

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090640** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.06.15

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.09.11

(54) **ПОЛУЧЕНИЕ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ АНТИТЕЛА,
ПУТЕМ НАСЛАИВАНИЯ РАСТВОРА/СУСПЕНЗИИ**

(31) 17192260.2

(32) 2017.09.20

(33) EP

(86) PCT/EP2018/074520

(87) WO 2019/057562 2019.03.28

(71) Заявитель:
ТИЛЛОТТС ФАРМА АГ (CH)

(72) Изобретатель:

**Варум Фелипе, Фон Рохов Летиция,
Ветцель Кармен, Браво Роберто (CH)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к способу получения твердых лекарственных форм для немедленного и продолжительного высвобождения, содержащих антитела и их функциональные фрагменты, путем наслаивания раствора/суспензии, необязательно покрытые покрытием для замедленного высвобождения; твердым лекарственным формам, полученным с применением указанного способа; и применению твердых лекарственных форм при местном лечении в желудочно-кишечном тракте пациента.

A1

202090640

202090640

A1

ПОЛУЧЕНИЕ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ АНТИТЕЛА, ПУТЕМ НАСЛАИВАНИЯ РАСТВОРА/СУСПЕНЗИИ

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способу получения твердых лекарственных форм для немедленного и замедленного высвобождения, содержащих антитела и их функциональные фрагменты, путем наслаивания раствора/суспензии, необязательно с покрытием для отсроченного высвобождения; твердым лекарственным формам, 10 полученным с применением указанного способа; и применению указанных твердых лекарственных форм для местного лечения в желудочно-кишечном тракте пациента.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Предлагались различные фармацевтические композиции, полученные различными способами, и в некоторых случаях реализованные варианты содержали биологически 15 активные полипептиды, такие как ферменты или гормоны. Такие биологически активные полипептиды, в частности, полипептиды большого размера с антигенсвязывающей активностью, такие как антитела и их функциональные фрагменты, за счет их естественных свойств чувствительны к любым изменениям в окружающей среде, чем обусловлена присущая им нестабильность. Соответственно, 20 обеспечение их стабильности и активности, а также терапевтически эффективного высвобождения при включении в фармацевтическую композицию является очень сложной задачей и при этом имеет первостепенное значение ввиду крайне высокой стоимости таких антител в количествах, позволяющих их терапевтическое применение у пациента. Как правило, указанная присущая антителам нестабильность не зависит от 25 того, используются ли они для получения фармацевтической композиции в жидкой, гелеобразной, полутвердой, твердой или любой другой форме. Тем не менее, в частности, в случае твердых лекарственных форм многие стадии обработки в ходе получения могут оказывать негативное воздействие на стабильность и активность антитела или его функционального фрагмента.

Использование твердых лекарственных форм для фармацевтических композиций, предназначенных для энтерального введения, очень распространено. Энтеральное введение и, в частности, пероральное введение твердых лекарственных форм, содержащих биологически активные полипептиды, в последние годы приобретает все большее значение, поскольку позволяет, помимо системного лечения, проводить местное лечение симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как, например, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), рак ободочной и прямой кишки, диарея или микробные инфекции.

Многие факторы могут влиять на химическую и физическую стабильность и, таким образом, на активность биологически активных полипептидов большого размера, таких как антитела и их функциональные фрагменты, при включении в твердую лекарственную форму. На химическую нестабильность полипептидов большого размера, например, в форме фрагментации, окисления, дезаминирования, изомеризации, образования дисульфидных связей или образования кислотных/щелочных соединений, прямо влияют вспомогательные вещества, используемые в твердой лекарственной форме, а также pH, физический стресс и температура при получении и последующем хранении указанной твердой лекарственной формы. Физическая нестабильность, например, в форме денатурации, агрегации или адсорбции, может быть результатом сдвигового напряжения, изменения температуры или высокого давления при получении и последующем хранении. Например, даже умеренно повышенная температура - более 55°C, как было показано, вызывает некоторую денатурацию иммуноглобулина G (IgG), тем самым влияя на целостность полипептида, причем наиболее чувствителен к повышенной температуре антигенсвязывающий фрагмент (Fab), входящий в состав указанного полипептида (Vermeer et al., *Biophys J.*, 2000 Jan, 78(1): 394–404). Биологическая нестабильность, например, в форме протеолитического расщепления или посттрансляционной модификации, может быть результатом воздействия протеаз и других ферментов, а также других биологических факторов, способных влиять на целостность полипептидов большого размера. Обработка биологически активных полипептидов большого размера, таких как антитела и их функциональные фрагменты, для включения их в твердые лекарственные формы, соответственно, сопряжена со значительными трудностями, в частности, в отношении выбора индивидуальных вспомогательных веществ, а также в отношении параметров обработки. Помимо

