvare automată, multidoză G3
Volum mediu (ml)	1000
Lungimea căii optice (mm)	10
Cuantificarea lungimii de undă (nm)	226 nm (5 mg), 277 nm (65 mg)
Lungimea de undă de corecție a bazei (nm)	350 nm
Filtru de eșantionare	Filtru seringă de 25 mm compatibil cu automatizări Millipore, filtru APFB 0,1 um (prefiltru din fibră de sticlă)
Volumul de eșantionare (ml)	20 (recirculat înapoi în vas)

Compactarea cu role a formulărilor de 5 mg din prima încercare de lubrifiere (EB 15-329701, EB 15-329706 și EB15-329704) nu a funcționat, deoarece pulberea nu s-a prins de role și nu s-au putut forma benzi robuste. Aceasta indică supra-ungerea formulărilor, pe care o indică și unghiul de frecare a peretelui. Datorită problemelor legate de compactarea cu role, toate formulările de 5 mg au fost comprimate direct și tabletele rezultate au fost analizate pentru degradarea stabilității. Rezultatele impurităților organice au arătat că StAc a fost cea mai proastă alegere în ceea ce privește produsele de degradare, în timp ce GlyBeh a avut cel mai bun profil urmat îndeaproape de MgSt.

După analizarea impurităților organice ale formulărilor cu doză mică, StAc a fost exclus din studiu și formulările cu încărcare mare de medicament (65 mg) au fost produse cu GlyBeh și MgSt. Compactarea cu role a acestor loturi a funcționat destul de bine. Nu au existat dificultăți cu formularea care conține MgSt, dar pentru formularea care conține GlyBeh au existat probleme cu pulberea care acoperă rolele indicând sub lubrifiere (WFA=28°). Procesul RC a trebuit să fie oprit și rolele au trebuit curățate în timpul procesului.

Profilul de dizolvare al tuturor loturilor arată că GlyBeh a avut cel mai rapid profil de dizolvare urmat de MgSt și StAc.

Deoarece primele formulări de 5 mg au fost supra-lubrificate, a fost produsă o nouă formulare de 5 mg fără lubrifiant și agent de alunecare. Nici compactarea cu role a acestei formulări nu a funcționat, rolele au scârțâit indicând sub-lubrifiere. S-a adăugat 1% GlyBeh intragranular și compactarea cu role a mers bine (EB 16-257401). Cu toate acestea, benzile au fost prea subțiri (densitate relativă <0,5) și au trebuit investigate experimente suplimentare privind cantitatea de lubrifiant și diferiți parametri de proces ai compactorului cu role.

În cel de-al doilea studiu de lubrifiere, GlyBeh și MgSt au fost utilizate ca lubrifianți și au fost produse formulări cu o doză de 5 și 45 mg. Compactarea cu role a acestor loturi a decurs bine, cu excepția formulării GlyBeh de 45 mg. Pulberea a format un dop în orificiul rolelor și procesul RC a trebuit să fie oprit și pâlnia și rolele au trebuit să fie curățate. Când viteza șnecului de alimentare a fost redusă de la 24 rpm la 21 rpm și când a fost adăugată doar o mică parte de material, procesul RC a progresat într-un mod satisfăcător. Datele din caracterizarea tabletelor au arătat că tabletele care conțin MgSt au avut o rezistență la tracțiune mai mică în comparație cu tabletele cu GlyBeh. Astfel, GlyBeh a fost ales ca lubrifiant final pe baza experiențelor din timpul procesului de fabricație și a faptului că GlyBeh a avut un profil de dizolvare și o rezistență la tracțiune a tabletelor mai bune în comparație cu MgSt.

Stabilitate de sustinere

Se discută despre dezintegrarea, dizolvarea și impuritățile organice după trei luni de depozitare. Analiza dezintegrării a fost efectuată folosind Erweka ZT32 (n=3, apă MilliQ, 37°C, fără discuri).

Rezultate

Densitatea benzii și densitatea pulberii

Rezultatele densității medii a benzii și a densității pulberii sunt prezentate în Tabelul 24.

Tabelul 24. Densitatea benzii și densitatea pulberii				
<u>Trial</u>	<u>Probă</u>	<u>ID lot</u>	<u>Densitatea pulberii</u> <u>[g/mL]</u>	<u>Densitatea benzii</u> <u>[g/mL]</u>
Prima încercare de lubrifiere	5 mg w/o lubrifiant	NA	NT	1,14
	5 mg 1% GlyBeh	EB16-257401	NT	0,82
	65 mg MgSt	EB15-329707	NT	1,09 ^a
A doua încercare de lubrifiere	5 mg GlyBeh	EB16-024901	NT	0,92
	45 mg GlyBeh	EB16-024903	NT	0,94
	5 mg MgSt	EB16-024902	NT	1,05 ^a
	45 mg MgSt	EB16-024904	NT	1,07 ^a
Stabilitate de susținere	4,8 mg GlyBeh	EB16-029123	1,73	1,02
	24 mg GlyBeh	EB16-029130	1,70	0,96
	43 mg GlyBeh	EB16-029134	1,67	1,14
NT Netestat; ^a o singură determinare				

Coefficientul funcției de curgere și unghiul de frecare a peretelui

Rezultatele coeficientului funcției de curgere și ale unghiului de frecare a peretelui Blend II sunt prezentate în Tabelul 25. Conform sistemului de clasificare de Jenike, toate Blend II sunt clasificate fie ca curgere ușoară (ffc 4-10), fie ca curgere liberă (ffc>10).

5

Tabelul 25. Rezultatul coeficientului funcției de curgere și unghiului de frecare a peretelui				
<u>Încercare</u>	<u>Probă</u>	<u>ID lot</u>	<u>Coefficientul</u> <u>funcției de</u> <u>curgere</u>	<u>Unghiul de</u> <u>frecare al</u> <u>peretelui [°]</u>
Prima încercare de lubrifiere	5 mg w/o lubrifiant	EB15-329701	15,5	13,9 ^a
	5 mg 1% GlyBeh	EB16-257401	NT	20,6 ^a
	5 mg fără lubrifiant	NA	NT	18,6 ^a
	25 mg GlyBeh	EB15-329702	8,36	17,3 ^a
	65 mg GlyBeh	EB15-329703	6,83	27,9 ^a
	5 mg MgSt	EB15-329706	23,6	11,7 ^a
	65 MgSt	EB15-329707	7,25	19,1 ^a
	5 mg StAc	EB15-329704	21,4	14,2 ^a
	65 mg StAc	EB15-329705	7,95	21,5 ^a
A doua încercare de lubrifiere	5 mg GlyBeh	EB16-024901	NT	11,2 ^a
	5 mg MgSt	EB16-024902	NT	10,9 ^a
Stabilitate de susținere	4,8 mg GlyBeh	EB16-029123	16,0	27,7 ^b
	24 mg GlyBeh	EB16-029130	14,1	28,1 ^b
	43 mg GlyBeh	EB16-029134	10,6	31,1 ^b

Tabelul 25. Rezultatul coeficientului funcției de curgere și unghiului de frecare a peretelui				
<u>Încercare</u>	<u>Probă</u>	<u>ID lot</u>	<u>Coeficientul de funcție de curgere</u>	<u>Unghiul de frecare al peretelui [°]</u>
NT Netestat; ^a Ra 0,2; ^b Ra 0,85				

Caracterizarea tabletei

Rezultatele proprietăților tabletei sunt rezumate ca o medie în Tabelul 26. În Figura 9 este prezentat un grafic al presiunii de compactare și rezistenței la tracțiune a tabletelor din a doua încercare de lubrifiere.

- 5 Greutatea medie a tabletelor din a doua încercare de lubrifiere a fost mare. Greutatea medie a tabletei pentru studiul de stabilitate de susținere a fost aproape de valoarea nominală, iar variația greutății tabletelor (%RSD) a fost scăzută pentru tabletele de 24 și 43 mg (0,6-1,1%), dar mare pentru doza mică (3,6%). În ceea ce privește compactarea tabletelor din studiul de stabilitate de susținere, toate loturile au avut o curgere destul de bună, dar au fost sensibile la ajustările separării poansonului și adâncimii de
- 10 umplere.

