

Traduzione del testo del brevetto europeo

No. 4 233 850

a nome: ChemoCentryx, Inc.

a: Thousand Oaks, CA 91320 - USA

dal titolo: Formulazioni di capsula.

#### DESCRIZIONE

##### **RIFERIMENTI INCROCIATI A DOMANDE CORRELATE**

Questa è una domanda che rivendica il beneficio prioritario ai sensi del 35 U.S.C. § 119(e) della domanda provvisoria U.S.A. N. 62/773,848 depositata il 30 novembre 2018.

##### **PRECEDENTE DELL' INVENZIONE**

Il sistema del complemento svolge un ruolo centrale nella clearance dei complessi immunitari e nelle risposte immunitarie ad agenti infettivi, antigeni estranei, cellule infettate da virus e cellule tumorali. L'attivazione inappropriata o eccessiva del sistema del complemento può portare a conseguenze dannose e anche potenzialmente pericolose per la vita a causa di una grave infiammazione e della conseguente distruzione dei tessuti. Queste conseguenze si manifestano clinicamente in vari disturbi inclusi shock settico; ischemia miocardica, così come lesione da ri-perfusione/ischemia intestinale; rigetto di

trapianto; insufficienza d'organo; nefrite; infiammazione patologica; e malattie autoimmuni.

Il sistema del complemento è composto da un gruppo di proteine che sono normalmente presenti nel siero in uno stato inattivo. L'attivazione del sistema del complemento comprende principalmente tre vie distinte, ovvero la via classica, l'alternativa e la via della lectina (V. M. Holers, *In Clinical Immunology: Principles and Practice*, ed. R. R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391): 1) La via classica è una cascata calcio/magnesio-dipendente, che è normalmente attivata dalla formazione di complessi antigene-anticorpo. Può anche essere attivato in una maniera anticorpo-indipendente dal legame della proteina C-reattiva, complessata con il ligando, e da molti patogeni inclusi i batteri gram-negativi. 2) La via alternativa è una cascata magnesio-dipendente che viene attivata mediante deposizione e attivazione di C3 su alcune superfici sensibili (*per esempio*, polisaccaridi della parete cellulare di lieviti e batteri e alcuni materiali biopolimerici). 3) La via della lectina comporta il legame iniziale della lectina legante il mannosio e la successiva attivazione di C2 e C4, che sono comuni alla via classica (Matsushita, M. *et al.*, *J. Exp. Med.* 176: 1497-1502 (1992); Suankratay, C. *et*

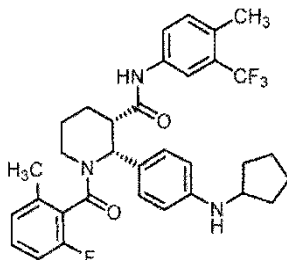
*al., J. Immunol.* 160: 3006-3013 (1998)).

L'attivazione della via del complemento genera frammenti biologicamente attivi di proteine del complemento, *per esempio* anafilatossine C3a, C4a e C5a e complessi di attacco di membrana C5b-9 (MAC), che mediano le risposte infiammatorie influenzando la chemiotassi dei leucociti; attivando macrofagi, neutrofili, piastrine, mastociti e cellule endoteliali; e aumentando la permeabilità vascolare, la citolisi e la lesione tissutale.

Il complemento C5a è uno dei mediatori proinfiammatori più potenti del sistema del complemento. (Il peptide anafilattico C5a è 100 volte più potente, su base molare, nell'elicitare risposte infiammatorie rispetto a C3a.) C5a è la forma attivata di C5 (190 kD, peso molecolare). C5a è presente nel siero umano ad approssimativamente 80 µg/ml (Kohler, P. F. *et al., J. Immunol.* 99: 1211-1216 (1967)). È composto da due catene polipeptidiche,  $\alpha$  e  $\beta$ , con pesi molecolari approssimativi di 115 kD e 75 kD, rispettivamente (Tack, B. F. *et al., Biochemistry* 18: 1490-1497 (1979)). Biosintetizzato come una promolecola a catena singola, C5 viene clivato enzimaticamente in una struttura a due catene durante il processamento e la secrezione. Dopo il clivaggio, le due catene sono

tenute insieme da almeno un legame disolfuro nonché interazioni non covalenti (Ooi, Y. M. *et al.*, *J. Immunol.* 124: 2494-2498(1980)).

Lavori recenti hanno identificato il Composto 1



come utile per trattare le malattie mediate da C5a. Il composto 1 è classificato come un composto appartenente alla classe II del sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS) avente scarsa solubilità nell'ambiente acquoso del tratto gastrointestinale (GI) ma elevata permeabilità attraverso le membrane. Pertanto, il suo riassorbimento è controllato dalla sua solubilità e dal tasso di dissoluzione nel tratto GI. Nonostante la divulgazione di questo composto, non è stata sviluppata una formulazione farmaceutica che fornisca fabbricabilità, stabilità costante, biodisponibilità e farmacocinetica.

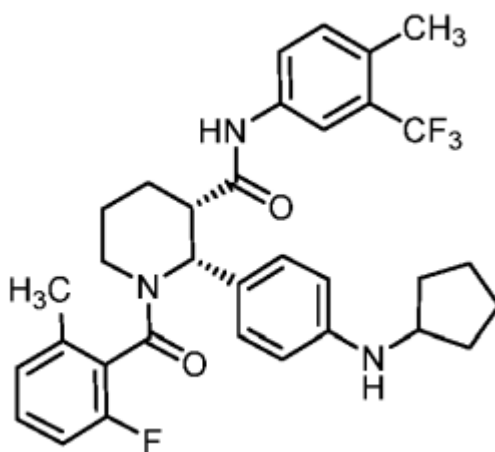
Come tale, esiste la necessità di produrre formulazioni farmaceutiche che soddisfino i requisiti di fabbricabilità, stabilità, biodisponibilità e farmacocinetica necessari per renderle idonee per la

somministrazione orale all'uomo o ad altri animali. La presente descrizione affronta queste esigenze e fornisce anche i relativi vantaggi.

US 2018/0179160 si riferisce ad antagonisti C5AR.

#### BREVE SOMMARIO

In un aspetto, nella presente è fornita una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra

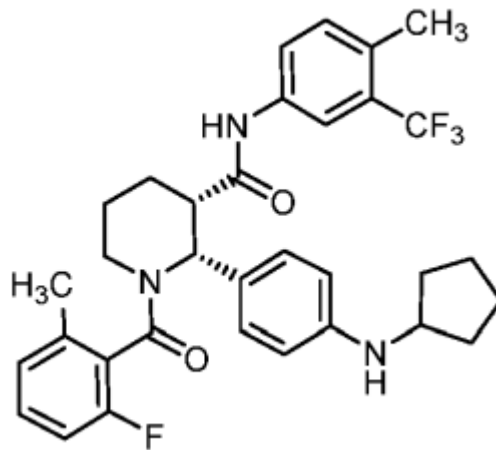


(Composto 1)

e un veicolo comprendente almeno un tensioattivo non ionico selezionato dal gruppo costituito da olio di ricino polioossietilene 40, idrossistearato di macrogol-40-glicerolo, ricinoleato di macrogolglicerolo, idrossistearato di macrogol-15, olio di ricino polioossietilene 60, olio di ricino polioossietilene 60 idrogenato, olio di ricino polioossietilene 100 idrogenato, olio di ricino polioossietilene 200 e olio di ricino polioossietilene 200 idrogenato, e

almeno un solubilizzante idrosolubile selezionato dal gruppo costituito da PEG-1000, PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG-10000, PEG-20000, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338 e poloxamer 407.

Nella presente è divulgato un metodo per preparare una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 una base libera, nella sua forma neutra o sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile



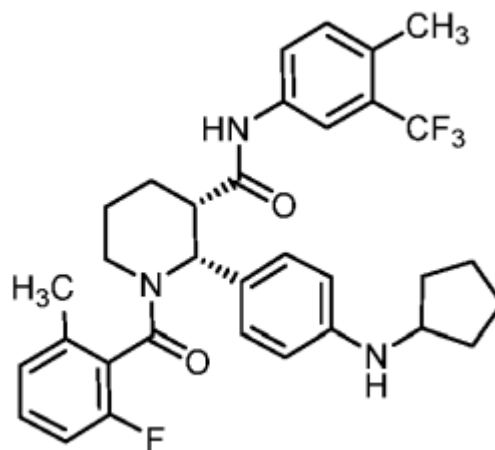
(Composto 1)

e un veicolo comprendente almeno un tensioattivo non ionico ha un valore di equilibrio idrofilo-lipofilo (HLB) di almeno 10, e almeno un solubilizzante solubile in acqua avente un punto di fusione uguale a o al di sopra di 37° C; detto metodo comprendendo

- (a) fondere il veicolo;
- (b) combinare il veicolo fuso ottenuto nella fase (a) con il Composto 1 per formare una soluzione di farmaco;

- (c) incapsulare la soluzione di farmaco; e
- (d) raffreddare la soluzione di farmaco incapsulata per formare una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1.

Nella presente è divulgata inoltre una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra o sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile



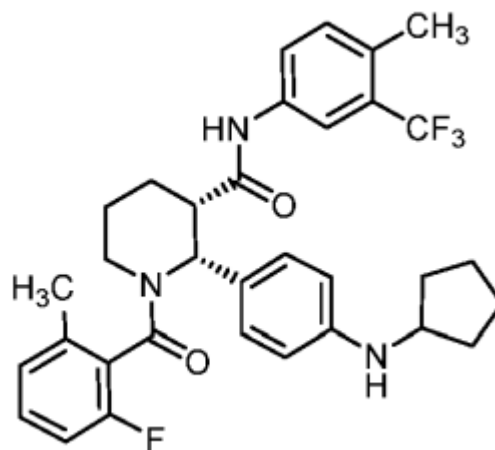
(Composto 1)

e un veicolo comprendente almeno un tensioattivo non ionico con un valore di equilibrio idrofilo-lipofilo (HLB) di almeno 10, e almeno un solubilizzante solubile in acqua avente un punto di fusione uguale a o al di sopra di 37° C, detta capsula di soluzione solida preparata secondo i metodi descritti nella presente.

In un aspetto, nella presente è fornita una capsula di soluzione solida della presente invenzione per l'uso in un metodo per trattare un individuo che soffre o è

suscettibile a una malattia o disturbo che coinvolge l'attivazione patologica dei recettori C5a, il metodo comprendendo somministrare all'individuo una quantità efficace della capsula di soluzione solida.

In un aspetto, nella presente è fornita una singola capsula di dosaggio unitario comprendente da circa 2,6 mg a 25,2 mg del Composto 1 come una base libera, nella sua forma



(Composto 1)

e un veicolo comprendente  
macrogol-40-glicerolo idrossistearato, e  
PEG-4000

in cui il peso totale del veicolo comprende un rapporto  
50:50 circa di macrogol-40 glicerolo idrossistearato  
e PEG-4000.

In un aspetto, nella presente sono forniti kit  
comprendenti una capsula di soluzione solida della  
presente invenzione, o una singola capsula di dosaggio  
unitario della presente invenzione.

Altri scopi, peculiarità e vantaggi della presente invenzione risultano evidenti agli esperti del ramo dalla seguente descrizione dettagliata e dalle seguenti figure.

#### **BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI**

FIG. 1 traccia il profilo di solubilità del Composto 1 come una base libera a vari valori di pH.

FIG. 2 illustra il diagramma di flusso per realizzare una formulazione di capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1.

FIG. 3 è un diagramma di calorimetria a scansione differenziale (DSC) di una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 in una miscela 50:50 di Macrogol-40-Glicerolo idrossistearato:PEG-4000

FIG. 4 è un grafico di DSC di una capsula di soluzione solida che comprende il Composto 1 in una miscela 30:70 di Macrogol-40-Glicerolo idrossistearato:PEG-4000

FIG. 5 è un grafico di DSC di una capsula di soluzione solida che comprende il Composto 1 in una miscela 90:10 di Macrogol-40-Glicerolo idrossistearato:PEG-4000.

FIG. 6 traccia il profilo di dissoluzione di varie mescole di Macrogol-40-Glicerolo idrossistearato:PEG-4000.

FIG. 7 traccia il profilo di dissoluzione dei lotti A, B, C e D di una capsula di soluzione solida che

comprende il Composto 1 in una miscela 50:50 di Macrogol-40-Glicerolo idrossistearato:PEG-4000.

FIG. 8 mostra il profilo PK di una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 in una miscela 50:50 di Macrogol-40-Glicerolo idrossistearato:PEG-4000 somministrato a un cane beagle. Sono stati somministrati 20 mg/cane; T1 è lo studio 1; T2, è lo studio 2; e T3 è lo studio 3.

FIG. 9 mostra il profilo PK di una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 in 100% di Macrogol-40-Glicerolo idrossistearato somministrato a un cane beagle. Sono stati somministrati 20 mg/cane; T1 è lo studio 1; T2, è lo studio 2; e T3 è lo studio 3.

FIG. 10 mostra i profili farmacocinetici per il Composto 1 in seguito a una singola dose orale di 30 mg di Composto 1 con o senza un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie.

FIG. 11 mostra spettri di NMR a stato solido  $^{19}\text{F}$  della sostanza di farmaco (Ref) e del riempimento di capsula (9 kHz) da capsule che comprendono il Composto 1 in una miscela 50:50 di Macrogol-40-Glicerolo idrossistearato:PEG-4000. Il campione di riferimento del composto 1 include molteplici picchi, mentre il riempimento di capsule (etichettato "Capsula di Composto 1") mostra significativamente meno picchi.

## DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL' INVENZIONE

### I. Generale

È stato trovato che il composto 1 possiede una solubilità estremamente scarsa attraverso un ampio intervallo di pH. Inoltre, il Composto 1 mancava di solubilità in un numero di eccipienti testati. Il Composto 1 è stato formulato con successo come un liquido; tuttavia, tali formulazioni includevano etanolo. L'etanolo evapora facilmente sia durante la preparazione della dose che durante la conservazione, introducendo così imprecisioni di dosaggio e, a volte, causando la precipitazione fuori dalla soluzione del Composto 1. Al fine di superare le difficoltà nella formulazione del Composto 1 per usi farmaceutici, la presente divulgazione fornisce una formulazione in capsula di soluzione solida del Composto 1 e metodi per produrre lo stesso.

Le capsule di soluzione solida descritte nella presente forniscono il Composto 1 completamente e molecolarmente disciolto in una matrice, disperso in una matrice, o una loro miscela. Ovvero, il prodotto di farmaco è una soluzione solida di sostanza di farmaco nella matrice di riempimento di capsula amorfa. In alcune forme di realizzazione, la dissoluzione del Composto 1 nella matrice può essere

determinata attraverso l'ispezione visiva della matrice di riempimento di capsula. Pertanto, il Composto 1 completamente e molecolarmente disciolto può includere una matrice di riempimento di capsula di soluzione solida che non ha raggruppamenti osservabili di Composto 1 non disciolto e appare come una soluzione solida uniforme ad occhio nudo.

Vantaggiosamente, le formulazioni di capsula di soluzione solida descritte nella presente evitano o riducono la cristallizzazione della sostanza di farmaco nella matrice disciolta o dispersa molecolarmente e forniscono eccellente stabilità, biodisponibilità e proprietà farmacocinetiche. Una peculiarità chiave delle formulazioni descritte nella presente è il rapporto tra l'almeno un tensioattivo non ionico e l'almeno un solubilizzante solubile in acqua che fornisce una composizione farmaceutica utile.

## **II. Definizioni**

Il termine "trattare" o "trattamento" comprende sia il trattamento modificante la malattia che il trattamento sintomatico, entrambi i quali possono essere profilattici (ovvero, prima dell'insorgenza dei sintomi, al fine di prevenire, ritardare o ridurre la gravità dei sintomi) o terapeutici (ovvero, dopo

l'insorgenza dei sintomi, al fine di ridurre la gravità e/o la durata dei sintomi).