непосредственного влияния на стабильность и активность биологически активного полипептида большого размера, выбор способа получения твердой лекарственной формы также влияет на свойства полученной твердой лекарственной формы, то есть на ее стабильность, целостность, качество и поведение при растворении.

- 5 Твердые лекарственные формы могут быть получены путем наслаивания лекарственного вещества. Например, наслаивание лекарственного вещества посредством наслаивания порошка можно применять для нанесения покрытия, содержащего активный агент, на ядро. Наслаивание лекарственного вещества посредством наслаивания порошка включает наслаивание на ядро порошка, например, 10 содержащего активный агент, например, в дражировочном котле, с применением связующей жидкости. Способы наслаивания лекарственного вещества с наслаиванием порошка известны в данной области техники и раскрыты, например, в US9107804, US6354728 или WO 2005/115340. Однако процесс наслаивания порошка требует больших затрат времени, ввиду необходимости многократных повторений.
- 15 Наслаивание порошка имеет и другие недостатки, включающие возникновение агломерации ядер, неровную поверхность получаемых ядер с нанесенными слоями и низкое содержание активного агента. Кроме того, для наслаивания порошка необходимо, чтобы белок (антитело) был предварительно высушен распылением или лиофилизирован, что приводит к дополнительным стадиям получения.
- 20 Наслаивание лекарственного вещества с применением наслаивания раствора/суспензии (или покрытия раствором/суспензией), с другой стороны, включает осаждение вещества, растворенного или диспергированного в растворителе, на поверхность субстрата. Один из способов осаждения вещества на субстрате представляет собой нанесение покрытия напылением, например, воздушно-суспензионным методом или 25 напылением в псевдооживленном слое. При нанесении покрытия напылением в псевдооживленном слое одно или более веществ растворяют или диспергируют в жидком носителе в форме растворителя. Затем указанный раствор или дисперсию напыляют на субстрат, например, инертное ядро (сферы из сахарозы или микрокристаллической целлюлозы и т.п.), суспендированный в псевдооживленном слое 30 аппарата для напыления. Применение напыления в псевдооживленном слое для нанесения функционального покрытия на ядро, которое необязательно содержит активный агент, известно в данной области техники. Функциональное покрытие в

указанном контексте может относиться к изолирующему покрытию, например, для защиты ядра от механического и химического стресса, или к покрытию для модифицированного высвобождения, например, для модификации временных характеристик или скорости высвобождения активного агента, содержащегося в ядре (например, к покрытию для продолжительного высвобождения или к покрытию для замедленного высвобождения). Такие способы нанесения функционального покрытия путем напыления в псевдооживленном слое раскрыты, например, в WO 2004/062577, EP1684729, WO 2005/046561 или WO2005/115340.

Наслаивание лекарственного вещества с применением наслаивания раствора/суспензии позволяет получать твердые лекарственные формы, характеризующиеся однородным распределением размеров и морфологией с гладкой поверхностью. По сравнению с другими способами получения твердых лекарственных форм, такими как наслаивание порошка, наслаивание лекарственного вещества путем напыления, таким образом, потенциально способно обеспечивать стабильное и воспроизводимое растворение лекарственных средств, желательное, в частности, для твердых лекарственных форм для продолжительного высвобождения. Способы наслаивания лекарственного вещества путем наслаивания раствора/суспензии активного агента в форме молекул меньшего размера с низкой чувствительностью к физическим и химическим стрессам известны в данной области техники и включают, например, раскрытые в EP1643977, WO2004/062577, EP1037968 или EP1643977, и используемые в коммерческих продуктах, таких как Sporanox® или Entocort®.