Tabelul 26. Proprietățile tabletei								
Trial	Proba	ID lot	Forța comprimare [kN]	de Presiunea normală comprimare [MPa]	Rezistența la tracțiune [MPa]	Greutate tabletă [mg]	%RSD greutate tabletă	Înălțime tabletă [mm]
A doua încercare de lubrifiere	5 mg GlyBeh	EB16-024901	8,7	133	1,71	397,2	3,14	4,56
	5 mg GlyBeh	EB16-024901	12,9	127	2,66	417,7	1,43	4,60
	5 mg GlyBeh	EB16-024901	24,9	179	3,66	416,2	1,38	4,45
	5 mg GlyBeh	EB16-024901	30,4	190	4,21	418,2	1,34	4,36
	45 mg GlyBeh	EB16-024903	8,7	106	2,15	415,7	1,23	4,72
	45 mg GlyBeh	EB16-024903	20,7	278	1,95	420,3	1,84	5,01
	45 mg GlyBeh	EB16-024903	38,5	245	4,13	416,5	1,27	4,35
	5 mg MgSt	EB16-024902	9,1	169	1,41	420,0	1,36	4,85
	5 mg MgSt	EB16-024902	12,1	188	1,69	420,7	1,83	4,81
	5 mg MgSt	EB16-024902	12,5	164	2,00	416,3	1,41	4,63
	5 mg MgSt	EB16-024902	14,2	161	2,31	413,5	1,60	4,44
	5 mg MgSt	EB16-024902	14,7	176	2,19	422,3	1,71	4,69
	45 mg MgSt	EB16-024904	17,5	227	2,02	424,7	4,70	4,50
	45 mg MgSt	EB16-024904	29,8	302	2,59	425,4	3,41	4,36
Stabilitatea de susținere	4,8 mg GlyBeh	EB16-029123	10,0	111	2,37	396,2	3,61	4,39
	24 mg GlyBeh	EB16-029130	12,0	128	2,45	398,5	0,63	4,42
	43 mg GlyBeh	EB16-029134	12,0	137	2,29	403,5	1,06	4,42

Impurități organice

Au fost analizate profilele produsului de degradare ale tabletelor de 5 mg cu cei trei lubrifianți diferiți GlyBeh, StAc și MgSt din primul studiu de lubrifiere (EB 15-329701, EB 15-329706 și EB15-329704) depozitate la 40°C/75 (închis), 50°C (deschis) și 50°C/75 (deschis) timp de o lună. Tabletele cu GlyBeh ca lubrifiant au fost, de asemenea, analizate pentru impurități organice după trei luni de depozitare în mediile menționate mai sus.

Impuritățile organice la momentul zero au fost de 0,7% în toate cele trei tipuri de tablete de 5 mg corespunzătoare profilului de impurități din API. Astfel, procesul de fabricare a produselor medicamentoase nu crește produsele de degradare.

Depozitarea timp de 1 lună la 40°C/75% RH (închis) a dus la un total de impurități organice de 0,9% (GlyBeh), 1,0% (StAc) și 1,1% (MgSt). Dacă se scade contribuția din API, a fost o creștere a nivelului de impurități organice de 0,2% (GlyBeh), 0,3% (StAc) și 0,4% (MgSt).

Depozitarea timp de 1 lună la 50°C (deschis) a dus la impurități organice totale de 2,8% (GlyBeh), 6,7% (StAc) și 3,0% (MgSt). Dacă se scade contribuția din API, a fost o creștere a nivelului de impurități organice de 2,1% (GlyBeh), 6,0% (StAc) și 2,3% (MgSt). Creșterea impurităților a constat în principal din picuri apropiate de picul Compusului A. Impuritatea AZ13701214 a crescut cu aproximativ 0,1% în toate cele trei tipuri de tablete, în timp ce cei doi diastereoizomeri care eluează la 7,7 minute au crescut semnificativ în tabletele StAc.

Depozitarea timp de 1 lună la 50°C/75% RH (deschis) a dus la un nivel total de impurități organice de 4,8% (GlyBeh), 5,0% (StAc) și 4,5% (MgSt). Dacă se scade contribuția din substanță, o creștere a nivelului de impurități organice a fost de 4,1% (GlyBeh), 4,3% (StAc) și 3,8% (MgSt). Impuritatea de sinteză AZ13701214 a crescut, precum și picurile apropiate de picul Compusului A și o impuritate cu eluare târzie la 12 min.

Rezultatele impurităților organice după depozitarea în trei condiții diferite timp de o lună au arătat că formularea cu StAc ca lubrifiant a avut un profil de degradare puțin mai rău în comparație cu celelalte două formulări..

Au fost analizate, de asemenea, produsele de degradare a tabletelor de 5 mg cu GlyBeh ca lubrifiant (EB15-329701) după trei luni de depozitare la 40°C/75% (închis), 50°C (deschis) și 50°C/75% RH (închis). După 3 luni de depozitare la 40°C/75% RH (închis), cantitatea totală de impurități a crescut de la 0,7% suprafață la momentul zero până la 1,4% suprafață (0,7% suprafață (timpul zero) - 0,9% suprafață (1 lună)) - 1,4% suprafață (3 luni)). AZ13701214 la RRT 0,79 după 3 luni a crescut de la 0,3 până la 0,5% suprafață. Unul dintre formamidă/diastereoizomerii AZ13785488 la RRT 1,31 a crescut ușor de la 0,2 până la 0,3% suprafață în aceleași condiții.

După 3 luni de depozitare la 50°C (deschis), impuritățile totale au crescut de la 0,7% suprafață la momentul zero până la 4,4% suprafață (0,7% suprafață (timpul zero) - 2,8% suprafață (1m) - 4,4% suprafață (3m)). Au fost în principal impuritățile care eluează după picul principal al Compusului A care au crescut. O impuritate la RRT 1,05 a crescut de la <0,05% suprafață la momentul zero la 1,0% suprafață după 3 luni. Diastereoizomerii formamidei AZ13785488 și AZ13910537 la RRT 1,30 și RRT 1,31 au crescut de la 0,2% suprafață până la 0,7 și, respectiv, 0,8% suprafață.

După 3 luni de depozitare la 50°C/75% RH (deschis), impuritățile totale au crescut de la 0,7% suprafață la momentul zero până la 9,9% suprafață (0,7% suprafață (timpul zero) - 4,8% suprafață (1m) - 9,9% suprafață (3m)). În aceste condiții, s-a observat creșterea impurităților care eluează atât înainte, cât și după picul principal al Compusului A. Impuritatea AZ13701214 la RRT 0,79, de exemplu, a crescut de la 0,3% suprafață la momentul zero până la 2,5% suprafață după 3 luni. Alte impurități care eluează la RRT 0,9 și 1,1 au crescut de la <0,05% suprafață la momentul zero până la aproximativ 1,4% suprafață după 3 luni de depozitare.

Produsul secundar de sinteză AZ13905472 care eluează la RRT 0,76 chiar în fața lui AZ13701214, care are o absorbantă UV scăzută la 227 nm, s-a dovedit a nu fi influențat de diferitele compoziții ale tabletelor și de condițiile de depozitare.

Cantitatea totală de impurități organice a crescut cu 0,5% suprafață după depozitare închisă timp de 3 luni la 40°C/75% RH. Depozitarea deschisă timp de 3 luni la 50°C a crescut cantitatea totală de impurități cu 3,7% suprafață și 9,2% suprafață la 50°C/75% RH.

Dizolvare**Prima încercare de lubrifiere**

Profilul de dizolvare al tabletelor din primul test de lubrifiere este prezentat în Figura 10 și Figura 11. În Figura 10, sunt prezentate rezultatele de la tablete de 5 mg (EB 15-329701, EB15-329706 și EB15-329704) în condiții inițiale și după depozitare la 40°C/75 pentru o lună. În Figura 11, sunt prezentate rezultatele comprimatelor de 65 mg (EB 15-329703 și EB 15-329707) în starea inițială. Dizolvarea este rapidă pentru ambele doze, 80% se dizolvă în 10 minute.

Stabilitate de sustinere - Impurități organice

Rezultatele analizei impurităților organice ale tabletelor depozitate la -20°C, 25°C/60, 40°C/75 și 50°C timp de una și trei luni sunt prezentate în Tabelul 27, Tabelul 28 și Tabelul 29, pentru 4,8, 24 și, respectiv, 43 mg. Toate picurile detectabile au fost în limitele specificațiilor.