Il termine "sali farmaceuticamente accettabili" è inteso includere sali dei composti attivi che sono preparati con acidi o basi relativamente non tossici, Esempi di sali derivati da basi inorganiche farmaceuticamente accettabili includono alluminio, ammonio, calcio, rame, ferrico, ferroso, litio, magnesio, manganico, manganoso, potassio, sodio, zinco e simili. Sali derivati da basi organiche farmaceuticamente accettabili includono sali di ammine primarie, secondarie e terziarie, incluse ammine sostituite, ammine cicliche, ammine presenti in natura e simili, come arginina, betaina, caffeina, colina, N,N'-dibenziletildiammina, dietilammina, 2-dietilamminoetanolo, 2-dimetilamminoetanolo, etanolammina, etildiammina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucammina, glucosammina, istidina, idrabammina, isopropilammina, lisina, metilglucammina, morfolina, piperazina, piperadina, resine di poliammina, procaina, purine, teobromina, trietilammina, trimetilammina, tripropilammina, trometammina e simili. Esempi di sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili includono quelli derivati da acidi inorganici come acidi cloridrico,

bromidrico, nitrico, carbonico,  
monoidrogenocarbonico, fosforico,  
monoidrogenofosforico, diidrogenofosforico,  
solforico, monoidrogenosolforico, idriodico, o  
fosforoso e simili, nonché i sali derivati da acidi  
organici relativamente non tossici come acetico,  
propionico, isobutirrico, malonico, benzoico,  
succinico, suberico, fumarico, mandelico, ftalico,  
benzensolfonico, p-tolilsolfonico, citrico,  
tartarico, metansolfonico, e simili. Sono anche  
inclusi sali di amminoacidi come arginato e simili, e  
sali di acidi organici come acidi glucuronici o  
galattunorici e simili (si veda, per esempio, Berge,  
S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of  
Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19 o P.Heinrich,  
Stahl, Camille G. Wemouth, Handbook of Pharmaceutical  
Salts, 2002. Wiley-VCH).

La forma neutra del Composto 1 può essere rigenerata  
mettendo a contatto il sale con una base o acido e  
isolando il composto originario nel modo  
convenzionale. La forma originaria del Composto 1  
differisce dalle varie forme di sale in certe proprietà  
fisiche, come solubilità in solventi polari, ma  
altrimenti i sali sono equivalenti alla forma  
originaria del Composto 1 ai fini della presente

divulgazione.

"Capsula di soluzione solida" si riferisce a una formulazione che comprende la sostanza di farmaco disciolta o dispersa in una matrice di eccipienti che è incapsulata. La sostanza di farmaco è completamente e molecolarmente disciolta o dispersa nella matrice di eccipienti, o una loro miscela. Nella presente invenzione, la sostanza di farmaco, vale a dire il Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra, è disciolta o dispersa in una matrice di eccipiente, che è un veicolo comprendente almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente.

"Tensioattivo non ionico" si riferisce a un tensioattivo in cui la porzione idrofila del tensioattivo non trasporta carica. Due classi non limitanti di tensioattivi non ionici utili nella presente divulgazione sono (a) derivati di poliossietilene olio di ricino, e (b) derivati di poliossietilene di acidi grassi contenenti da circa 8 a circa 22 atomi di carbonio. Gli atomi di carbonio dell'acido grasso possono includere uno o più punti di insaturazione o uno o più punti di sostituzione (per esempio acido ricinoleico).

Il termine "equilibrio idrofilo-lipofilo" ("HLB") è una misura relativa del rapporto tra gruppi polari e non polari presenti in un tensioattivo. In alcune forme di realizzazione, il valore di HLB viene calcolato mediante il metodo Griffin usando la formula:

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

dove  $M_h$  è la massa molecolare della porzione idrofila della molecola, e  $M$  è la massa molecolare dell'intera molecola, dando un risultato su una scala da 0 a 20. Un valore di HLB di 0 corrisponde a una molecola completamente lipofila/idrofoba, e un valore di 20 corrisponde a una molecola completamente idrofila/lipofoba. Ulteriori dettagli del metodo di Griffin possono essere trovati in Griffin (Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1949 1: 311-326) e Griffin (Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1954 5: 249-256). In alcune forme di realizzazione, il valore di HLB viene calcolato mediante il metodo di Davies quando viene descritto in Davies J. T., "A Quantitative Kinetic Theory of Emulsion Type, I. Physical Chemistry of the Emulsifying Agent," Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface. *Proceedings the International Congress of Surface Activity* 426-438 (1957). In alcune forme di realizzazione, quando si determinano i valori di HLB delle composizioni in cui

le porzioni idrofile sono costituite solo da ossido di etilene, il valore di HLB viene calcolato usando la formula

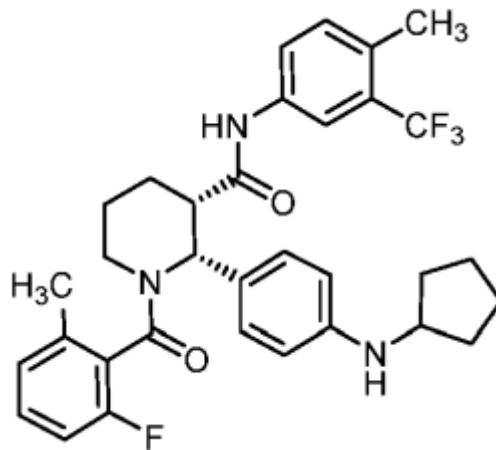
$$\text{HLB} = E/5$$

dove E è la percentuale in peso del contenuto di ossietilene. Ulteriori informazioni per questo calcolo sono descritte in "The HLB system: a time-saving guide to emulsifier selection", Wilmington. ICI Americas, Inc. 1984. Print.

"Solubilizzante solubile in acqua" si riferisce a composizioni che sono facilmente solubili molecolarmente in acqua a pH neutro e temperatura ambiente. Ad esempio, i solubilizzanti solubili in acqua hanno una solubilità in acqua di almeno 15, 20, 35, 30, 35, 40, 45 o 50 g/L a 25°C. In alcune forme di realizzazione, i solubilizzanti solubili in acqua hanno una solubilità in acqua di almeno 40 g/L a 25°C. Tipici solubilizzanti solubili in acqua aventi un punto di fusione uguale a o al di sopra di 37°C sono polietilenglicoli aventi un peso molecolare medio da 1000 a 6000. Altri solubilizzanti solubili in acqua aventi un punto di fusione uguale a o al di sopra di 37° C includono anche polossameri come polossamero 188, polossamero 237, polossamero 338 e polossamero 407.

Il "peso di riempimento totale" si riferisce alla quantità di materiale che è incapsulato all'interno di un guscio di capsula come descritto nella presente. Il "peso di riempimento totale" non include il peso della capsula stessa né altri additivi usati per sigillare la capsula.

Il "Composto 1" è un composto chimico avente un nome IUPAC di (2R,3S)-2-(4-(ciclopentilammino)fenil)-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)-N-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)piperidina-3-carbossamide, e la struttura mostrata di seguito:



(Composto 1)

Come usato nella presente, una condizione è considerata "sensibile alla modulazione del recettore di C5a" se la modulazione dell'attività del recettore di C5a determina la riduzione dell'attività inappropriata di un recettore di C5a.

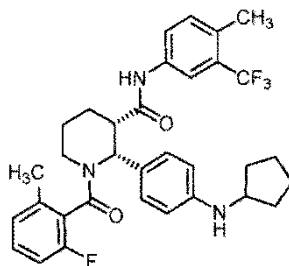
Il termine "individuo" si riferisce a mammiferi, che include primati (specialmente umani), animali da

compagnia domestici (come cani, gatti, cavalli e simili) e bestiame (come bovini, suini, ovini e simili), con dosaggi come descritto nella presente. In alcune forme di realizzazione, il termine "individuo" si riferisce a un umano.

### III. Descrizione Dettagliata di Forme di realizzazione

#### A. Capsula di Soluzione Solida

Nella presente, in alcuni aspetti, sono fornite formulazioni di capsula di soluzione solida comprendenti il Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra o sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile



(Composto 1)

e un veicolo comprendente almeno un tensioattivo non ionico selezionato dal gruppo costituito da olio di ricino polioossietilene 40, idrossistearato di macrogol-40-glicerolo, ricinoleato di macrogolglicerolo, idrossistearato di macrogol-15, olio di ricino polioossietilene 60, olio di ricino polioossietilene 60 idrogenato, olio di ricino polioossietilene 100 idrogenato, olio di ricino polioossietilene 200 e olio di ricino polioossietilene

200 idrogenato, e  
almeno un solubilizzante idrosolubile selezionato dal gruppo costituito da PEG-1000, PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG-10000, PEG-20000, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338 e poloxamer 407.

Senza voler essere vincolati da alcuna teoria particolare, si ritiene che una formulazione di capsula comprendente un tensioattivo non ionico come definito nella presente, che può avere un valore di HLB di almeno 10 e un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente, che può avere un punto di fusione uguale a o al di sopra di 37° C fornisca un cosiddetto sistema auto-emulsionante o auto-solubilizzante. Al momento della somministrazione orale, il guscio della capsula si dissolve nel tratto gastrointestinale seguito dalla dissoluzione dell'agente solubilizzante nel fluido gastrico con formazione simultanea di micelle comprendenti il Composto 1 disciolto molecolarmente. Pertanto, si forma una microemulsione o una nanoemulsione che consente al Composto 1 di rimanere in soluzione nonostante sia circondato da un fluido gastrico avente un valore di pH pari o superiore a 3, a cui il valore di pH del Composto 1 è normalmente insolubile.

In alcune forme di realizzazione, le formulazioni di capsula di soluzione solida comprendenti il Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra, e un veicolo, detto veicolo comprendendo macrogol-40-glicerolo idrossistearato e PEG-4000.

In alcune forme di realizzazione, il veicolo comprende circa dal 97 al 99% in peso del peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida. In alcune forme di realizzazione, il veicolo comprende circa il 98% in peso del peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida.

In alcune forme di realizzazione, la capsula di soluzione solida comprende circa dall'1 al 3% del Composto 1 in peso del peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida. In alcune forme di realizzazione, la capsula di soluzione solida comprende circa dall'1 al 2,8% del Composto 1 in peso del peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida. In alcune forme di realizzazione, la capsula di soluzione solida comprende circa il 2% del Composto 1 in peso del peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida.

In alcune forme di realizzazione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto da 30:70 a 65:35 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella

presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è da 30:70 a 65:35. In alcune forme di realizzazione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto da 35:65 a 65:35 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è da 35:65 a 65:35. In alcune forme di realizzazione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto da 45:55 a 55:45 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è da 45:55 a 55:45. In alcune forme di realizzazione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto di circa 50:50 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di realizzazione preferita, il

rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è 50:50. In alcune forme di realizzazione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto di circa 40:60 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è 40:60. In alcune forme di realizzazione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto di circa 30:70 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è 30:70.

In alcune forme di realizzazione, il peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida è da circa 100 mg a circa 1000 mg. In alcune forme di realizzazione, il peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida è da circa 130 mg a circa 900 mg. In alcune forme di realizzazione, il peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida è da circa 250 mg a circa 750 mg. In

alcune forme di realizzazione, il peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida è di circa 500 mg.

In alcune forme di realizzazione, la capsula di soluzione solida non include etanolo.

In alcune forme di realizzazione, la capsula di soluzione solida è in una capsula di dimensioni #00, #0, #1, #2, #3, #4, o #5. In alcune forme di realizzazione, la capsula di soluzione solida è in una capsula di dimensione #00. In alcune forme di realizzazione, la capsula di soluzione solida è in una capsula di dimensione #0. In alcune forme di realizzazione, la capsula di soluzione solida è in una capsula di dimensione #1.

In alcune forme di realizzazione, la capsula è una capsula rigida. In alcune forme di realizzazione, la capsula è una capsula morbida.

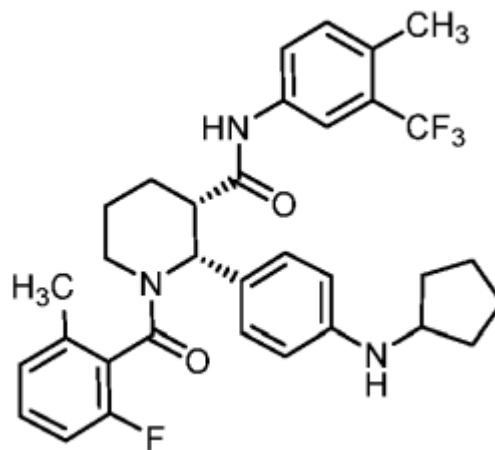
Le capsule della presente divulgazione possono essere sigillate usando tecniche note nell'arte. Per esempio, una fascia di sigillatura in gelatina che comprende un plastificante come il polisorbato 80 può essere usata per sigillare le capsule divulgate nella presente.

*B. Metodo di Realizzazione di una Capsula di Soluzione Solida*

Nella presente sono anche divulgati metodi per

realizzare capsule di soluzione solida comprendenti il Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra o sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile. Le formulazioni di capsula di soluzione solida descritte nella presente sono prodotte riempiendo capsule di guscio duro con soluzione di farmaco riscaldata. Dopo aver riempito la soluzione di farmaco riscaldata nelle capsule, la soluzione si solidifica e forma una matrice amorfa.

Nella presente sono forniti anche metodi per preparare una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra o sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile.



(Composto 1)

e un veicolo comprendente almeno un tensioattivo non ionico con un valore di equilibrio idrofilo-lipofilo (HLB) di almeno 10, e almeno un solubilizzante solubile in acqua avente un

punto di fusione uguale a o al di sopra di 37° C; detto metodo comprendendo

- (a) fondere il veicolo;
- (b) combinare il veicolo fuso ottenuto nella fase (a) con il Composto 1 per formare una soluzione di farmaco;
- (c) incapsulare la soluzione di farmaco in un guscio di capsula; e
- (d) raffreddare la soluzione di farmaco incapsulata per formare una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1.

La fusione del veicolo si ottiene usando tecniche standard nell'arte. La temperatura di fusione dipende dall'identità del veicolo. Le tecniche di fusione tipiche includono forno di riscaldamento diretto e serbatoi di miscelazione rivestiti. Il veicolo nella fase (a) può essere riscaldato fino a circa 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o più gradi C. In alcune forme di realizzazione, il veicolo nella fase (a) viene riscaldato da circa 50° a 85° C. Il veicolo nella fase (a) può essere riscaldato fino a circa 50° C. Il veicolo nella fase (a) può essere riscaldato fino a circa 60° C. Il veicolo nella fase (a) può essere riscaldato fino a circa 70° C. Il veicolo nella fase (a) può essere riscaldato fino a circa 80° C.

La fase (a) può comprendere

(i) riscaldare almeno un tensioattivo non ionico avente un valore di HLB di almeno 10 per formare un tensioattivo fuso;

(ii) riscaldare almeno un solubilizzante solubile in acqua per formare un solubilizzante fuso; e

(iii) combinare il solubilizzante fuso con il tensioattivo fuso per formare un veicolo fuso.

Come descritto sopra, la fusione della fase (a) può essere eseguita usando tecniche di riscaldamento standard nell'arte. Questo si applica anche alle fasi (i) e (ii). Le temperature di riscaldamento delle fasi (i) e (ii) possono essere le stesse. Le temperature di riscaldamento delle fasi (i) e (ii) possono essere differenti.

L'almeno un tensioattivo non ionico avente un valore di HLB di almeno 10 nella fase (i) può essere riscaldato fino a circa 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o più gradi C. L'almeno un tensioattivo non ionico avente un valore di HLB di almeno 10 nella fase (i) può essere riscaldato fino a da circa 50° a 85° C. L'almeno un tensioattivo non ionico avente un valore di HLB di almeno 10 nella fase (i) può essere riscaldato fino a da circa 50° a 70° C. L'almeno un tensioattivo non ionico avente un valore di HLB di almeno 10 nella fase (i) può essere riscaldato fino a

circa 50° C. L'almeno un tensioattivo non ionico avente un valore di HLB di almeno 10 nella fase (i) può essere riscaldato fino a circa 60° C. L'almeno un tensioattivo non ionico avente un valore di HLB di almeno 10 nella fase (i) può essere riscaldato fino a circa 70° C. L'almeno un tensioattivo non ionico avente un valore di HLB di almeno 10 nella fase (i) può essere riscaldato fino a circa 80° C.

L'almeno un solubilizzante solubile in acqua nella fase (ii) può essere riscaldato fino a circa 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o più gradi C. L'almeno un solubilizzante solubile in acqua nella fase (ii) può essere riscaldato fino a da circa 50° a 90° C. L'almeno un solubilizzante solubile in acqua nella fase (ii) può essere riscaldato fino a da circa 80° a 85° C. L'almeno un solubilizzante solubile in acqua nella fase (ii) può essere riscaldato fino a circa 50° C. L'almeno un solubilizzante solubile in acqua nella fase (ii) può essere riscaldato fino a circa 60° C. L'almeno un solubilizzante solubile in acqua nella fase (ii) può essere riscaldato fino a circa 70° C. L'almeno un solubilizzante solubile in acqua nella fase (ii) può essere riscaldato fino a circa 80° C.

L'almeno un tensioattivo non ionico avente un valore

di HLB di almeno 10 nella fase (i) può essere riscaldato fino a da circa 50 a 70° C, e l' almeno un solubilizzante solubile in acqua nella fase (ii) può essere riscaldato fino a da circa 80 a 85° C. L' almeno un tensioattivo non ionico avente un valore di HLB di almeno 10 nella fase (i) può essere riscaldato fino a circa 60° C, e l' almeno un solubilizzante solubile in acqua nella fase (ii) può essere riscaldato fino a circa 80° C.

Dopo aver eseguito le fasi (i) e (ii), il solubilizzante fuso può avere la temperatura regolata a una temperatura all'interno delle tolleranze del guscio della capsula. Per esempio, la tolleranza di temperatura di un guscio di capsula di gelatina è circa 65° C. I gusci di capsula differenti possono tollerare temperature differenti, una persona esperta del ramo identificherebbe prontamente temperature appropriate in base al guscio di capsula che viene usato.

Quando si mette in contatto il solubilizzante fuso e il tensioattivo fuso, uno scuotimento viene generalmente applicato per garantire la miscelazione del tensioattivo fuso e del solubilizzante fuso. Tipicamente, viene impiegata l'agitazione. Il tempo di scuotimento/agitazione varia a seconda dei componenti del tensioattivo fuso e del solubilizzante fuso, della

dimensione della preparazione e delle temperature di riscaldamento usate. L'agitazione può essere eseguita per 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2 o più ore. Lo scuotimento può essere eseguito sotto vuoto durante questa fase per de-aerare la soluzione.

Tornando alla fase (b), quando si mette a contatto il veicolo fuso con il Composto 1 nella fase (b), il farmaco viene disciolto nel veicolo riscaldato. La dissoluzione del Composto 1 può essere ottenuta mediante una serie di tecniche che includono l'attesa di una quantità tempo appropriata o lo scuotimento della soluzione per aumentare la velocità di dissoluzione. Il veicolo riscaldato con il Composto 1 nella fase (b) può essere scosso mediante agitazione. I tempi di agitazione possono essere da una a sei o più ore. Il tempo di agitazione può essere per 1, 2, 3, 4, 5 6 o più ore. Il tempo di agitazione può essere per circa 3,5 ore.

L'incapsulamento della soluzione di farmaco viene eseguito usando tecniche note nell'arte. Una di queste macchine utili per l'incapsulamento è una riempitrice Shionogi F40. Un esperto del ramo sarà a conoscenza di ulteriori macchine equivalenti.

Ci sono un numero di mezzi noti nell'arte per raffreddare una sostanza desiderata. Il raffreddamento

nella fase (d) recitata può includere attività passive come consentire alla soluzione di farmaco incapsulata di equilibrarsi a temperatura ambiente o fasi più attive come posizionare la soluzione di farmaco incapsulata in un'area refrigerata per aumentare il tasso di raffreddamento.

Un esperto del ramo riconoscerà che non è necessario eseguire ciascuna delle fasi di cui sopra nell'ordine indicato per preparare una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1. Per esempio, dopo la dissoluzione del Composto 1 nel veicolo riscaldato (fase (b)), per formare una miscela di farmaco, la miscela di farmaco può essere raffreddata per formare una soluzione solida. Come discusso sopra, il raffreddamento può includere attività passive come consentire alla soluzione di farmaco incapsulata di equilibrarsi a temperatura ambiente o fasi più attive come posizionare la soluzione di farmaco incapsulata in un'area refrigerata per aumentare il tasso di raffreddamento.

In alcune forme di realizzazione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto da 30:70 a 65:35 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di

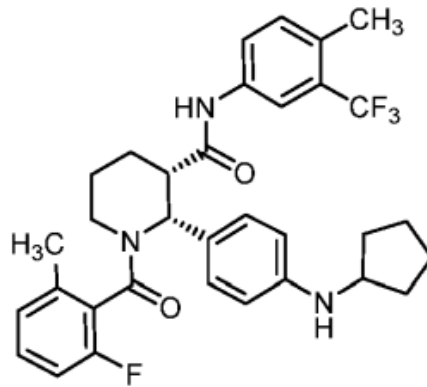
realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è da 30:70 a 65:35. In alcune forme di realizzazione, in cui il peso totale del veicolo comprende un rapporto da 35:65 a 65:35 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è da 35:65 a 65:35. In alcune forme di realizzazione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto da 45:55 a 55:45 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è da 45:55 a 55:45. In alcune forme di realizzazione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto di circa 50:50 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000

(PEG-4000) è 50:50. In alcune forme di realizzazione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto di circa 40:60 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è 40:60. In alcune forme di realizzazione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto di circa 30:70 di almeno un tensioattivo non ionico come definito nella presente e almeno un solubilizzante solubile in acqua come definito nella presente. In una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è 30:70.

Come descritto nei paragrafi precedenti, questi metodi sono usati per preparare una capsula di soluzione solida. Di conseguenza, in alcuni aspetti, nella presente è fornita anche una capsula di soluzione solida della presente invenzione preparata secondo i metodi descritti nella presente.

In alcune forme di realizzazione, nella presente è fornita una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 come una base libera, nella sua forma

neutra



(Composto 1)

e un veicolo comprendente

almeno un tensioattivo non ionico selezionato dal gruppo costituito da olio di ricino poliossietilene 40, idrossistearato di macrogol-40-glicerolo, ricinoleato di macrogol-glicerolo, idrossistearato di macrogol-15, olio di ricino poliossietilene 60, olio di ricino poliossietilene 60 idrogenato, olio di ricino poliossietilene 100 idrogenato, olio di ricino poliossietilene 200 e olio di ricino poliossietilene 200 idrogenato, e

almeno un solubilizzante idrosolubile selezionato dal gruppo costituito da PEG-1000, PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG-10000, PEG-20000, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338 e poloxamer 407; ottenibili mediante un processo comprendente

(a) fondere il veicolo;

(b) combinare il veicolo fuso ottenuto nella fase (a)

con il Composto 1 per formare una soluzione di farmaco;

(c) incapsulare la soluzione di farmaco in un guscio di capsula; e

(d) raffreddare la soluzione di farmaco incapsulata per formare una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1.

*C. Composizioni per l'uso nei Metodi di Trattamento*

I riferimenti nella presente a metodi di trattamento del corpo umano o animale mediante terapia devono essere interpretati come facenti riferimento a capsule di soluzione solida della presente invenzione o di singole capsule di dosaggio unitario della presente invenzione per l'uso in tali metodi.

Nella presente sono anche forniti metodi per trattare individui affetti da condizioni che sono sensibili alla modulazione del recettore C5a.

In alcuni aspetti forniti nella presente sono metodi per trattare un individuo che soffre o è suscettibile di una malattia o disturbo che coinvolge l'attivazione patologica dei recettori C5a, comprendente somministrare all'individuo una quantità efficace di una capsula di soluzione solida della presente invenzione.

In alcune forme di realizzazione, le capsule di soluzione solida della presente invenzione vengono

usate per il trattamento di pazienti che soffrono di condizioni che rispondono alla modulazione del recettore C5a.

*Condizioni che possono essere trattate mediante modulazione di C5a:*

Disturbi autoimmuni -- per esempio, Artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Guillain-Barre, pancreatite, glomerulopatia C3 (C3G), idrosadenite suppurativa (HS), nefrite da lupus, glomerulonefrite da lupus, nefropatia da immunoglobulina A (IgA), psoriasi, morbo di Crohn, vasculite, sindrome dell'intestino irritabile, dermatomiosite, sclerosi multipla, asma bronchiale, pemfigo, pemfigoide, scleroderma, miastenia grave, stati emolitici e trombocitopenici autoimmuni, sindrome di Goodpasture (e glomerulonefrite associata ed emorragia polmonare), immunovasculite, rigetto di innesto di tessuto, rigetto iperacuto di organi trapiantati e simili; e simili.

Disturbi infiammatori e condizioni correlate -- per esempio, Neutropenia, sepsi, shock settico, morbo di Alzheimer, sclerosi multipla, ictus, malattia infiammatoria intestinale (IBD), degenerazione maculare senile (AMD, entrambe le forme umide e secche), infiammazione associata a ustioni gravi,

lesione polmonare e lesione da ischemia-riperfusion, osteoartrite, nonché sindrome da distress respiratorio acuto (degli adulti) (ARDS), disturbo ostruttivo polmonare cronico (COPD), sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), dermatite atopica, psoriasi, orticaria cronica e sindrome da disfunzione d'organo multipla (MODS). Sono incluse anche se quelle patologiche associate a diabete mellito insulino-dipendente (inclusa retinopatia diabetica), nefropatia da lupus, nefrite di Heyman, nefrite membranosa e altre forme di glomerulonefrite, risposte di sensibilità al contatto e infiammazione derivanti dal contatto del sangue con superfici artificiali che possono causare attivazione del complemento, come si verifica, per esempio, durante la circolazione extracorporea del sangue (per esempio, durante l'emodialisi o tramite una macchina cuore-polmone, per esempio, in associazione con chirurgia vascolare come innesto di bypass coronarico o sostituzione della valvola cardiaca), o in associazione con il contatto con altre superfici artificiali di vasi o contenitori (per esempio, dispositivi di assistenza ventricolare, macchine cardiache artificiali, tubi per trasfusione, sacche di stoccaggio del sangue, plasmferesi, piastrinferesi e simili). Sono incluse anche malattie

correlate a lesione da ischemia/riperfusion, come quelle derivanti da trapianti, incluso il trapianto di organi solidi, e sindromi come lesione da riperfusion ischemica, colite ischemica e ischemia cardiaca. Le capsule di soluzione solida comprendenti il Composto 1 descritto nella presente possono anche essere utili nel trattamento della degenerazione maculare senile (Hageman et al, *P.N.A.S.***102**: 7227-7232, 2005).

Disturbi cardiovascolari e cerebrovascolari -- per esempio, infarto del miocardio, trombosi coronarica, occlusione vascolare, riocclusione vascolare post-chirurgica, aterosclerosi, lesione traumatica del sistema nervoso centrale e cardiopatia ischemica. In una forma di realizzazione, una quantità efficace di una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 descritto nella presente può essere somministrata a un paziente a rischio di infarto miocardico o trombosi (ovvero, un paziente che ha uno o più fattori di rischio riconosciuti per infarto miocardico o trombosi, come, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, obesità, fumo, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, anamnesi pregressa o genetica di infarto miocardico o trombosi) al fine di ridurre il rischio di infarto miocardico o trombosi.

Malattie vasculiti - Le malattie vasculiti sono

caratterizzate da infiammazione dei vasi. L'infiltrazione di leucociti porta alla distruzione delle pareti dei vasi, e si ritiene che la via del complemento svolga un ruolo importante nell'iniziare la migrazione dei leucociti, così come il conseguente danno manifestato nel sito di infiammazione (Vasculitis, Seconda edizione, Edito da Ball e Bridges, Oxford University Press, pagg 47-53, 2008). Le capsule di soluzione solida comprendenti il Composto 1 descritto nella presente possono essere usate per trattare vasculite, inclusa vasculite associata ad anticorpo citoplasmatico anti-neutrofilo (o vasculite associata ad ANCA, che include poliangeite microscopica, granulomatosi eosinofila con poliangeite e granulomatosi con poliangeite, che è anche nota come malattia di Wegener), sindrome di Churg-Strauss, porpora di Henoch-Schonlein, poliarterite nodosa, glomerulonefrite rapidamente progressiva (RPGN), crioglobulinemia, arterite a cellule giganti (GCA), malattia di Behcet e arterite di Takayasu (TAK).

Infezione da HIV e AIDS -- le capsule di soluzione solida comprendenti il Composto 1 descritto nella presente possono essere usate per inibire l'infezione da HIV, ritardare la progressione dell'AIDS o ridurre la gravità dei sintomi o l'infezione da HIV e l'AIDS.

Disturbi neurodegenerativi e malattie correlate --

All'interno di ulteriori forme di realizzazione, le capsule di soluzione solida comprendenti il Composto 1 descritto nella presente possono essere usate per trattare il morbo di Alzheimer, la sclerosi multipla e il declino della funzione cognitiva associati alla chirurgia di bypass cardiopolmonare e alle procedure correlate.

Cancri- Le capsule di soluzione solida comprendenti il Composto 1 descritto nella presente sono utili anche per il trattamento di cancro e condizioni precancerose in un soggetto. Cancro specifici che possono essere trattati includono, ma non sono limitati a, sarcomi, carcinomi e tumori misti. Condizioni esemplificative che possono essere trattate secondo la presente invenzione includono fibrosarcomi, liposarcomi, condrosarcomi, sarcomi osteogenici, angiosarcomi, linfangiosarcomi, sinoviomi, mesoteliomi, meningiomi, leucemie, linfomi, leiomiomasarcomi, rabdomiosarcomi, carcinomi a cellule squamose, carcinomi a cellule basali, adenocarcinomi, carcinomi papillari, cistadenocarcinomi, carcinomi broncogenici, melanomi, carcinomi a cellule renali, carcinomi epatocellulari, carcinomi a cellule transizionali, choriocarcinomi, seminomi, carcinomi embrionali, tumori di wilm,

adenomi pleomorfi, papillomi a cellule epatiche, adenomi tubulari renali, cistadenomi, papillomi, adenomi, leiomiomi, rabdomiomi, emangiomi, linfangiomi, osteomi, condromi, lipomi e fibromi.

In alcune forme di realizzazione, le capsule di soluzione solida della presente invenzione possono essere usate per il trattamento di malattie selezionate dal gruppo costituito da sepsi (e disturbi associati), COPD, artrite reumatoide, nefrite da lupus e sclerosi multipla.

In alcune forme di realizzazione, le capsule di soluzione solida della presente invenzione possono essere usate per il trattamento di malattie selezionate dal gruppo costituito da vasculite associata ad anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (ANCA), glomerulopatia C3, idrosadenite suppurativa e nefrite da lupus.

I metodi di trattamento forniti nella presente includono, in generale, la somministrazione a un paziente di una quantità efficace di una o più capsule di soluzione solida della presente invenzione. Pazienti adatti includono quei pazienti affetti da o suscettibili di (ovvero, trattamento profilattico) un disturbo o una malattia identificati nella presente. I pazienti tipici per il trattamento come descritto

nella presente includono mammiferi, in particolare primati, in particolare esseri umani. Altri pazienti adatti includono animali da compagnia domestici come un cane, un gatto, un cavallo, e simili, o un animale da allevamento come bovini, maiali, ovini e simili.