5

Tabelul 27. Impurități organice ale 4,8 mg (EB 16-029123) la momentul inițial și după una și trei luni de depozitare

4,8 mg		-20°C	25°C/ 60% RH	40°C/ 75% RH	50°C	-20°C	25°C/ 60% RH	40°C/ 75% RH	50°C
	Inițial	1 lună	1 lună	1 lună	1 lună	3 luni	3 luni	3 luni	3 luni
AZ13701214	< 0,05	NT	< 0,05			< 0,05	< 0,05		< 0,05
AZ14102478	ND	NT	ND	ND	0,08	ND	ND	ND	ND
AZ13785488	0,14	NT	0,15	0,20	0,36	0,13	0,13	0,24	0,14
AZ13910537	0,13	NT	0,14	0,18	0,27	0,13	0,13	0,21	0,32
Total	0,95	NT	0,95	1,11	1,74	0,87	0,85	1,46	2,33

Tabelul 28. Impurități organice ale 24 mg (EB 16-029130) la momentul inițial și după una și trei luni de depozitare

		25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
AZ13701214	< 0,05	NT	0,05	< 0,05	0,13
AZ14102478	ND	NT	ND	ND	0,05
AZ13785488	0,12	NT	0,14	0,14	0,17
AZ13910537	0,11	NT	0,13	0,12	0,15
Total	0,89	NT	0,96	0,81	1,16

Tabelul 29. Impurități organice ale 43 mg (EB 16-029134) la momentul inițial și după una și trei luni de depozitare

		-20 °C	25 °C/60% RH	40 °C/75% RH	50 °C	-20 °C	25 °C/60% RH	40 °C/75% RH	50 °C
	Inițial	1 lună	1 lună	1 lună	1 lună	3 luni	3 luni	3 luni	3 luni
AZ13701214	< 0,05	NT	< 0,05	0,05	0,16	< 0,05	< 0,05	0,13	0,22
AZ14102478	ND	NT	ND	ND	0,07	ND	ND	0,06	0,11
AZ13785488	0,11	NT	0,13	0,14	0,16	0,114	0,12	0,15	0,17
AZ13910537	0,11	NT	0,11	0,13	0,15	0,10	0,11	0,13	0,16
Total	0,82	NT	0,94	0,93	1,22	0,77	0,79	1,08	1,31

Dizolvare

În Tabelul 30, sunt prezentate rezultatele dizolvării în starea inițială și după trei luni de depozitare la -20°C, 25°C/60, 40°C/75 și 50°C pentru toate concentrațiile dozei. Rezultatul este prezentat ca media a 3 măsurători (șase pentru starea inițială) și valoarea raportată este timpul citit la 15 min. Dizolvarea este rapidă pentru toate dozele în toate condițiile și la 15 min aproape 100% se dizolvă pentru toate loturile.

10

Tabelul 30. Dizolvare (%din ceea ce este revendicat pe etichetă) după 3 luni de depozitare.					
Doză [mg]	Inițial	-20°C	25°C/60% RH	40°C/75% RH	50°C
4,8	103	98	98	98	99
24	94 ^a	98	100	98	99
43	96 ^b	99	99	100	100
^a Testul a fost efectuat folosind tablete neacoperite și metoda modificată, 900 ml mediu și cu 50 rpm în loc de 1000 ml mediu și cu 75 rpm.					
^b 2 măsurători					

Dezintegrare

În Tabelul 31, sunt prezentate rezultatele timpilor de dezintegrare a tabletelor acoperite depozitate în cinci condiții diferite timp de trei luni ca maximum din trei tablete. Timpul de dezintegrare a fost rapid pentru toate loturile (în 4 min 10 s), timpul a crescut odată cu creșterea încărcăturii de medicament și cu creșterea temperaturii/umidității.

Tabelul 31. Timp(i) de dezintegrare în stadiul inițial și după 3 luni de depozitare.						
Doză [mg]	Inițial	-20°C	25°C/60 % RH	30°C/75% RH	40°C/75% RH	50°C
4,8	19 ^a	64	70	70	94	115
24	20 ^a	70	62	76	100	144
43	33 ^a	90	95	121	145	247
^a Tablete neacoperite						

Ca agent de acoperire este utilizat un strat de film estetic nefuncțional pe bază de hipromeloză. Pentru a asigura o acoperire bună a stratului, indiferent de dimensiunea tabletei, cantitatea de strat de film este variată în funcție de suprafața tabletei. Aproximativ 4,8 mg/cm² pe produsul medicamentos se aplică un strat de film, care corespunde la 3% pentru un miez de comprimat de 400 mg (10 mm rotund concav normal utilizat aici) și 3,3% pentru un miez de tabletă de 300 mg (10 mm rotund concav normal).

Compoziția celor trei loturi de stabilitate de susținere fabricate este afișată în Tabelul 32.

Tabelul 32. Componente în loturile de stabilitate suport de Compus A			
Component	Cantitate în 4,8 mg formulare [%]	Cantitate în 24 mg formulare [%]	Cantitate în 43 mg formulare [%]
Compus A	1,2 ^a (1.3) ^b	6,0 ^a	10,7 ^a (11.4) ^b
Celuloză microcristalină	72,7	65,8	59,3
Fosfat dibazic de calciu dihidrat	20,0	19,8	19,7
Amidon glicolat de sodiu	4,0	4,0	3,9
Dioxid de siliciu coloidal	0,0	0,15	0,30
Behenat de gliceril	2,2	4,3	6,1
^a Cantitatea de substanță medicamentoasă este ajustată pentru a ține cont de puritatea bazei libere AZD7896			
^b Cantitatea de substanță medicamentoasă fără a lua în considerare puritatea			

Exemplul 5 - Compoziții exemplificative

Pentru o tabletă de 400 mg, o formă de dozare care cuprinde 45 mg de Compus A ar avea o încărcătură de medicament de 11,25% pentru o tabletă de 400 mg) și 5 mg de Compus A (încărcare de medicament 1,25% pentru o tabletă de 400 mg). Deoarece cea mai mică doză posibilă a fost de 5 mg, ar fi necesară o încărcătură de medicament de 1,25% pentru aceeași greutate a miezului de 400 mg. Produsul medicamentos conține Compusul A ca substanță medicamentoasă, celuloză microcristalină și fosfat dibazic de calciu dihidrat ca diluanți, amidon glicolat de sodiu ca dezintegrant, dioxid de siliciu ca agent de alunecare și behenat de gliceril ca lubrifiant. Behenatul de gliceril este adăugat atât intra cât și extragranular. Pentru a furniza un produs medicamentos cu dimensiuni adecvate pentru studiile clinice, dioxidul de siliciu

și behenatul de gliceril sunt variate în funcție de încărcătura de medicament pentru a echilibra proprietățile de coeziune și adeziune ale formulării, menținând în același timp o bună stabilitate a medicamentului. De asemenea, cantitatea de celuloză microcristalină este modificată pentru a obține greutatea țintă a produsului medicamentos precum și pentru a corecta puritatea substanței medicamentoase. Cantitatea fiecărei componente este calculată conform Tabelului 33. Compoziția miezurilor tabletei este prezentată în Tabelul 34.

Tabelul 33. Componente în formularea de Compus A	
Componentă	Cantitate [%]
Compus A	Doză [mg]/greutate miez [mg] × 100
Celuloză microcristalină	100 – suma celorlalte componente [%]
Fosfat dibazic de calciu dihidrat	20,0
Amidon glicolat de sodiu	4,0
Dioxid de siliciu	$0,03 \times \text{Compus A} [\%] - 0,05$ (0,00 dacă Compusul A ≤ 1,67%)
Behenat de gliceril	$0,36 \times \text{Compus A} [\%] + 1,5$
Acoperire	4,8 [mg/cm ²]

Tabelul 34. Compoziția miezurilor tabletelor		
Componentă	Cantitatea în miezul tabletei cu cea mai scăzută încărcare în medicament [%]	Cantitatea în miezul tabletei cu cea mai mare încărcare în medicament [%]
Compus A	1,2 ^a	11,4 ^a
Celuloză microcristalină	72,9 ^a	58,7 ^a
Fosfat dibazic de calciu dihidrat	20,0	20,0
Amidon glicolat de sodiu	4,0	4,0
Dioxid de siliciu	0,0	0,3
Behenat de gliceril	1,9	5,6

^a Ajustat pentru a ține cont de puritate

Exemple de compoziții, de ex., compoziții de 10 mg, 25 mg și 40 mg de Compus A sunt furnizate în Figura 12 și Tabelele 35, 36, 38 și 39 și 36 de mai jos.