In generale, i metodi di trattamento forniti nella presente comprendono la somministrazione a un paziente di una quantità efficace di una o più capsule di soluzione solida della presente invenzione. In una forma di realizzazione preferita, le capsule di soluzione solida della presente invenzione vengono somministrate a un paziente (*per esempio*, un umano) per via orale. La quantità efficace può essere una quantità sufficiente a modulare l'attività del recettore di C5a e/o una quantità sufficiente a ridurre o alleviare i sintomi presentati dal paziente. Preferibilmente, la quantità somministrata è sufficiente a produrre una concentrazione plasmatica del composto (o del suo metabolita attivo, se il composto è un profarmaco) sufficientemente elevata da inibire in modo rilevabile la chemiotassi dei globuli bianchi (*per esempio* neutrofili) in vitro. I regimi di trattamento possono variare a seconda del composto usato e della particolare condizione da trattare; per il trattamento della maggior parte dei disturbi, è

preferita una frequenza di somministrazione di 4 volte al giorno o meno. In alcune forme di realizzazione, viene usato un regime di dosaggio di 2 volte al giorno. In alcune forme di realizzazione, viene usata una somministrazione una volta al giorno. Al paziente possono essere somministrate capsule di soluzione solida della presente invenzione a stomaco pieno o a digiuno. In alcune forme di realizzazione, il paziente prende le capsule di soluzione solida della presente invenzione con il cibo. In alcune forme di realizzazione, il paziente prende le capsule di soluzione solida della presente invenzione senza cibo. Si comprende, tuttavia, che il livello di dose e il regime di trattamento specifico per qualsiasi particolare paziente dipendono da una varietà di fattori inclusa l'età, il peso corporeo, la salute generale, il sesso, la dieta, il tempo di somministrazione, la via di somministrazione, il tasso di escrezione, la combinazione di farmaci (ovvero, altri farmaci che vengono somministrati al paziente) e la gravità della particolare malattia sottoposta a terapia, nonché il giudizio del medico che prescrive. In generale, si preferisce l'uso della dose minima sufficiente a fornire una terapia efficace. I pazienti possono generalmente essere monitorati per l'efficacia

terapeutica usando criteri medici o veterinari adatti alla condizione da trattare o prevenire.

Livelli di dosaggio dell'ordine da circa 0,1 mg a circa 140 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno sono utili nel trattamento o nella prevenzione di condizioni che coinvolgono l'attività patogena di C5a (da circa 0,5 mg a circa 7 g per paziente umano al giorno). Le forme di dosaggio unitario conterranno generalmente da circa 1 mg a circa 500 mg di Composto 1. In alcune forme di realizzazione, la forma di dosaggio unitario comprende 10 mg di Composto 1. Si preferisce somministrare una quantità sufficiente di Composto 1 per ottenere una concentrazione sierica di 5 ng (nanogrammi)/mL-10 µg (microgrammi)/mL di siero, più preferibilmente si deve somministrare Composto 1 sufficiente per ottenere una concentrazione sierica di 20 ng-1 µg/ml di siero, in modo massimamente preferito si deve somministrare Composto 1 sufficiente per ottenere una concentrazione sierica di 50 ng/ml-200 ng/ml di siero.

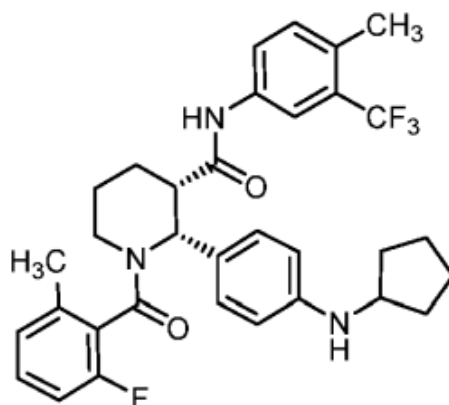
#### *D. Forme di Dosaggio Farmaceutiche*

La presente divulgazione include forme di dosaggio farmaceutiche del Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra. Le forme di dosaggio descritte nella presente sono capsule di soluzione solida per la

somministrazione orale a un soggetto.

Come descritto sopra, le capsule di soluzione solida possono comprendere circa dall'1 al 2,8% del composto 1 in peso del peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione. In alcune forme di realizzazione, il peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida è da circa 130 mg a circa 900 mg. Pertanto, in alcune forme di realizzazione, singole capsule di dosaggio unitario possono includere da 1,3 mg a 25,2 mg di Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra.

In alcuni aspetti, la presente divulgazione fornisce una singola capsula di dosaggio unitario comprendente da circa 2,6 mg a 25,2 mg di Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra



(Composto 1)

e un veicolo comprendente

macrogol-40-glicerolo idrossistearato, e

PEG-4000

in cui il peso totale del veicolo comprende un rapporto

50:50 circa di macrogol-40 glicerolo idrossistearato e PEG-4000.

In alcune forme di realizzazione, le capsule di soluzione solida comprendono circa il 2% del composto 1 in peso del peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione. In alcune forme di realizzazione, il peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida è da circa 130 mg a circa 900 mg. In tali forme di realizzazione, singole capsule di dosaggio unitario possono includere da 2,6 mg a 18 mg di Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra. In alcune forme di realizzazione, singole capsule di dosaggio unitario possono includere 10 mg di Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra.

Il peso di riempimento totale della singola capsula di dosaggio unitario è da circa 100 mg a circa 1000 mg. In alcune forme di realizzazione, il peso di riempimento totale della singola capsula di dosaggio unitario è da circa 130 mg a circa 900 mg. In alcune forme di realizzazione, il peso di riempimento totale della singola capsula di dosaggio unitario è da circa 250 mg a circa 750 mg. In alcune forme di realizzazione, il peso di riempimento totale della singola capsula di dosaggio unitario è di circa 500

mg.

In alcune forme di realizzazione, la singola capsula di dosaggio unitario è di dimensioni #00, # 1, #2, #3, #4, o #5. In alcune forme di realizzazione, la singola capsula di dosaggio unitario è di dimensione #0. In alcune forme di realizzazione, la singola capsula di dosaggio unitario è di dimensione #00. In alcune forme di realizzazione, la singola capsula di dosaggio unitario è di dimensione #1. In alcune forme di realizzazione, la singola capsula unitaria è di dimensione #2. In alcune forme di realizzazione, la singola capsula di dosaggio unitario è di dimensione #3. In alcune forme di realizzazione, la singola capsula di dosaggio unitario è di dimensione #4. In alcune forme di realizzazione, la singola capsula di dosaggio unitario è di dimensione #5.

In alcune forme di realizzazione, la forma di dosaggio della capsula è una capsula rigida. In alcune forme di realizzazione, la forma di dosaggio della capsula è una capsula morbida.

Nella singola capsula di dosaggio unitario della presente invenzione, il peso totale del veicolo comprende un rapporto di circa 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato e PEG-4000. In una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra macrogol-40-

idrossistearato di glicerolo e polietilenglicole 4000 (PEG-4000) è 50:50.

*E. Kit*

La divulgazione comprende inoltre kit comprendenti una capsula di soluzione solida della presente invenzione, o una singola capsula di dosaggio unitario della presente invenzione.

In alcuni aspetti, nella presente sono forniti kit che comprendono una capsula di soluzione solida della presente invenzione. In alcune forme di realizzazione, nella presente sono fornite una o più capsule di dosaggio unitario della presente invenzione.

Alcuni dei kit descritti nella presente includono una etichetta che descrive un metodo di somministrazione di una capsula di soluzione solida della presente invenzione. Alcuni dei kit descritti nella presente includono una etichetta che descrive un metodo di trattamento di una malattia o disturbo che coinvolge l'attivazione patologica dei recettori C5a. In alcune forme di realizzazione, i kit descritti nella presente includono una etichetta che descrive un metodo di trattamento della vasculite associata ad ANCA.

La capsula di soluzione solida della presente invenzione può essere confezionata in un flacone, vasetto, fiala, tubo, pacco di blister o altro sistema

di chiusura di contenitore approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) o altro organismo di regolamentazione, che può fornire uno o più dosaggi unitari contenenti capsule di soluzione solida della presente invenzione. In alcune forme di realizzazione, la capsula di soluzione solida della presente invenzione è confezionata in un flacone. La confezione o l'erogatore possono anche essere accompagnati da un avviso associato al contenitore in una forma prescritta da un'agenzia governativa che disciplina la fabbricazione, l'uso o la vendita di prodotti farmaceutici, l'avviso che indica l'approvazione da parte dell'agenzia. In alcuni aspetti, il kit può includere una capsula di soluzione solida della presente invenzione, un sistema di chiusura di contenitore includente la formulazione o forma di una o più unità di dosaggio includente la formulazione, e un avviso o istruzioni che descrivono un metodo d'uso come descritto nella presente.

#### **IV. Esempi**

##### **Esempio 1: Il Composto 1 come base libera presenta scarsa solubilità**

La solubilità del Composto 1 in soluzioni tampone regolate per pH (da pH 2 a 12), in acqua, in HCl 0,1M, e in Fluido gastrico simulato (SGF), in Fluido

intestinale simulato a stomaco pieno o a digiuno (FeSSIF, FaSSIF) è stata valutata, i dati sono mostrati nella Tabella 1, di seguito, e nella FIG. 1.

**Tabella 1: Profilo di solubilità per pH del Composto 1**

Solvente	pH effettivo	µg/mL
pH 2 Tampone	1,99	0,863
pH 3 Tampone	3,01	0,101
pH 4 Tampone	4,01	0,013
pH 5 Tampone	5,00	0,021
pH 6 Tampone	6,00	0,021
pH 7 Tampone	7,03	0,053
pH 8 Tampone	8,00	0,068
pH 9 Tampone	9,00	0,101
pH 10 Tampone	9,95	0,030
Acqua	5,92	0,008
0,1 N HCl	1,05	8,050
SGF, pH 1,6	1,39	2,645
FeSSIF, pH 5	4,98	2,092
FeSSIF, pH 6,5	6,47	1,961
FaSSIF, pH 6,5	6,47	0,656

La base libera del Composto 1 ha una solubilità acquosa molto scarsa attraverso l'intero spettro dell'intervallo di pH, inclusi i terreni biorelevanti e acqua (nessun effetto di sale).

**Esempio 2: Preparazione di formulazioni liquide di PEG400/EtOH e Composto 1**

Le formulazioni liquide di PEG400/EtOH e del Composto 1 possono essere preparate usando metodi generali per realizzare le formulazioni liquide note nell'arte. Per esempio, il Composto 1 è stato disciolto in EtOH con scuotimento e temperatura ambiente, poi è stata aggiunta la quantità desiderata di PEG400 per ottenere i rapporti desiderati.

Tutte e tre le formulazioni di concentrazione in PEG-400/etanolo conservate a stabilità refrigerata (5°C/ambiente), temperatura ambiente (25° C/60% RH), condizioni di luce di laboratorio normali e stabilità accelerata (40° C/75% RH) sono apparse stabili dopo 1 settimana, i valori del saggio del Composto 1 variavano dal 98,1 al 103,1% della rivendicazione dell'etichetta. Le impurità totali trovate in tutte le formulazioni dopo 1 settimana erano nell'intervallo dello 0,28-0,34% a/a dei picchi totali; l'impurità individuale più alta è stata riportata allo 0,17% a/a con un tempo di ritenzione relativo di 0,90-0,94.

Nonostante questi risultati, le formulazioni con etanolo possono introdurre imprecisioni di dosaggio e farmaci non disciolti a causa dell'evaporazione dell'etanolo sia durante la preparazione della dose che durante la conservazione. Pertanto, le formulazioni con etanolo non forniscono gli attributi

necessari.

### **Esempio 3: Esplorazione di eccipienti alternativi per formulazioni liquide con il Composto 1**

Le formulazioni liquide del presente esempio vengono preparate come descritto nell'Esempio 2. Quando sono inclusi eccipienti aggiuntivi, essi vengono aggiunti dopo la dissoluzione del Composto 1 in etanolo.

I dati di questo test sono riassunti nella Tabella 2, di seguito.

**Tabella 2: Eccipienti/solventi alternativi testati**

<b>Formulazioni</b>	<b>Solubilità (mg/mL)</b>	<b>Osservazioni aggiuntive</b>
PEG400/Propilenglicole (50/50 v/v)	10,87	-Un po' disciolto durante la notte, tuttavia, precipitazione con l'aggiunta di succo di mirtillo.
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (50/45/5 v/v)	~ 30 (Visivamente)	Valutazione visiva della solubilità sulla base di una soluzione di controllo di PEG400/EtOH (50/50%v/v) con 30 mg/mL, il Composto 1 non è completamente solubile nel veicolo di controllo. Alcune particelle API lasciate durante la notte, non si è tentato il succo di mirtillo.
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (50/40/10 v/v)	~ 30 (Visivamente)	Valutazione visiva della solubilità sulla base di una soluzione di controllo di PEG400/EtOH (50/50%v/v) con 30 mg/mL, il Composto 1 non è completamente solubile nel veicolo di controllo. Alcune particelle API lasciate durante la notte, non si è tentato il succo di mirtillo.

Formulazioni	Solubilità (mg/mL)	Osservazioni aggiuntive
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/45/5 v/v)	~ 30  (Visivamente)	Valutazione visiva della solubilità sulla base di una soluzione di controllo di PEG400/EtOH (50/50%v/v) con 30 mg/mL, il Composto 1 non è completamente solubile nel veicolo di controllo. Alcune particelle API lasciate durante la notte, non si è tentato il succo di mirtillo.
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/40/10 v/v)	~ 30  (Visivamente)	Valutazione visiva della solubilità sulla base di una soluzione di controllo di PEG400/EtOH (50/50%v/v) con 30 mg/mL, il Composto 1 non è completamente solubile nel veicolo di controllo. Alcune particelle API lasciate durante la notte, non si è tentato il succo di mirtillo.
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (70/25/5 v/v)	20,0	Forme precipitate nel succo di mirtillo.
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (70/20/10 v/v)	20,4	Lento a precipitare con aggiunta di succo di mirtillo. La miscela era una sospensione liscia. Nessun ulteriore lavoro fatto usando Solutol, tossicità orale sconosciuta dal feedback del fornitore a ChemoCentryx.
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/45/5 v/v)	19,9	Precipitato fine si forma nel succo di mirtillo per dare una miscela dispersa di piccole particelle, particelle non facilmente visibili rispetto a Solutol, dando come risultato una soluzione liscia che dura un paio d'ore.
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/40/10 v/v)	20,2	Precipitato fine si forma nel succo di mirtillo per dare una miscela dispersa

Formulazioni	Solubilità (mg/mL)	Osservazioni aggiuntive
		di piccole particelle, particelle non facilmente visibili rispetto a Solutol, dando come risultato una soluzione liscia che dura un paio d'ore.
Captisol in acqua (40% w/v)	0,01	API non disciolto durante la notte anche con riscaldamento a 60°.
Cavitron W7 HP5 in acqua (40% w/v)	0,05	API non disciolto durante la notte anche con riscaldamento a 60°.
PEG400/EtOH/Cremophor EL (50/45/5 v/v)	Formulazione preparata da 20 mg/mL	Una soluzione traslucida con particelle fini galleggianti.
PEG400/EtOH/Cremophor EL (50/40/10 v/v)	Formulazione preparata da 20 mg/mL	La soluzione iniziale contenente Cremophor EL era traslucida; la soluzione è diventata chiara dopo l'aggiunta di succo di mirtillo. L'osservazione al microscopio non mostra particelle di API non disciolte, aspetto simile ai veicoli placebo.
PEG400/EtOH/Cremophor EL (70/25/5 v/v)	Formulazione preparata da 20 mg/mL	Una soluzione traslucida.
PEG400/EtOH/Cremophor EL (70/20/10 v/v)	Formulazione preparata da 20 mg/mL	La soluzione iniziale contenente Cremophor EL era traslucida; la soluzione è diventata chiara dopo l'aggiunta di succo di mirtillo. L'osservazione al microscopio non mostra particelle di API non disciolte, aspetto simile ai veicoli placebo.
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/40/10 v/v)	Formulazione preparata da	La soluzione iniziale contenente Cremophor EL era traslucida; la

Formulazioni	Solubilità (mg/mL)	Osservazioni aggiuntive
	20 mg/mL	soluzione è diventata chiara dopo l'aggiunta di succo di mirtillo. L'osservazione al microscopio non mostra particelle di API non disciolte, aspetto simile ai veicoli placebo.
PEG400/EtOH/Transcutol P (70/20/10 v/v)	Formulazione preparata da 20 mg/mL	La soluzione iniziale contenente Cremophor EL era traslucida; la soluzione è diventata chiara dopo l'aggiunta di succo di mirtillo. L'osservazione al microscopio non mostra particelle di API non disciolte, aspetto simile ai veicoli placebo.
Miglyol 810	Non testato	Immiscibile in presenza di PEG400 con rapporti del 30-70%, anche aggiungendo etanolo.

Formulazioni particolari testate nella presente hanno fornito il Composto 1 completamente disciolto. Nonostante questa promessa, le formulazioni più positive includevano ciascuna etanolo, che come descritto nell'Esempio 2 può introdurre imprecisioni di dosaggio e farmaci non disciolti a causa dell'evaporazione dell'etanolo sia durante la preparazione della dose che durante la conservazione.

**Esempio 4: Preparazione di capsule di soluzione solida comprendenti il Composto 1 in una miscela 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000**

La fabbricazione di capsule di soluzione solida di Composto 1 ha utilizzato un'apparecchiatura di forma di dosaggio orale farmaceutica tradizionale adatta per il riempimento di capsule di gelatina dura. La massa di riempimento della capsula è un recipiente standard in acciaio inossidabile riscaldato con agitatore / omogeneizzatore.

Un elenco delle attrezzature tipiche richieste per il processo di fabbricazione si trova nella Tabella 3. Gli esempi di apparecchiature sono elencati solo a scopo informativo.

**Tabella 3: Attrezzature usate nella fabbricazione**

Fase di fabbricazione	Strumentazione	
	Tipo di apparecchiatura	Esempio
Fusione di macrogol-glicerolo idrossistearato	Forno di riscaldamento	Forno di essiccazione di spedizione o equivalente
Disagglomerazione Composto 1	Mulino di Screening	Quadro Comill o equivalente
Preparazione	Recipiente di miscelazione rivestito in acciaio inossidabile	Omogeneizzatore mixer Olsa 150 Litri o equivalente
Incapsulamento	Incapsulatore con spostamento volume	Shionogi F40 filler o equivalente
Fasciatura di capsule	Macchina di fasciatura di capsule	Fasciatrice di capsule Shionogi S40 o equivalente
Verifica pesatura	Ordinatore di peso	Ordinatore di peso Qualicaps CWI-90 o equivalente
Rilevamento dei metalli	Rilevatore di metalli	Rilevatore di metalli Lock

Fase di fabbricazione	Strumentazione	
	Tipo di apparecchiatura	Esempio
Confezionamento primario	Linea di confezionamento commerciale automatizzata	Insight PH o equivalente Linea di conteggio capsule e riempimento vasi Deckert o equivalente

I controlli in-processo per il processo di fabbricazione del prodotto di farmaco sono riassunti nella Tabella 4.

**Tabella 4: Controlli in processo per capsula rigida da 10 mg di Composto 1**

Fase	Test in-processo	Procedura analitica	Limite in-processo
Miscelazione	Dissoluzione DS	Test centrifuga	Assenza di sostanza di farmaco non disciolta
Miscelazione	Verifica di dissoluzione di DS	Visivo	Soluzione limpida
Incapsulamento	Peso individuale	Peso	T1±3%; T2±5%
	Aspetto	Visivo	Nessun difetto sulla superficie della capsula
Controllo peso/ Ispezione	Aspetto	Visivo	AQL per sito
	Peso individuale	Peso	Bersaglio ± 5%
Confezionamento	Coppia Tappo	Tester coppia	Sufficiente per coinvolgere la peculiarità CR
	Integrità sigillo	Visivo	Sigillo intatto

Oltre al test visivo per la verifica della dissoluzione

della sostanza di farmaco, è stato eseguito un test con centrifuga. Dal recipiente è stato prelevato un campione, centrifugato e controllato per assenza di sostanza di farmaco non disciolta. Se la sostanza del farmaco non è completamente disciolta, sono visibili particelle bianche sulla punta della provetta della centrifuga.

Le capsule di soluzione solida da 10 mg del Composto 1 vengono preparate con i componenti riassunti nella Tabella 5.

**Tabella 5: Composizione della capsula rigida da 10 mg di Composto 1**

Componente	Funzione	Capsula da 10 mg	
		(mg)	% (w/w)
Composto 1	Sostanza di farmaco	10,0	2,0
Macrogol-glicerolo idrossistearato (per esempio Cremophor RH40)	Veicolo/Solubilizzante	245,0	49,0
Polietilenglicole 4000 (PEG-4000)	Veicolo/Solubilizzante	245,0	49,0
<b>Riempimento totale per capsula</b>		<b>500,0</b>	<b>100%</b>
Capsula rigida di gelatina, arancione chiaro opaco/ giallo opaco, dimensione 0	Guscio della capsula	Appross. 96	NA
Fascia di sigillatura in gelatina	Sigillante per capsula	Appross. 5	NA
<b>Totale</b>		<b>Appross. 601</b>	<b>NA</b>

Le formulazioni di soluzione solida della Tabella 5

sono state preparate secondo il processo di fabbricazione mostrato nella FIG. 2. I passaggi usati sono ulteriormente dettagliati di seguito:

1. Macrogol-glicerolo idrossistearato è stato fuso in un forno di riscaldamento diretto a  $60 \pm 10$  °C
2. Polietilenglicole-4000 (PEG-4000) è stato fuso in un serbatoio di miscelazione rivestito ad approssimativamente 80 - 85 °C. L'agitazione inizia una volta che il PEG-4000 è in gran parte disciolto.
3. Il serbatoio di miscelazione rivestito con il PEG-4000 fuso è stato raffreddato fino a  $60 \pm 10$  °C. Macrogol-glicerolo idrossistearato fuso viene aggiunto al serbatoio e miscelato sotto vuoto per de-aerare la soluzione.
4. Il composto 1 è stato aggiunto al serbatoio di miscelazione e completamente disciolto con agitazione a  $60 \pm 5$  °C per almeno 3,5 ore.
5. Le capsule di dimensione 0 sono state riempite fino al peso di riempimento bersaglio di 500 mg usando un incapsulatore automatico dotato di una pompa di spostamento positivo. La soluzione di riempimento nella tramoggia dell'incapsulatore rivestito è stata mantenuta ad approssimativamente 60 - 65 °C durante l'operazione di riempimento delle capsule.
6. Le capsule riempite sono state sigillate con una

fascia di gelatina che viene mantenuta ad approssimativamente 50 - 55 °C.

7. Le capsule finite sono state essiccate su vassoi a temperatura ambiente.

La composizione del guscio della capsula di gelatina e della soluzione di sigillatura di gelatina sono descritte rispettivamente nella Tabella 6 e nella Tabella 7.

**Tabella 6: Composizione del guscio della capsula di gelatina dura di dimensione 0**

Componente	Funzione	Quantità per capsula	
		(mg)	% (w/w)
Tappo: Arancione chiaro opaco			
Ossido di ferro rosso	Colorante	0,24	0,25
Ossido di ferro giallo	Colorante	0,24	0,25
Diossido di titanio	Colorante	1,92	2
Gelatina	Struttura	93,60	97,5 (q.s.)
Corpo: Giallo opaco			
Ossido di ferro giallo	Colorante	0,24	0,25
Diossido di titanio	Colorante	1,92	2
Gelatina	Struttura	93,84	97,75 (q.s.)
<b>Peso capsula (dimensione 0)</b>		<b>96 ± 6</b>	<b>NA</b>

q.s.= quantità sufficiente

**Tabella 7: Composizione della soluzione di sigillatura di gelatina**

Componente	Funzione	Capsula da 10 mg	
		(mg)	% (w/w)
Gelatina	Sigillante	4,8	21,7
Polisorbato 80	Plastificante	0,2	0,9
Acqua, purificata <sup>a</sup>	Solvente	17,0	77,4
Totale per capsula		ca. 5 mg	100%

<sup>a</sup> Rimossa durante la lavorazione

**Esempio 5: Test di formulazioni alternative di  
macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000**

Utilizzando le procedure generali descritte nell'Esempio 4, sono state preparate le formulazioni di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 (50:50, 70:30, 30:70, e 90:10 (p/p) macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000).

Ciascuna delle formulazioni preparate è stata caratterizzata usando la calorimetria a scansione differenziale (DSC). Le formulazioni comprendenti macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 a 50:50 e 30:70 sembrano avere un ampio picco endotermico nei termogrammi DSC, il che implica una fase solida miscibile (si veda la FIG. 3 e la FIG. 4, rispettivamente). In confronto, formulazioni comprendenti formulazioni di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 aventi 90:10 e 70:30 mostrano due picchi endotermici separati nei termogrammi DSC,

indicando una potenziale separazione di fase (*si veda* la FIG. 5 e dati non mostrati).

**Esempio 6: Profilo di dissoluzione di una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1**

Le capsule di soluzione solida del Composto 1 comprendente 30:70, e 50:50 (w/w) di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 sono state preparate come descritto nell'Esempio 4.

Per gli studi di sviluppo della dissoluzione è stato selezionato il USP Apparatus II (paletta) con volume di terreno di 900 mL a  $37,0 \pm 0,5$  °C. I recipienti sono 1000 mL, vetro trasparente, fondo rotondo. I terreni rappresentano condizioni fisiologiche. Sono state selezionate palette con pozzi rispetto a cestelli per garantire uno scuotimento sufficiente durante la prova di dissoluzione e per mantenere la capsula nella zona di scuotimento della paletta durante la disintegrazione.

La FIG. 6 tracciano la dissoluzione di ciascun campione testato. Il campione 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 ha dimostrato una rapida dissoluzione, mentre il campione 30:70 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 ha dimostrato caratteristiche di dissoluzione iniziale più lenta.

Per confermare la riproducibilità della miscela 50:50

di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000, sono stati testati campioni provenienti da più lotti che preparano la formulazione 50:50. Infatti, la FIG. 7 dimostra che si ottiene un rilascio rapido e riproducibile del composto 1.

**Esempio 7: Degradazione forzata di una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 in una miscela 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000**

L'identificazione di prodotti della degradazione forzata in capsule di soluzione solida di Composto 1 è stata eseguita usando HPLC con rilevamento a schiera di fotodiodi. Le capsule sono state esposte a condizioni di stress (acido, base, perossido, calore, luce, calore e umidità) e i cromatogrammi e i dati dei campioni sottoposti a stress sono stati quindi confrontati con un campione di controllo non sottoposto a stress. Sono stati riportati solo i prodotti di degradazione trovati nei campioni sottoposti a stress ma non nel campione di controllo non sottoposto a stress. Un riassunto dei risultati nelle condizioni di stress è riassunto nella Tabella 9 per la capsula e nella Tabella 10 per i prodotti di degradazione trovati per le capsule sottoposte a stress. I dettagli di ciascuna condizione testata sono

mostrati nella Tabella 8. In tutte le condizioni di stress studiate, il picco del Composto 1 non ha mostrato co-eluzione o interferenza da potenziali prodotti di degradazione in base ai risultati di purezza di picco dal rilevamento con schiera di diodi.

**Tabella 8: Condizioni di esposizione a degradazione forzata (5 capsule per condizione)**

Condizione di stress	Volume della soluzione di reagente (ml)	Temperatura (°C)	Durata	Volume agente neutralizzante (mL)
Acido	10 mL 10 N HCl	Ambiente	24 ore	10 mL 10 N NaOH
Base	10 mL 10 N NaOH	Ambiente	24 ore	10 mL 10 N HCl
Ossidazione	10 mL 30% di H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Ambiente	24 ore	10 mL 30% di Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>
Calore <sup>a</sup>	NA	80° C	3 giorni	NA
Calore e umidità <sup>a</sup>	NA	40° C/75% RH	3 giorni	NA
Fotostabilità <sup>a</sup>	NA	Ambiente	Per ICH Q1B	NA

<sup>a</sup> Campioni preparati per il metodo di saggio delle capsule; NA - Non applicabile

**Tabella 9: Riassunto del dosaggio e della purezza di picco per gli studi di degradazione forzata di capsula rigida da 10 mg di Composto 1**

Condizioni di stress	Campione	% Recupero Composto 1	Angolo di purezza di picco	Soglia di purezza di picco	Il picco è puro? <sup>1</sup>
Controllo	Capsule intere	97,8	0,113	0,663	Sì
Idrolisi acida		96,4	0,099	0,571	Sì
Idrolisi con base		105,4	0,294	2,311	Sì
Ossidazione		73,3	0,101	0,349	Sì
Calore (80 °C)		100,9	0,117	0,723	Sì
Calore e umidità (40 °C/75% RH)		97,5	0,131	0,660	Sì

<sup>1</sup> - Il picco è spettralmente omogeneo se l'angolo di purezza di picco < soglia di purezza di picco

**Tabella 10: Sommario dei prodotti di degradazione trovati in condizioni di degradazione forzata per capsule rigide**

Condizione di stress	Tempo di ritenzione relativo (RRT)	% Trovato	% Sostanze correlate totali	% Bilancio di massa
Controllo	0,780*	0,06	0,06	97,8
Idrolisi acida	0,394	0,06	0,22	96,6
	0,716	0,09		
	0,780*	0,07		
Idrolisi con base	0,837	0,07	0,17	105,6
	0,856	0,09		
Ossidazione	0,707	0,51	25,50	98,8
	0,781*	0,11		
	0,798	4,70		
	0,806	3,29		
	0,867	0,29		
	0,892	0,18		
0,931	8,10			

Condizione di stress	Tempo di ritenzione relativo (RRT)	% Trovato	% Sostanze correlate totali	% Bilancio di massa
	1,112	0,07		
	1,179	0,43		
	1,208	5,47		
	1,233	0,15		
	1,313	1,97		
	1,443	0,09		
	1,488	0,06		
	1,547	0,08		
Calore (80°C)	0,780*	0,12	0,12	101,0
Calore e umidità (40°C/75% RH)	0,779*	0,07	0,07	97,6

\* Anilina (C0332414), RRT ~0,78

Non è stata osservata alcuna degradazione per le capsule di placebo alle condizioni di stress valutate. È stato trovato che le capsule del Composto 1 degradano maggiormente sotto stress ossidativo, dove sono stati osservati un totale di quindici (15) degradanti. L'idrolisi acida ha prodotto tre (3) degradanti, l'idrolisi con base ha prodotto due (2) degradanti e il calore e il calore/umidità hanno prodotto un singolo degradante (RRT 0,78). L'impurità a un RRT di 0,78 è aumentata solo leggermente sotto calore (80°C) e stress ossidativo, ma non è cambiata in condizioni acide o basiche.

Nel complesso, questo studio mostra che le capsule di soluzione solida di Composto 1 sono abbastanza stabili

quando esposte a tutte le condizioni di stress, ad eccezione dello stress ossidativo.

**Esempio 8: Dati di farmacocinetica di una capsula di soluzione solida nei cani**

Le capsule di soluzione solida del Composto 1 comprendente 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 o 100% di macrogol-40-glicerolo idrossistearato sono state preparate usando le procedure generali descritte nell'Esempio 4. Le fasi di riscaldamento di PEG sono state omesse per le formulazioni di 100% di macrogol-40-glicerolo idrossistearato. Queste formulazioni sono state dosate in cani beagle (maschi) a 20 mg per cane per valutare il profilo farmacocinetico. I risultati sono riassunti nella Tabella 11 (di seguito, e mostrati nella FIG. 8 (50:50 macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 e nella FIG. 9 (100% macrogol-40-glicerolo idrossistearato)).

**Tabella 11: Riassunto dei dati di farmacocinetica nel cane quando somministrati 20 mg/cane di Composto 1**

Tempo [ore]	PO: 20 mg/cane in 100% macrogol-40-glicerolo idrossistearato					PO: 20 mg/cane in miscela 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato: PEG-4000				
	Conc. nel plasma [ng/mL]					Conc. nel plasma [ng/mL]				
	T1	T2	T3	SD	Media	T1	T2	T3	SD	Media
<b>C<sub>max</sub></b>	590	604	628	19,2	<b>607</b>	411	396	481	45,4	<b>429</b>

Tempo [ore]	PO: 20 mg/cane in 100% macrogol-40-glicerolo idrossistearato					PO: 20 mg/cane in miscela 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato: PEG-4000				
	Conc. nel plasma [ng/mL]					Conc. nel plasma [ng/mL]				
	T1	T2	T3	SD	Media	T1	T2	T3	SD	Media
[ng/mL]										
<b>AUC<sub>inf</sub></b>	2658	3015	1662	701	<b>2445</b>	1306	1443	2153	455	<b>1634</b>
[ng•h/mL]										
<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	2470	2996	1647	680	<b>2371</b>	1260	1394	2083	442	<b>1579</b>
[ng•h/mL]										
<b>MRT [hr]</b>	7,1	4,2	3,2	2,0	<b>4,8</b>	4,8	4,5	4,8	0,2	<b>4,7</b>
<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>										
<b>T<sub>max</sub> [hr]</b>	2,0	4,0	1,0	1,5	<b>2,3</b>	1,0	1,0	2,0	0,6	<b>1,3</b>

Sebbene la formulazione di 100% di macrogol-40-glicerolo idrossistearato abbia fornito un'elevata biodisponibilità (come determinato dal confronto dell'AUC), la formulazione di 100% di macrogol-40-glicerolo idrossistearato non è così stabile. In un confronto lato a lato di stabilità, entrambe le formulazioni dosate nei cani sono state conservate per 3 mesi a 50 °C. La formulazione di 100% macrogol-40-glicerolo idrossistearato ha mostrato un aumento di un'impurità (RRT 0,78), mentre la formulazione di 50:50 macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 è rimasta non cambiata. Questo dimostra che la formulazione di 100 % di macrogol-40-glicerolo idrossistearato al non è idonea per l'uso

farmaceutico, mentre la formulazione 50:50 è idonea per l'uso farmaceutico.