Tabelul 35. Formulare exemplificativă de 10 mg		
Componentă	Cantitate pe unitate (mg)	Cantitate pe lot (g)
Miezul tabletei		
Compus A	10,0 ^a	500
Celuloză microcristalină/ Celuloză, microcristalină	210 ^a	10488
Fosfat dibazic de calciu dihidrat/ Fosfat acid de calciu dihidrat	60,0	3000
Amidon glicolat de sodiu, tip A	12,0	600
Dioxid de siliciu	0,15	7,5
Behenat de gliceril/ Dibehecat de glicerol	8,1	405
Greutatea miezului tabletei	300	15000
Acoperirea tabletei		
Hipromeloză	6,25 ^b	313 ^b
Polietilen glicol/ Macrogeluri	1,25 ^b	62,5 ^b
Dioxid de titan	1,45 ^b	72,5 ^b

Tabelul 35. Formulare exemplificativă de 10 mg		
Componentă	Cantitate unitate (mg)	Cantitate pe lot (g)
Miezul tabletei		
Oxid feric roșu/ Oxid de fier roșu	0,30 ^b	15,0 ^b
Oxid feric galben/ Oxid de fier galben	0,55 ^b	27,5 ^b
Oxid feric negru/ Oxid de fier negru	0,20 ^b	10,0 ^b
Apă purificată/ apă purificată	73,3 ^c	3667 ^c
Greutatea tabletei acoperită	310	15500
a Cantitatea de substanță medicamentoasă va fi ajustată pentru a ține cont de puritatea bazei libere a compusului A. Cantitatea de celuloză microcristalină va fi apoi ajustată în mod corespunzător pentru a menține aceeași greutate a tabletei.		
b Poate fi adăugat ca pre-amestec de acoperire brevetat, de ex., Aquarius Prime BAP312542, într-o suspensie solidă 10% până la 15% cu apă purificată.		
c Apa purificată este utilizată ca solvent/fluid purtător în timpul acoperirii cu film și este îndepărtată în timpul procesului. Cantitatea de apă corespunde cu cea a unei suspensii solide de 12%.		

Tabelul 36. Formulare exemplificativă de 10 mg		
Componentă	Cantitate unitate(mg)	Cantitate pe lot(g)
Miezul tabletei		
Compus A	10,0 ^a	500
Celuloză microcristalină/ Celuloză, microcristalină	204 ^a	10200
Fosfat dibazic de calciu dihidrat/ Fosfat acid de calciu dihidrat	60,0	3000
Amidon glicolat de sodiu, tip A	12,0	600
Dioxid de siliciu	0,60	7,5
Behenat de gliceril/ Dibehepat de glicerol	13,5	405
Greutatea miezului tabletei	300	15000

Acoperirea tabletei		
Hipromeloză	6,25 ^b	313 ^b
Polietilen glicol/ Macrogeluri	1,25 ^b	62,5 ^b
Dioxid de titan	1,45 ^b	72,5 ^b
Oxid feric roșu/ Oxid de fier roșu	0,30 ^b	15,0 ^b
Oxid feric galben/ Oxid de fier galben	0,55 ^b	27,5 ^b
Oxid feric negru/ Oxid de fier negru	0,20 ^b	10,0 ^b
Apă purificată/ Apă purificată	73,3 ^c	3667 ^c
Greutatea acoperirii tabletei	310	15500
a Cantitatea de substanță medicamentoasă va fi ajustată pentru a ține cont de puritatea bazei libere a Compusului A. Cantitatea de celuloză microcristalină va fi apoi ajustată în mod corespunzător pentru a menține aceeași greutate a tabletei.		
b Poate fi adăugat ca pre-amestec de acoperire brevetat, de exemplu, Aquarius Prime BAP312542, într-o suspensie solidă 10% până la 15% cu apă purificată.		
c Apa purificată este utilizată ca solvent/fluid purtător în timpul acoperirii filmului și este îndepărtată în timpul procesului. Cantitatea de apă corespunde cu cea a unei suspensii solide de 12%.		

Tabelul 37. Formulare exemplificativă de 25 mg		
Componentă	Cantitate pe unitate (mg)	Cantitate pe lot (g)
Miezul tabletei		
Compus A	25,0 ^a	1250 ^a
Celuloză microcristalină/ Celuloză, microcristalină	189 ^a	9445 ^a
Fosfat dibazic de calciu dihidrat/ Fosfat acid de calciu dihidrat	60,0	3000
Amidon glicolat de sodiu, tip A	12,0	600
Dioxid de siliciu	0,60	30
Behenat de gliceril/ Dibehenat de glicerol	13,5	675
Greutatea miezului tabletei	300	15000
Acoperirea tabletei		
Hipromeloză	6,25 ^b	313 ^b
Polietilen glicol/ Macrogeluri	1,25 ^b	62,5 ^b
Dioxid de titan	1,45 ^b	72,5 ^b
Oxid feric roșu/ Oxid de fier roșu	0,30 ^b	15,0 ^b
Oxid feric galben/ Oxid de fier galben	0,55 ^b	27,5 ^b
Oxid feric negru/ Oxid negru de fier	0,20 ^b	10,0 ^b
Apă purificată/ Apă, purificată	73,3 ^c	3667 ^c
Greutatea tabletei acoperite	310	15500
a Cantitatea de substanță medicamentoasă va fi ajustată pentru a ține cont de puritatea bazei libere a compusului A. Cantitatea de celuloză microcristalină va fi apoi ajustată în consecință pentru a menține aceeași greutate a tabletei.		
b Poate fi adăugat ca pre-amestec de acoperire brevetat, de exemplu, Aquarius Prime BAP312542, într-o suspensie solidă 10% până la 15% cu apă purificată.		
c Apa purificată este utilizată ca solvent/fluid purtător în timpul acoperirii filmului și este îndepărtată în timpul procesului. Cantitatea de apă corespunde cu cea a unei suspensii solide de 12%.		

Tabelul 38. Formulare exemplificativă de 40 mg		
Componentă	Cantitate pe unitate (mg)	Cantitate pe lot (g)
Miezul tabletei		
Compus A	40,0 ^a	1250 ^a
Celuloză microcristalină/ Celuloză, microcristalină	174 ^a	8700 ^a
Fosfat dibazic de calciu dihidrat/ Fosfat acid de calciu dihidrat	60,0	3000
Amidon glicolat de sodiu, tip A	12,0	600
Dioxid de siliciu	0,60	30
Behenat de gliceril/ Dibehenat de glicerol	13,5	675
Greutatea miezului tabletei	300	15000
Acoperirea tabletei		
Hipromeloză	6,25 ^b	313 ^b
Polietilen glicol/ Macrogeluri	1,25 ^b	62,5 ^b
Dioxid de titan	1,45 ^b	72,5 ^b

Tabelul 38. Formulare exemplificativă de 40 mg		
Componentă	Cantitate pe unitate (mg)	Cantitate pe lot (g)
Miezul tabletei		
Oxid feric roșu/ Oxid de fier roșu	0,30 ^b	15,0 ^b
Oxid feric galben/ Oxid de fier galben	0,55 ^b	27,5 ^b
Oxid feric negru/ Oxid de fier negru	0,20 ^b	10,0 ^b
Apă purificată/ Apă, purificată	73,3 ^c	3667 ^c
Greutatea tabletei acoperite	310	15500
a Cantitatea de substanță medicamentoasă va fi ajustată pentru a ține cont de puritatea bazei libere a compusului A. Cantitatea de celuloză microcristalină va fi apoi ajustată în mod corespunzător pentru a menține aceeași greutate a tabletei.		
b Poate fi adăugat ca pre-amestec de acoperire brevetat, de exemplu, Aquarius Prime BAP312542, într-o suspensie solidă 10% până la 15% cu apă purificată.		
Apa purificată este utilizată ca solvent/fluid purtător în timpul acoperirii filmului și este îndepărtată în timpul procesului. Cantitatea de apă corespunde cu cea a unei suspensii solide de 12%.		

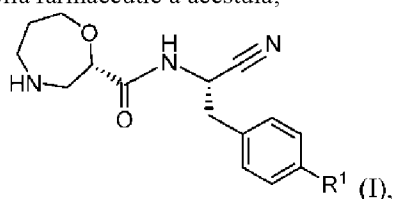
(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- KEVIN DOYLE ET AL: "Discovery of Second Generation Reversible Covalent DPP1 Inhibitors Leading to an Oxazepane Amidoacetonitrile Based Clinical Candidate (AZD7986)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, no. 20, 11 October 2016 (2016-10-11), US, pages 9457 - 9472, XP055600426, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01127
- US-A1- 2015 210 655
- US-A1- 2018 028 541

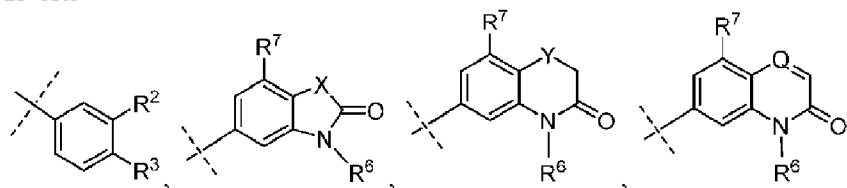
(57) Revendicări:

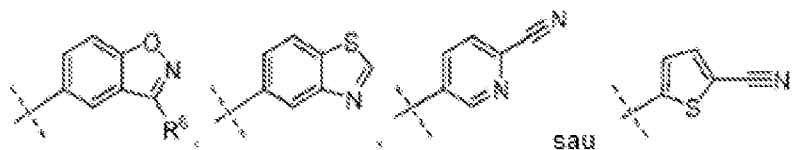
1. Compoziție farmaceutică care cuprinde următoarele componente (a)-(f):

(a) de la 1,0% în greutate până la 30% în greutate dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;



în care,
R¹ este





R² este hidrogen, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃alchil, sau C₁₋₃alchil;
R³ este hidrogen, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃alchil, CONH₂ sau SO₂NR⁴R⁵, în care **R⁴** și **R⁵** împreună cu atomul de azot la care aceștia sunt atașați formează un ciclu azetidin, prirolidin, sau piperidin; sau

R⁶ este C₁₋₃alchil, opțional substituit cu 1, 2 sau 3 F și/sau opțional cu OH, OC₁₋₃alchil, N(C₁₋₃alchil)₂, ciclopropil, sau tetrahidropiran;

R⁷ este hidrogen, F, Cl sau CH₃;

X este O, S sau CF₂;

Y este O sau S;

Q este CH sau N;

(b) de la 55 % în greutate până la 75 % în greutate un diluant farmaceutic;

(c) de la 15 % în greutate până la 25 % în greutate un auxiliar de comprimare;

(d) de la 3,0 % în greutate până la 5,0 % în greutate un dezintegrant farmaceutic;

(e) de la 0,00 % în greutate până la 1,0 % în greutate un agent de alunecare farmaceutic; și

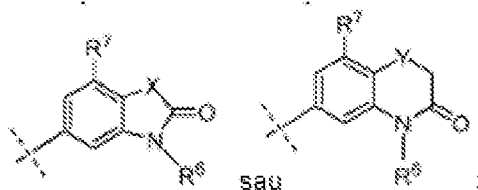
(f) de la 2 % în greutate până la 6 % în greutate un lubrifiant farmaceutic;

în care greutatea componentelor (a)-(f) se adaugă până la 100 % în greutate;

în care lubrifiantul farmaceutic este behenat de glicerină, diluantul farmaceutic este celuloza microcristalină, auxiliarul de comprimare este fosfatul dibazic de calciu dihidrat, dezintegrantul farmaceutic este amidon glicolatul de sodiu și agentul de alunecare farmaceutic este dioxidul de siliciu.

2. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1 în care

R¹ este



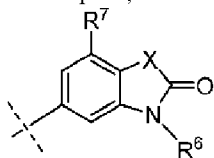
X este O, S sau CF₂;

Y este O sau S;

R⁶ este C₁₋₃alchil, opțional substituit cu 1, 2 sau 3 F și opțional cu OH, OC₁₋₃alchil, N(C₁₋₃alchil)₂, ciclopropil, sau tetrahidropiran; și

R⁷ este hidrogen, F, Cl sau CH₃.

3. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1 sau 2, în care, **R¹** este



4. Compoziție farmaceutică conform revendicării 3, în care **X** este O, S sau CF₂; **R⁶** este C₁₋₃alchil, opțional substituit cu 1, 2 sau 3 F; și **R⁷** este hidrogen, F, Cl sau CH₃.

5. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care compusul cu Formula (I) este (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil]-1,4-oxazepan-2-carboxamidă (Compus A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a Compusului A..

6. Compoziție farmaceutică conform revendicării 5, în care Compusul A este prezent de la 3% în greutate până la 10% în greutate.

7. Compoziție farmaceutică conform revendicării 6, în care behenatul de glicerină este prezent de la 2,5% în greutate până la 4,5% în greutate.

8. Compoziție farmaceutică conform revendicării 6 sau revendicării 7, în care dioxidul de siliciu este prezent de la 0,05% în greutate până la 0,25% în greutate.

9. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 6-8, în care amidon glicolatul de sodiu este prezent de la 3,5 % în greutate până la 4,5 % în greutate.

10. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 6-9, în care fosfatul dibazic de calciu dihidrat este prezent de la 18% în greutate până la 22% în greutate.

11. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 6-10, în care celuloza microcristalină este prezentă de la 55% în greutate până la 70% în greutate.

12. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-11, în care compusul cu Formula (I) este baza liberă a Compusului A.

13. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-12, în care compusul cu Formula (I) este prezent de la (a) de la 5 mg până la 50 mg, (b) de la 10 mg până la 40 mg, (c) 10 mg, (d) 25 mg, sau (e) 40 mg în compoziția farmaceutică.

14. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-13 pentru utilizare în tratarea unei boli obstructive a căilor respiratorii la un pacient care are nevoie de aceasta.

15. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 14, în care boala obstructivă a căilor respiratorii este (a) bronșiectazia, (b) tulburarea pulmonară obstructivă cronică (BPOC), (c) astmul sau (d) fibroza chistică.

16. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 15, în care boala obstructivă a căilor respiratorii este (a) bronșiectazia.

17. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 16, în care bronșiectazia este bronșiectazie fără fibroză chistică.

18. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 15, în care boala obstructivă a căilor respiratorii este (d) fibroza chistică.

19. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-13 pentru utilizare în tratarea unui autoanticorp citoplasmatic antineutrofil (ANCA) asociat vasculitei la un pacient care are nevoie de aceasta.

20. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 19, în care vasculita asociată ANCA este granulomatoza cu poliangită (GPA).