**Esempio 9: Dati di farmacocinetica di una capsula di soluzione solida nell'uomo con vasculite associata ad ANCA**

Le capsule di soluzione solida del Composto 1 comprendente 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 sono state preparate usando le procedure generali descritte nell'Esempio 4.

I pazienti con AAV sono stati randomizzati e in doppio cieco in uno studio clinico controllato con placebo condotto in modo graduale per valutare l'efficacia e la sicurezza del Composto 1 formulato in una soluzione solida come descritto sopra con prednisone ridotto o assente rispetto allo standard di cura prednisone a dose piena. Tutti i pazienti hanno ricevuto ciclofosfamide (CYC) o rituximab (RTX) per via intravenosa. 22 soggetti hanno ricevuto 30 mg di Composto 1 come descritto sopra due volte al giorno per 84 giorni e nessun prednisone (placebo corrispondente a prednisone), 22 soggetti hanno ricevuto 30 mg di Composto 1 come descritto sopra due volte al giorno per 84 giorni più una dose iniziale ridotta (ovvero 20 mg/giorno) di prednisone, e 23 soggetti hanno ricevuto Composto 1 come descritto

sopra - corrispondente a placebo due volte al giorno per 84 giorni più una dose iniziale completa di prednisone (ovvero 60 mg/giorno). Tutti i soggetti hanno ricevuto ciclofosfamide o rituximab per via intravenosa.

I parametri di PK del Composto 1 e la sua concentrazione minima media sono mostrati nella Tabella 12. Dopo la prima dose di 30 mg di Composto 1 il giorno 1, il Composto 1 è stato assorbito rapidamente. L'AUC  $AUC_{0-6hr}$  e la  $C_{max}$  del composto 1 erano  $580 \pm 219$  ng•hr/mL e  $188 \pm 69$  ng/mL, rispettivamente (queste esposizioni di PK sono state calcolate usando i dati di pazienti trattati con prednisone e senza prednisone). La  $C_{max}$  del giorno 1 del Composto 1 in questi pazienti con AAV (senza somministrazione di prednisone:  $C_{max} = 166 \pm 55,2$  ng/mL) era simile a quella in soggetti sani a cui era stata somministrata la stessa forma di dosaggio, suggerendo che non vi è alcuna differenza significativa tra i pazienti con AAV e i soggetti sani nell'esposizione al Composto 1 dopo una singola dose orale.

**Tabella 12: Riassunto dei parametri farmacocinetici medi per le capsule di soluzione solida comprendenti il Composto 1 in una miscela 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 dopo**

**somministrazione orale di 30 mg di Composto 1 due volte  
al giorno**

Composto 1									
Trattamento	Composto 1 + No Prednisone			Composto 1 + Prednisone a bassa dose			Composto 1 con o senza prednisone		
	Media	SD	N	Media	SD	N	Media	SD	N
<b>C<sub>max</sub> giorno 1</b> (ng/mL)	166	55,2	21	214	76,2	18	188	69,1	39
<b>T<sub>max</sub> giorno 1</b> (ore)	2,85	1,19	21	2,35	1,02	18	2,62	1,13	39
<b>AUC<sub>0-6hr</sub> giorno 1</b> (ng•hr/mL)	526	174	21	643	253	18	580	219	39
<b>C<sub>min</sub> giorni 57-85</b> (ng/mL)	177	44,8	5	219	96,8	9	204	82,6	14

In questo studio non è stata osservata alcuna significativa interazione farmaco-farmaco tra il Composto 1 e i medicinali concomitanti prednisone, ciclofosfamide e rituximab.

**Esempio 10: Effetto alimentare su una capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 in una miscela 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000**

Uno studio in aperto su 16 volontari sani per valutare l'effetto farmacocinetico di un pasto ad alto contenuto di grassi (~50% del contenuto calorico totale del pasto), ad alto contenuto calorico sulla

capsula di soluzione solida del Composto 1 in una miscela 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000. I soggetti hanno ricevuto una singola dose orale di 30 mg di Composto 1, somministrata a stomaco pieno o a digiuno. I campioni di sangue sono stati raccolti per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche di Composto 1.

I risultati di questo studio hanno mostrato che la somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi ad alto contenuto calorico con 30 mg di Composto 1 ha aumentato l'AUC del Composto 1 plasmatico di circa il 70% rispetto alla somministrazione a digiuno.  $C_{max}$  era più comparabile, con solo un aumento dell'8% in condizioni di alimentazione rispetto al digiuno; tuttavia,  $T_{max}$  è stato ritardato di circa 3 ore nella popolazione a stomaco pieno (FIG. 10 e Tabella 13).

**Tabella 13: Confronto tra i parametri farmacocinetici del Composto 1 nel plasma a seguito di una singola dose orale di 30 mg di composto 1 con o senza un pasto ad alto contenuto di grassi ad alto contenuto calorico**

Parametro	A stomaco pieno (Test)		A digiuno (riferimento)		GMR (%)	Intervallo di confidenza 90%	Intra- soggetto CV%
	LSM geometrica	n	LSM geometrica	n			
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	1410,4	16	826,33	16	170,68	151,09 - 192,81	19,77

Parametro	A stomaco pieno (Test)		A digiuno (riferimento)		GMR (%)	Intervallo di confidenza 90%	Intra- soggetto CV%
	LSM geometrica	n	LSM geometrica	n			
AUC <sub>0-inf</sub> (ng•hr/mL)	1646,0	16	959,23	14	171,60	147,12 - 200,15	23,23
C <sub>max</sub> (ng/mL)	128,1	16	118,6	16	107,98	92,05 - 126,67	26,06
T <sub>max</sub> (hr)	5,379	16	2,286	16	235,29	208,37 - 262,21	25,79

I parametri AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> sono stati in-trasformati prima dell'analisi.

T<sub>max</sub> non è stato trasformato.

Per i parametri di PK trasformati, le medie geometriche dei minimi quadrati (LSM) sono calcolate mediante l'esponenziale delle LSM da ANOVA. Per il parametro non trasformato T<sub>max</sub>, le LSM sono direttamente dall'ANOVA.

T<sub>max</sub> è presentato come LSM non trasformata.

Le medie geometriche dei minimi quadrati (LSM) sono calcolate mediante l'esponenziale delle LSM dall'ANOVA.

Rapporto medio geometrico (GMR) = 100 × (test/riferimento).

Per i parametri di PK trasformati, CV intra-soggetto (%CV) = 100x (radice quadrata (exp[MSE]-1)).

Per il parametro non trasformato T<sub>max</sub>, CV intra-soggetto (%CV) = 100 × (radice quadrata [MSE])/(Media della LSM).

MSE = Varianza residua da ANOVA.

### **Esempio 11: Stabilità della formulazione della capsula di soluzione solida**

Lo stato fisico della sostanza di farmaco in capsule di soluzione solida del Composto 1 comprendente 50:50 di macrogol-40-glicerolo idrossistearato:PEG-4000 preparate come descritto nell'Esempio 4 è stato valutato in capsule conservate per più di 2 anni a 65% RH e a 25°C.

Il riempimento delle capsule di capsule selezionate è stato rimosso dai gusci delle capsule e analizzato usando la risonanza magnetica nucleare a stato solido di  $^{19}\text{F}$  (SS-NMR). Come mostrato nella FIG. 11, non si osservano fenomeni di accoppiamento dei gruppi trifluorometile ( $-\text{CF}_3$ ) e fluoruro di arile (CF) rispettivamente nelle regioni -62 ppm o a -122 ppm, che sono caratteristiche della sostanza di farmaco del Composto 1 cristallino. Pertanto, la sostanza di farmaco nella matrice di riempimento della capsula è rimasta disciolta molecolarmente nella matrice senza alcun segno di precipitazione.

**Esempio 12: Preparazione in lotti di capsule di soluzione solida comprendenti il Composto 1**

Usando le procedure generali descritte nell'Esempio 4, è stata preparata una dimensione del lotto di fabbricazione di 300000 unità di capsule rigide da 10 mg. Le quantità usate per la preparazione sono mostrate nella Tabella 14 e nella Tabella 15.

**Tabella 14: Composizione di lotto per capsula rigida da 10 mg di Composto 1 (300000 capsule)**

Componente	Quantità teorica per 300000 capsule
Composto 1 sottoposto a screening	3,0 kg
macrogol-40-glicerolo idrossistearato, USP-NF/Ph.Eur.	73,5 kg

<b>Componente</b>	<b>Quantità teorica per 300000 capsule</b>
Polietilenglicole 4000, USP-NF/Ph.Eur.	73,5 kg
<b>Riempimento capsula totale</b>	<b>150 kg</b>
Capsula rigida di gelatina, dimensione 0, arancione chiaro opaco/giallo opaco	300000 unità (approssimativamente 28,5 kg)
Fascia di sigillatura di gelatina <sup>a</sup>	1,5 kg
<b>Totale per lotto</b>	<b>180 kg</b>

<sup>a</sup> 1,5 kg rimangono per lotto dopo che l'acqua purificata è stata rimossa durante il processo.

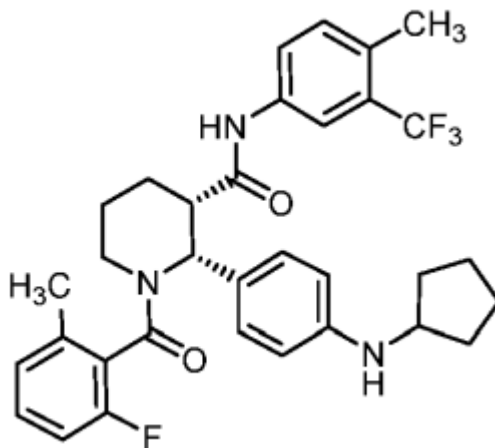
**Tabella 15: Composizione di lotto per soluzione di fascia di sigillatura di gelatina**

<b>Componente</b>	<b>Quantità teorica per lotto da 13 kg</b>
Gelatina, USP-NF/Ph.Eur.	2,8 kg
Polisorbato 80, USP-NF/Ph.Eur.	0,1 kg
Acqua Purificata, USP, Ph.Eur	10,1 kg
<b>Totale</b>	<b>13,0 kg</b>

Sebbene l'invenzione precedente sia stata descritta in qualche dettaglio a titolo illustrativo ed esemplificativo per fini di chiarezza di comprensione, un esperto del ramo comprende che determinati cambiamenti e modifiche possono essere praticati all'interno della portata delle rivendicazioni allegate.

## RIVENDICAZIONI

1. Formulazione di capsula di soluzione solida comprendente il Composto 1 come una base libera, nella sua forma neutra



(Composto 1)

e un veicolo comprendente almeno un tensioattivo non ionico selezionato dal gruppo costituito da olio di ricino poliossietilene 40, idrossistearato di macrogol-40-glicerolo, ricinoleato di macrogolglicerolo, idrossistearato di macrogol-15, olio di ricino poliossietilene 60, olio di ricino poliossietilene 60 idrogenato, olio di ricino poliossietilene 100 idrogenato, olio di ricino poliossietilene 200 e olio di ricino poliossietilene 200 idrogenato, e almeno un solubilizzante idrosolubile selezionato dal gruppo costituito da PEG-1000, PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG-10000, PEG-20000, poloxamer 188, poloxamer

237, poloxamer 338 e poloxamer 407.

2. Formulazione di capsula di soluzione solida secondo la rivendicazione 1,

(a) in cui il veicolo comprende circa dal 97 al 99% in peso del peso di riempimento totale di detta formulazione di capsula di soluzione solida; e/o

(b) comprendente circa dall'1 al 3% del Composto 1 in peso del peso di riempimento totale di detta formulazione di capsula di soluzione solida.

3. Formulazione di capsula di soluzione solida secondo la rivendicazione 2,

(a) in cui il veicolo comprende circa il 98% in peso del peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida; e/o

(b) comprendente circa il 2% del Composto 1 in peso del peso di riempimento totale di detta formulazione di capsula di soluzione solida.

4. Formulazione di capsula di soluzione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui:

(a) il peso totale del veicolo comprende un rapporto da 30:70 a 65:35 di almeno un tensioattivo non ionico in almeno un solubilizzante solubile in acqua; o

(b) il peso totale del veicolo comprende un rapporto da 35:65 a 65:35 di almeno un tensioattivo non ionico in almeno un solubilizzante solubile in acqua; o

(c) il peso totale del veicolo comprende un rapporto da 40:60 a 60:40 di almeno un tensioattivo non ionico in almeno un solubilizzante solubile in acqua; o

(d) il peso totale del veicolo comprende un rapporto da 45:55 a 55:45 di almeno un tensioattivo non ionico in almeno un solubilizzante solubile in acqua, o

(e) il peso totale del veicolo comprende un rapporto di circa 50:50 di almeno un tensioattivo non ionico in almeno un solubilizzante solubile in acqua.

5. Formulazione di capsula di soluzione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui l'almeno un tensioattivo non ionico è macrogol-40-glicerolo idrossistearato o macrogolglicerolo ricinoleato.

6. Formulazione di capsula di soluzione solida secondo la rivendicazione 5, in cui l'almeno un tensioattivo non ionico è macrogol-40-glicerolo idrossistearato.

7. Formulazione di capsula di soluzione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui l'almeno un solubilizzante solubile in acqua è selezionato dal gruppo costituito da PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000.

8. Formulazione di capsula di soluzione solida secondo la rivendicazione 7, in cui l'almeno un solubilizzante solubile in acqua è PEG-4000.

9. Formulazione di capsula di soluzione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8,

in cui:

(a) il peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida è da circa 130 mg a 900 mg, preferibilmente in cui il peso di riempimento totale di detta capsula di soluzione solida è di circa 500 mg; e/o

(b) la dimensione della capsula è selezionata dal gruppo costituito da #00, #0, #1, #2, #3, #4, o #5, preferibilmente in cui la dimensione della capsula è #0; e/o

(c) la capsula è una capsula rigida.

10. Formulazione di capsula di soluzione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 per l'uso in un metodo per trattare un individuo che soffre o è suscettibile a una malattia o disturbo che coinvolge l'attivazione patologica dei recettori C5a, il metodo comprendendo somministrare all'individuo una quantità efficace delle formulazioni di capsula di soluzione solida.

11. Formulazione di capsula di soluzione solida per l'uso secondo la rivendicazione 10, in cui la malattia o disturbo è una malattia o disturbo infiammatori.

12. Formulazione di capsula di soluzione solida per

l'uso secondo la rivendicazione 11, in cui la malattia o disturbo è una malattia o disturbo infiammatorio, preferibilmente in cui la malattia o disturbo è selezionata dal gruppo costituito da neutropenia, sepsi, shock settico, morbo di Alzheimer, sclerosi multipla, ictus, malattia infiammatoria intestinale, degenerazione maculare senile, disturbo polmonare ostruttivo cronico, infiammazione associata a ustioni, lesione polmonare, osteoartrite, dermatite atopica, orticaria cronica, lesione da ischemia-riperfusion, sindrome da distress respiratorio acuto, sindrome da risposta infiammatoria sistemica, sindrome da disfunzione d'organo multipla, rigetto di innesto di tessuto, cancro e rigetto iperacuto di organi trapiantati.

13. Formulazione di capsula di soluzione solida per l'uso secondo la rivendicazione 10, in cui la malattia o disturbo un disturbo cardiovascolare o cerebrovascolare.