Figura 1

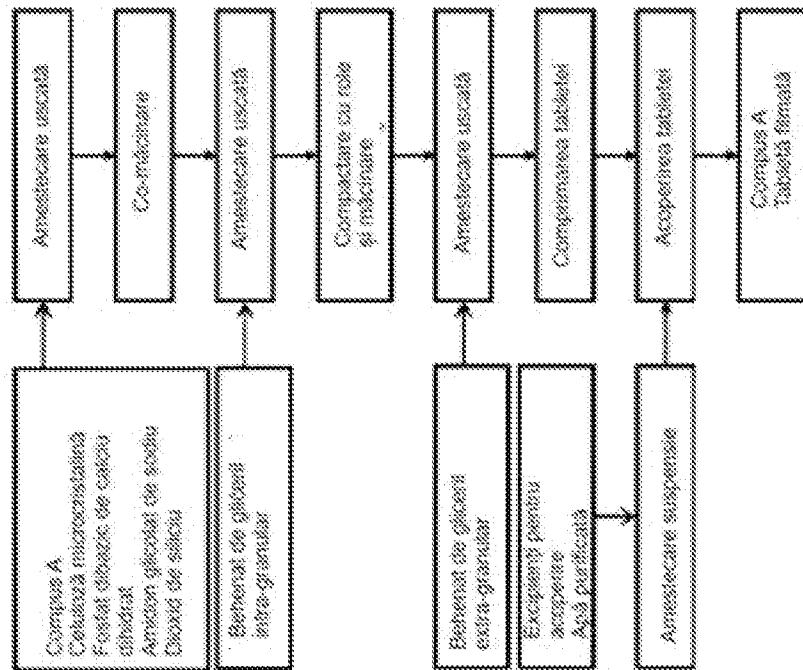


Figure 2

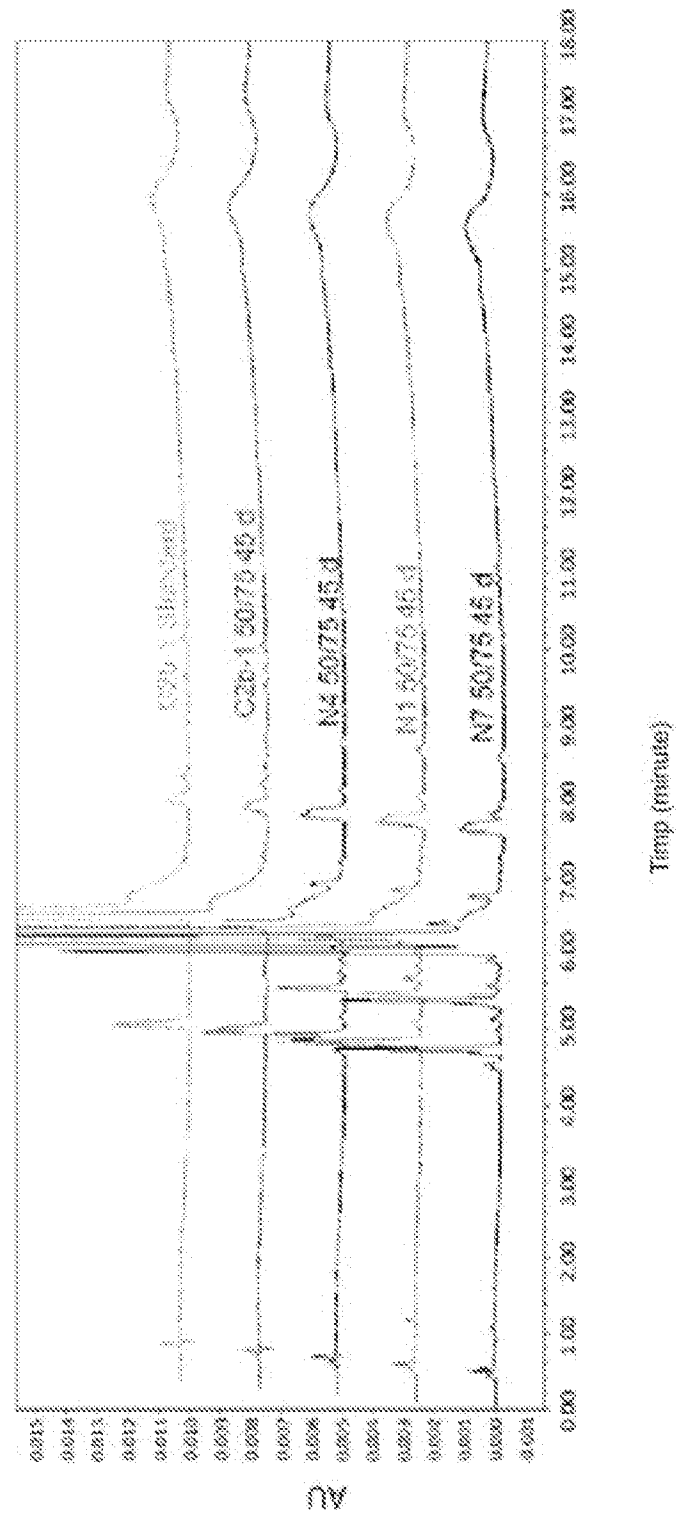


Figure 2

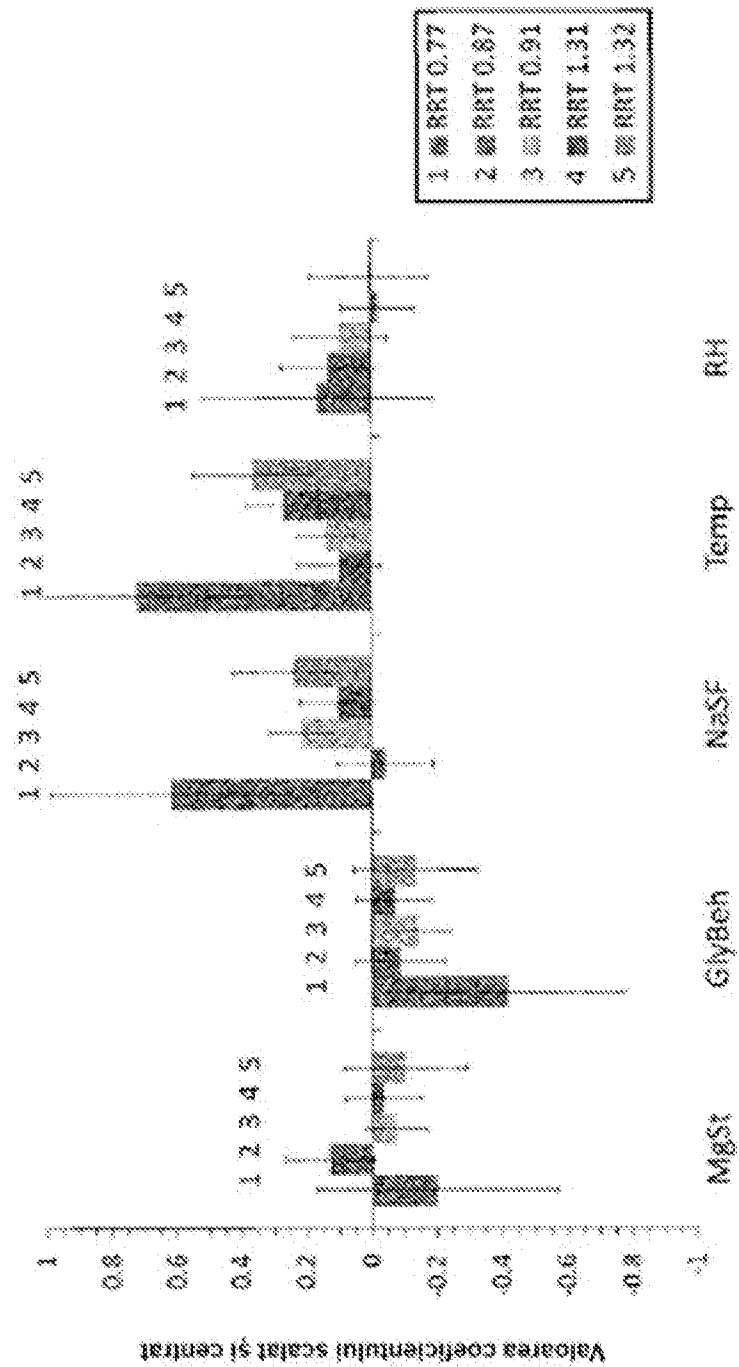


Figura 4

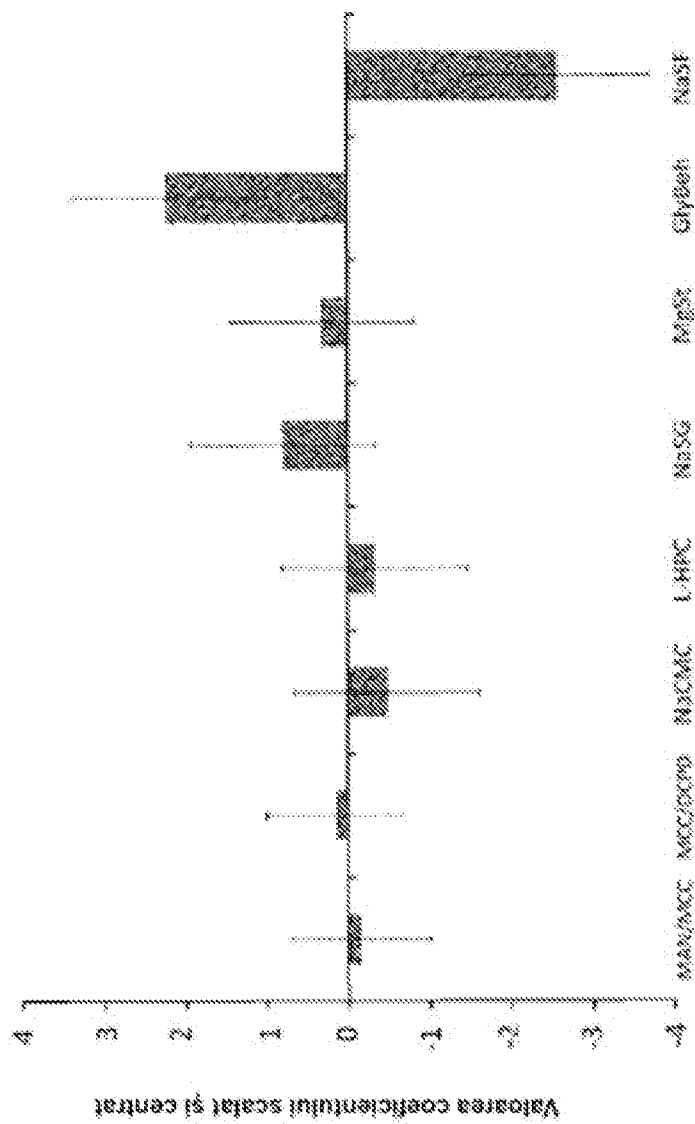


Figura 6

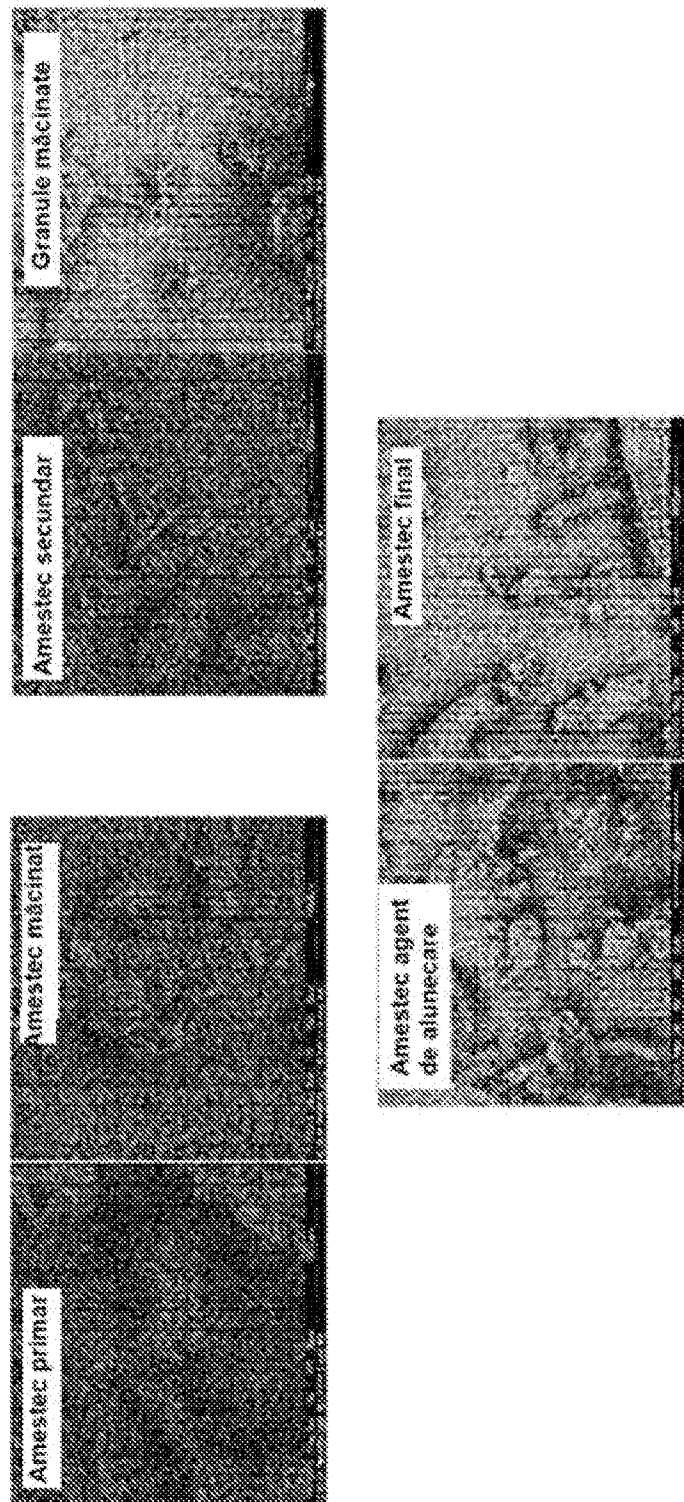


Figura 7

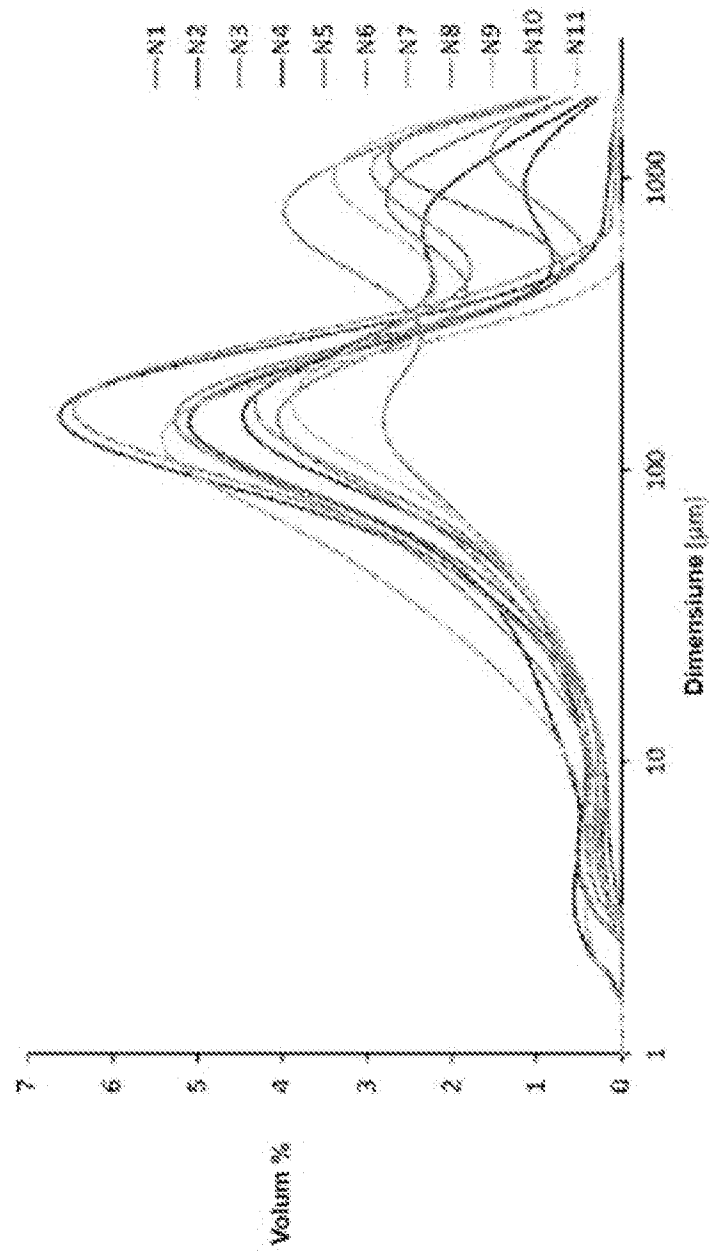


Figura 8

Graficul coeficientului de degradare după 1 lună la 40/75

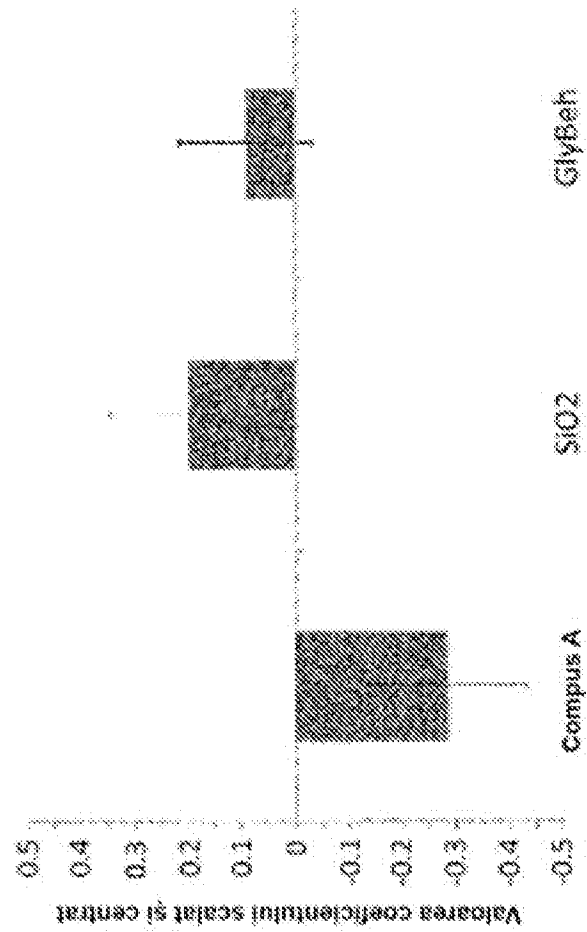


Figura 2

Graficul posibilității de tabletare pentru tablete de la a doua încercare de lubrifiere