14. Formulazione di capsula di soluzione solida per l'uso secondo la rivendicazione 13, in cui la malattia o il disturbo è un disturbo cardiovascolare o cerebrovascolare, preferibilmente in cui la malattia o il disturbo è selezionato dal gruppo costituito da infarto del miocardio, trombosi coronarica, occlusione

vascolare, riuclusione vascolare post-chirurgica, arteriosclerosi, lesione traumatica del sistema nervoso centrale e cardiopatia ischemica.

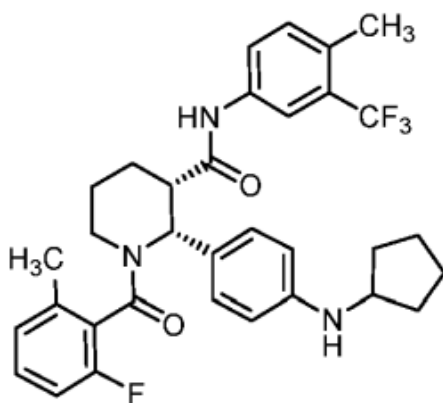
15. Formulazione di capsula di soluzione solida per l'uso secondo la rivendicazione 10, in cui la malattia o disturbo è un disturbo autoimmune.

16. Formulazione di capsula di soluzione solida per l'uso secondo la rivendicazione 15, in cui la malattia o il disturbo è un disturbo autoimmune, preferibilmente in cui la malattia o il disturbo è selezionato dal gruppo costituito da artrite reumatoide, glomerulopatia C3 (C3G), idrosadenite suppurativa (HS), lupus eritematoso sistemico, sindrome di Guillain-Barre, pancreatite, nefrite da lupus, glomerulonefrite da lupus, psoriasi, nefropatia da immunoglobulina A (IgA), morbo di Crohn, vasculite, sindrome dell'intestino irritabile, dermatomiosite, sclerosi multipla, asma bronchiale, pemfigo, pemfigoide, scleroderma, miastenia grave, stati emolitici e trombocitopenici autoimmuni, sindrome di Goodpasture, immunovasculite, rigetto di innesto di tessuto e rigetto iperacuto di organi trapiantati.

17. Formulazioni di capsula di soluzione solida per l'uso secondo la rivendicazione 10, in cui la malattia o disturbo è:

- (a) una sequela patologica associata al gruppo costituito da diabete insulino-dipendente, mellito, nefropatia da lupus, nefrite di Heyman, nefrite membranosa, glomerulonefrite, risposte di sensibilità al contatto e infiammazione derivante dal contatto del sangue con superfici artificiali; o
- (b) selezionato dal gruppo costituito da vasculite associata ad anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (ANCA), glomerulopatia C3, idrosadenite suppurativa e nefrite da lupus; o
- (c) vasculite associata ad anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (ANCA); o
- (d) glomerulopatia C3; o
- (d) idrosadenite suppurativa; o
- (e) nefrite da lupus.

18. Singola capsula di dosaggio unitario comprendente da circa 2,6 mg a 25,2 mg del Composto 1 come una base libera, nella sua forma



(Composto 1)

e un veicolo comprendente

macrogol-40-glicerolo idrossistearato, e  
PEG-4000

in cui il peso totale del veicolo comprende un rapporto  
50:50 circa di macrogol-40 glicerolo idrossistearato  
e PEG-4000.

19. Singola capsula di dosaggio unitario secondo la  
rivendicazione 18, comprendente da circa 2,6 mg a 18  
mg del Composto 1 come una base libera, nella sua forma  
neutra.

20. Singola capsula di dosaggio unitario secondo la  
rivendicazione 19, comprendente circa 10 mg del  
Composto 1 come una base libera, nella sua forma  
neutra.

21. Singola capsula di dosaggio unitario secondo una  
qualsiasi delle rivendicazioni da 18 a 20, in cui il  
peso di riempimento totale di detta capsula di  
soluzione solida è da circa 130 mg a 900 mg.

22. Kit comprendente una o più formulazioni di capsula  
di soluzione solida secondo una qualsiasi delle  
rivendicazioni da 1 a 9, o una o più singole unità di  
dosaggio secondo la rivendicazione una qualsiasi delle  
rivendicazioni da 18 a 21.

Didascalia delle figure:

FIG. 1

Tampone; Acqua; Solubilità.

FIG. 2

Macroglicerolo idrossistearato; Polietilenglicole;  
Composto; Capsula di gelatina, arancione chiaro  
opaco/giallo opaco, Dimensione; Soluzione di  
sigillatura di gelatina trasparente; FONDI; Forno di  
riscaldamento diretto; FONDI/MISCELA; Recipiente di  
miscelazione assistita da vuoto rivestito;  
MISCELA/RISCALDA; Recipiente di miscelazione assistita  
da vuoto rivestito; INCAPSULA; Incapsulatore con pompa  
di spostamento positivo; COPRI; Macchina di  
fasciatura; Asciuga Vassoi; Aspetto (soluzione  
limpida); Aspetto Peso singolo; CONTROLLA  
PESO/ISPEZIONA; Ordinatore di peso, Rivelatore  
metalli; CONFEZIONA; Line di confezionamento  
automatizzata; Aspetto; Peso singola capsula  
(bersaglio); Coppia tappo; Integrità sigillo.

FIGG. 3, 4, 5

Flusso di calore; Eso in alto; Temperatura.

FIG. 6

Percentuale rilasciato; Tempo; Barra di errore ... lato  
... Derivazione standard; ... Macrogol-40-Glicerolo

Idrossistearato.

FIG. 7

Rilasciato; Tempo; Lotto.

FIGG. 8, 9

Tempo.

FIG. 10

Avacopan Plasma; digiuno; stomaco pieno; Tempo.

FIG. 11

Composto riferimento; Composto capsula.

EP 4 233 850 B1

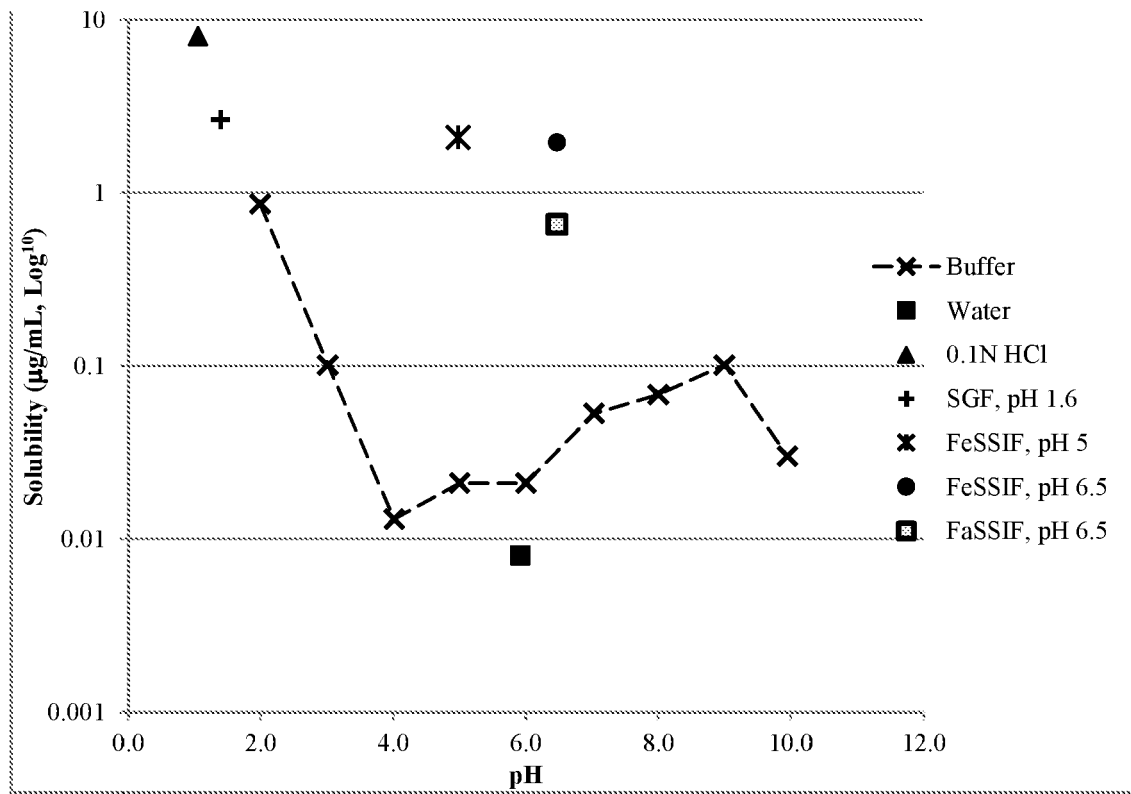


FIG. 1

## EP 4 233 850 B1

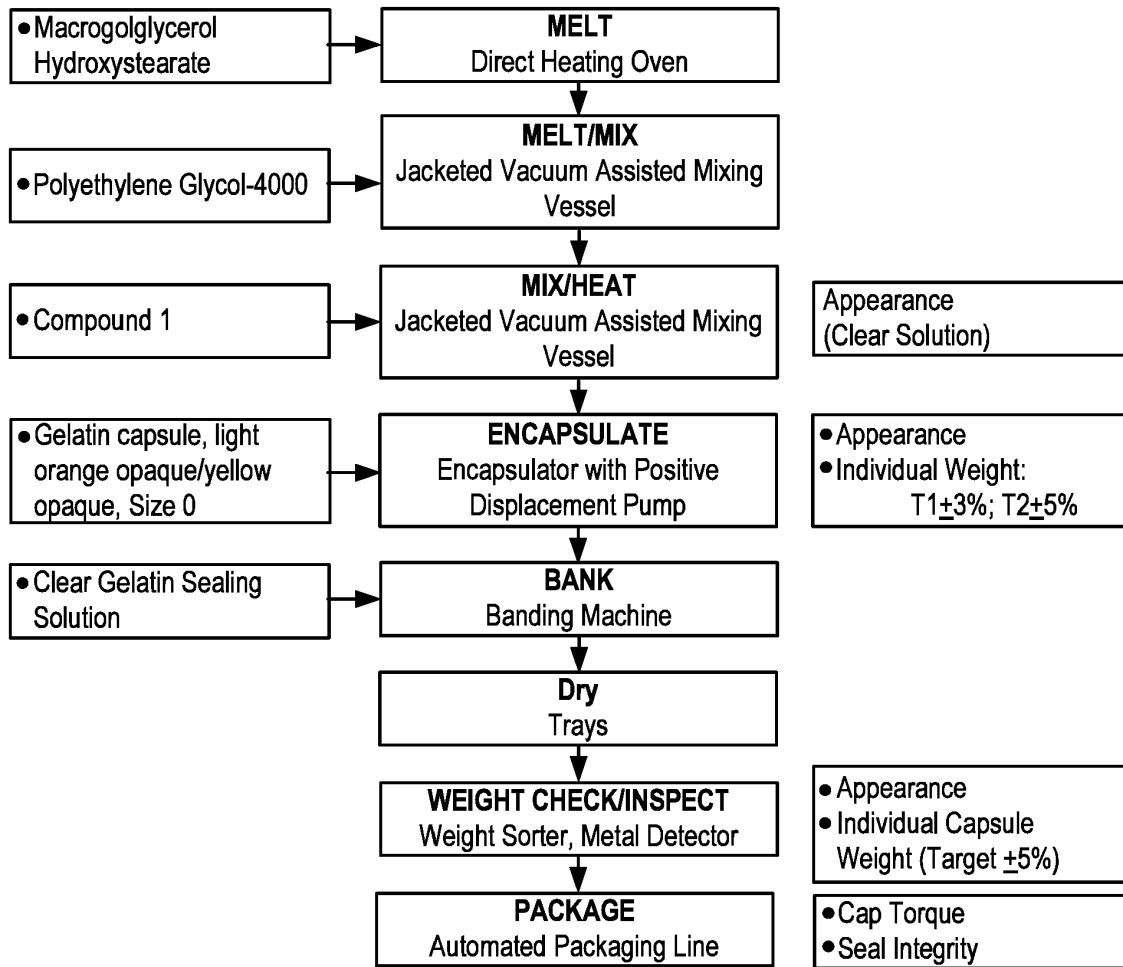


FIG. 2

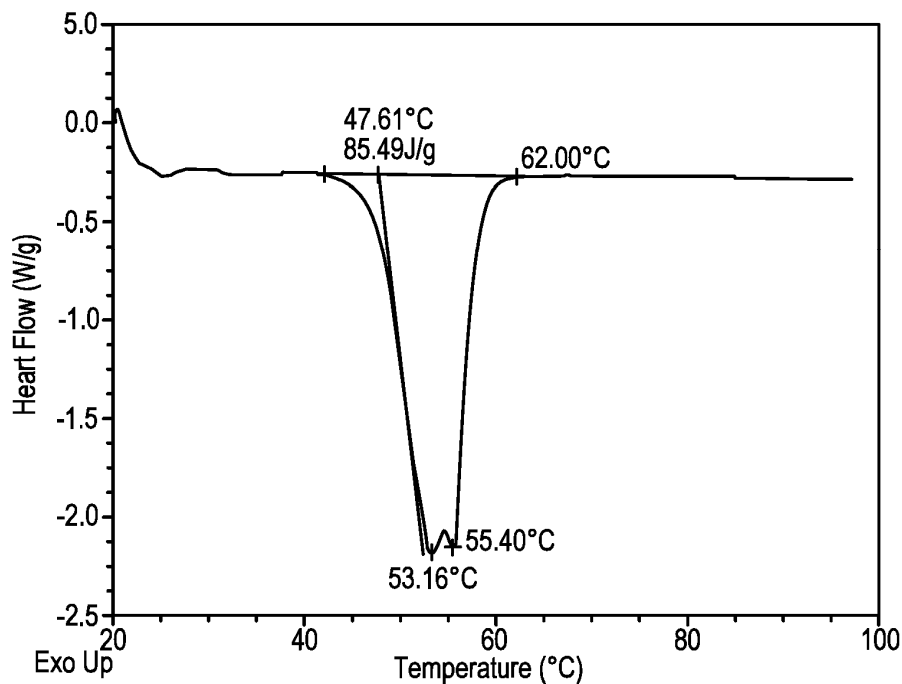


FIG. 3

EP 4 233 850 B1

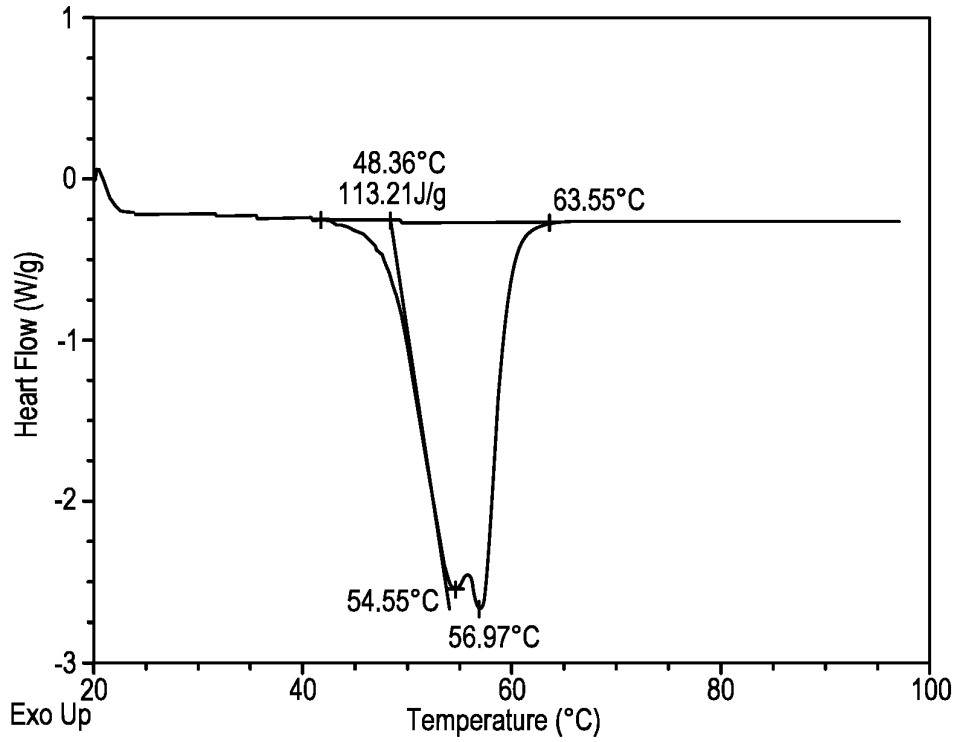


FIG. 4

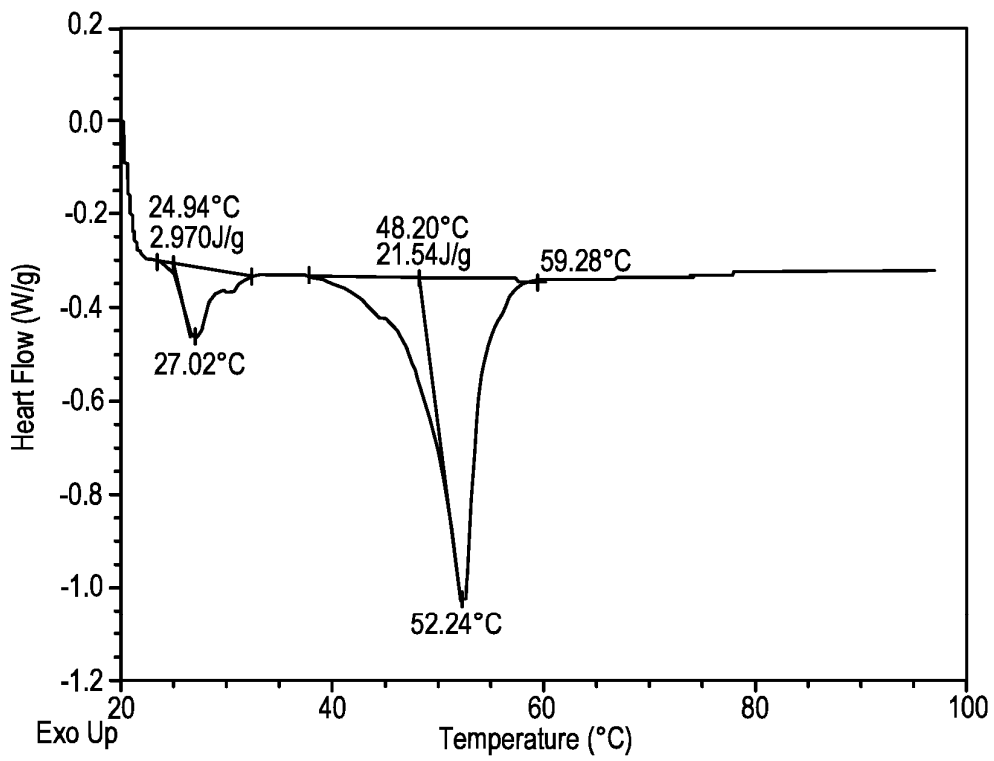


FIG. 5

## EP 4 233 850 B1

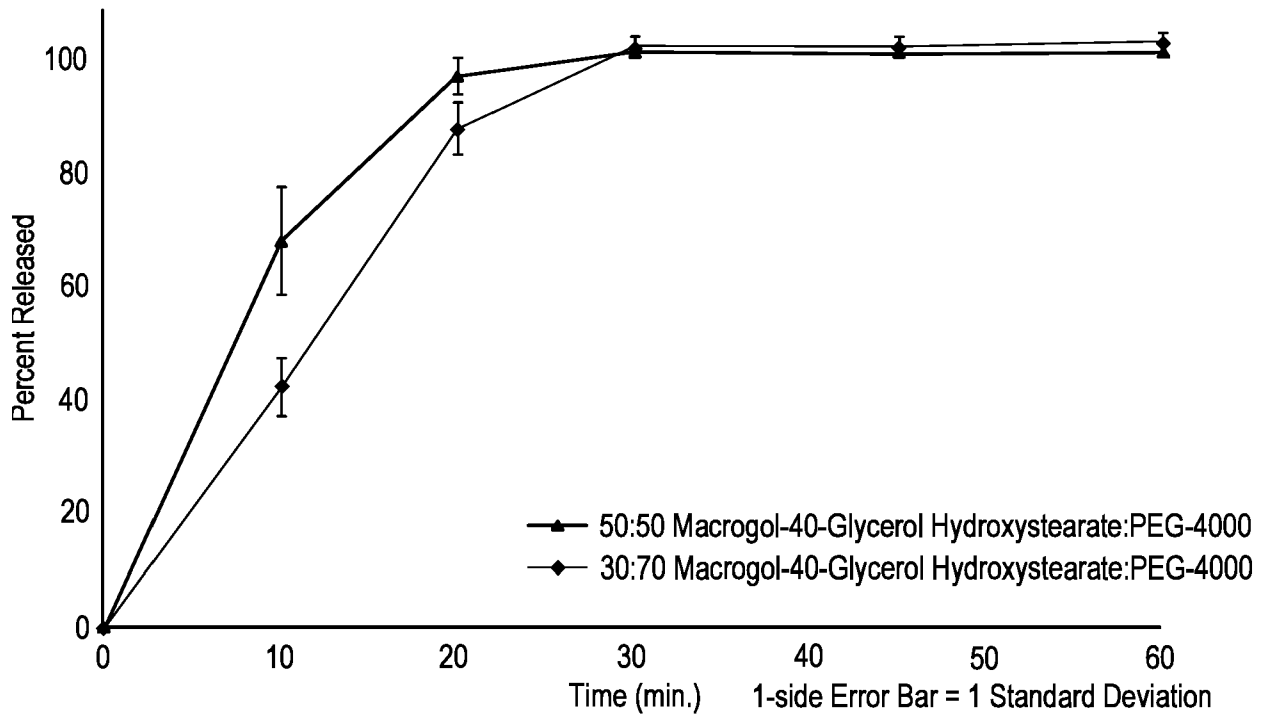


FIG. 6

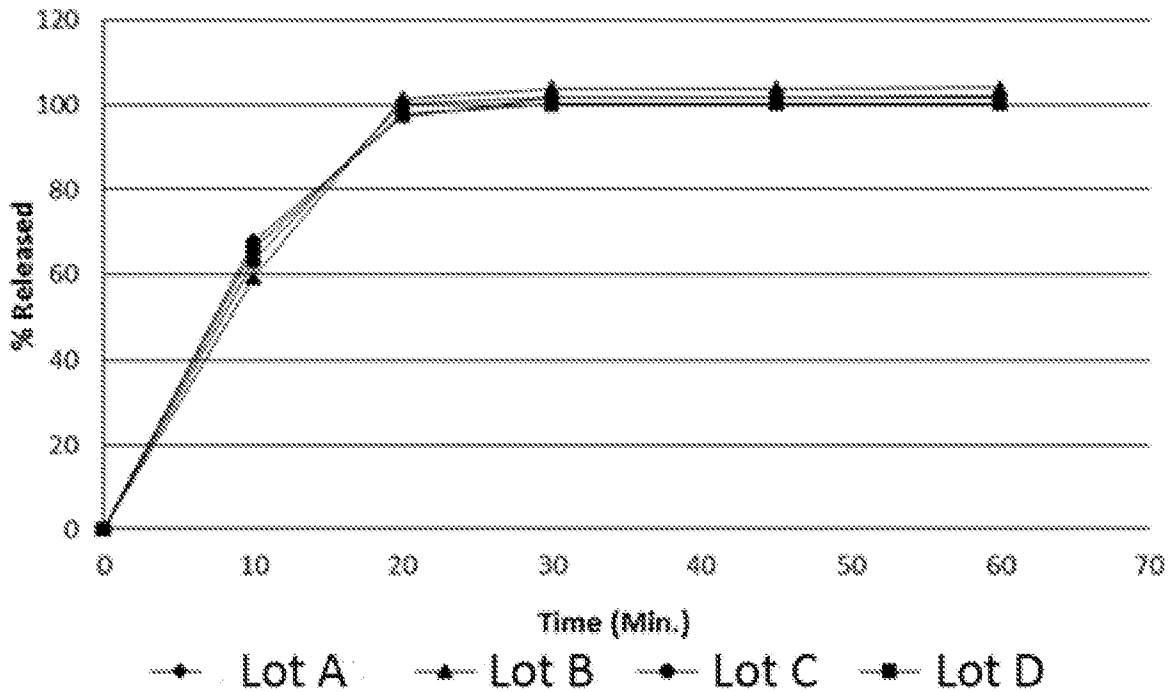


FIG. 7

EP 4 233 850 B1

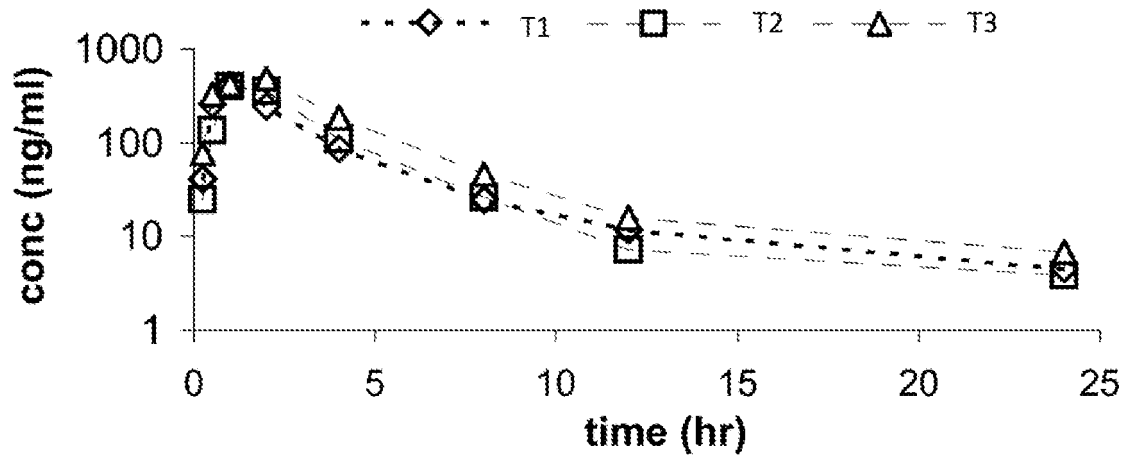


FIG. 8

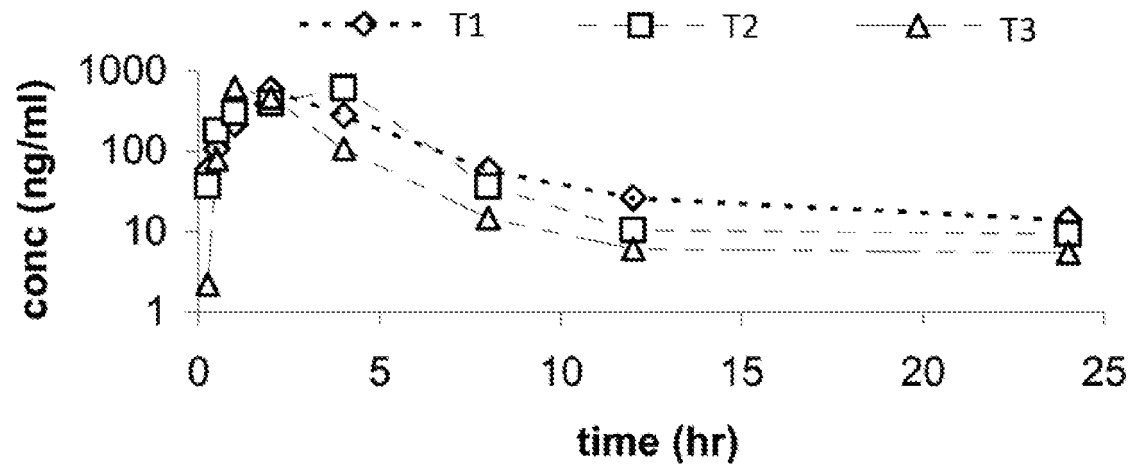


FIG. 9

EP 4 233 850 B1

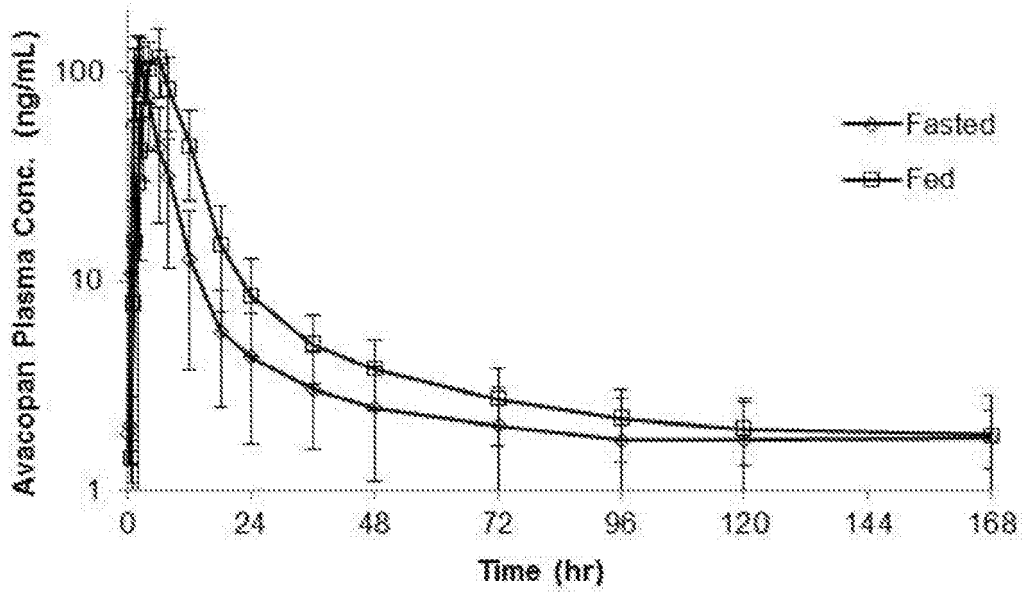


FIG. 10

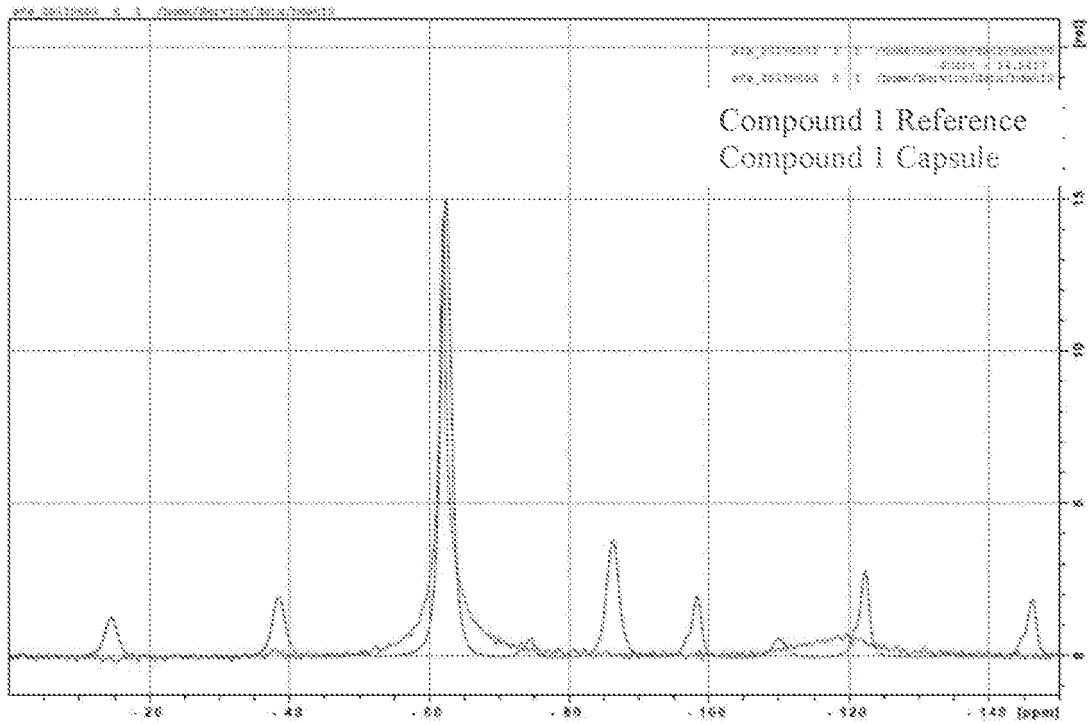


FIG. 11