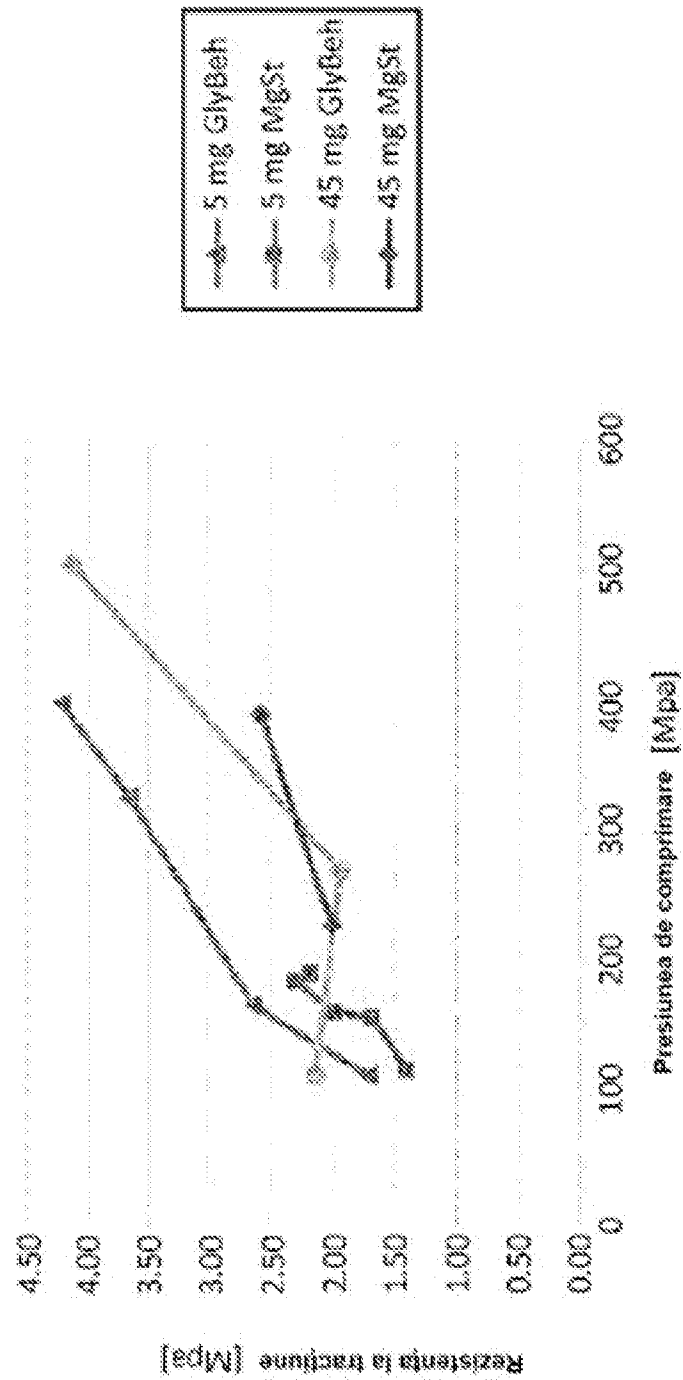
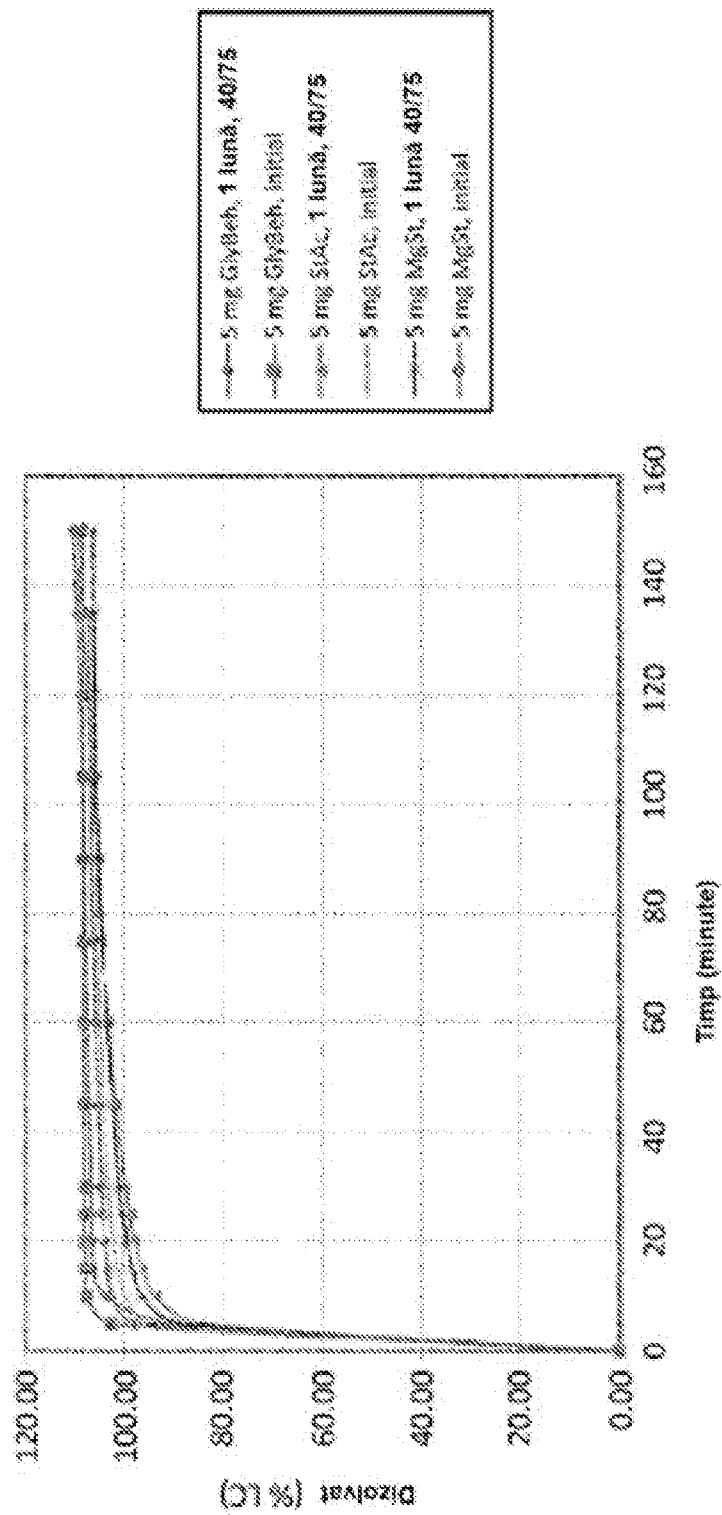


Figura 10



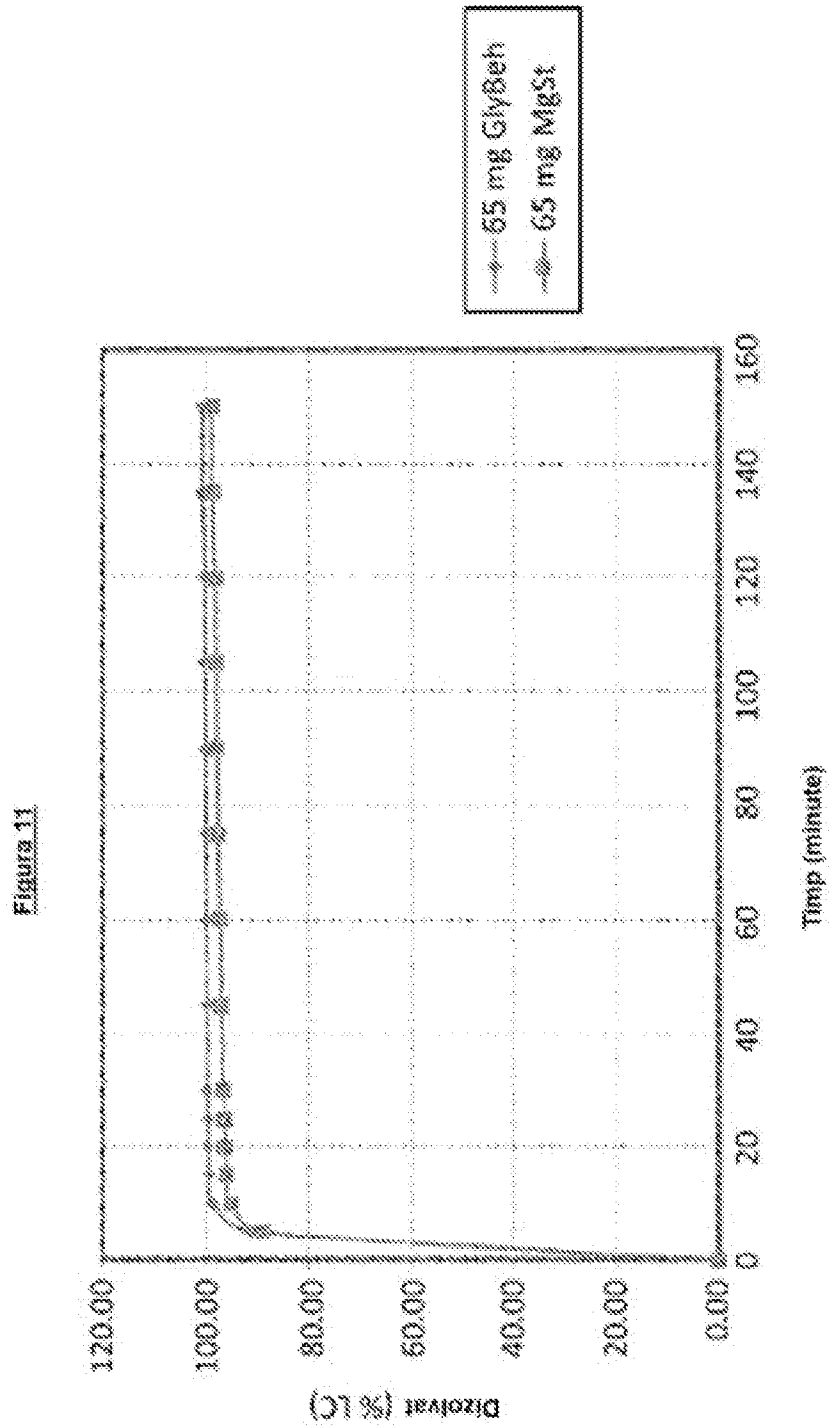


Figura 12