Указанные известные в данной области техники способы наслаивания лекарственного вещества путем наслаивания раствора/суспензии в большинстве случаев не подходят для применения с антителами и их функциональными фрагментами. В частности, параметры обработки, включающие температуру воздуха на входе, встряхивание, скорость подачи, давление атомизации и температуру высушивания, могут влиять на стабильность и активность указанного используемого антитела или его функционального фрагмента. Кроме того, антитело или его функциональный фрагмент могут быть несовместимы с определенными используемыми вспомогательными веществами. Наконец, соотношение масс активного агента и вспомогательных веществ, используемых в растворах для покрытий согласно указанным способам, может быть очень низким, и, соответственно, не обеспечивать достаточного для осаждения на

субстрате количества биологически активного полипептида большого размера, такого как антитело и его функциональный фрагмент, для перорального или ректального введения терапевтически эффективной дозы указанного антитела и его функционального фрагмента пациенту-человеку при применении твердой лекарственной формы. Важно отметить, что, в частности, в случае антител и их функциональных фрагментов высокая концентрация в растворе или суспензии часто оказывает разрушительное действие на стабильность и активность указанного антитела и его функционального фрагмента.

При ВЗК, таких как язвенный колит или болезнь Крона, антитело должно сохранять достаточную стабильность и активность до поглощения целевой слизистой оболочкой, чтобы обеспечить воздействие на воспаленную слизистую оболочку толстого кишечника концентрации антитела, эффективной для местного лечения. Чтобы свести к минимуму разложение антитела в жидкостях просвета толстого кишечника (Yadav et al., *International Journal of Pharmaceutics*, 2016. 502(1– 2): p. 181-187), желательно обеспечить медленное и контролируемое высвобождение антител или их функциональных фрагментов из твердой лекарственной формы. Это гарантирует высвобождение указанного антитела или его функционального фрагмента из твердой лекарственной формы со скоростью, которая позволяет эффективное поглощение слизистой оболочкой и непрерывное поступление антитела или его функционального фрагмента на протяжении периода продолжительностью от нескольких часов до суток. Кроме того, это позволяет проводить лечение на большей площади целевой области воспаленной слизистой оболочки, поскольку позволяет высвобождение твердой лекарственной формой антител или их функциональных фрагментов по мере продвижения внутри желудочно-кишечного тракта. При этом извлечение антител или функциональных фрагментов из твердых лекарственных форм может быть дополнительно уменьшено при применении полимеров, подходящих для продленного высвобождения указанного антитела или его функционального фрагмента (т.е. полимерных связующих веществ для продолжительного высвобождения).

Наблюдается значительная межиндивидуальная и внутрииндивидуальная изменчивость времени транзита твердых лекарственных форм через ЖКТ, в частности, транзита через толстый кишечник (Varum et al., *Int. J. Pharm.*, 2010. 395(1–2): p. 26–36). Кроме того, ВЗК, такие как язвенный колит или болезнь Крона, могут также влиять на время

транзита. Было показано, что в некоторых случаях время транзита через толстый кишечник продлевается при язвенном колите в областях, проксимальных относительно воспаленной слизистой оболочки. Соответственно, лекарственная форма дольше задерживается в указанных областях перед достижением воспаленной слизистой оболочки. В тех случаях, когда антитело не представлено достаточно стабильной формой, это может означать преждевременное разложение антитела, приводящее к снижению уровня антитела, достигающего дистальных областей слизистой оболочки толстого кишечника. С другой стороны, в некоторых случаях транзит через воспаленную область может ускориться, что дополнительно осложняет дизайн лекарственной формы для эффективной доставки антител в подвздошную кишку и толстый кишечник.

Ввиду биофармацевтических преимуществ множественных частиц по сравнению с единичными формами, таких как бóльшая, чем у единичных форм, продолжительность транзита через толстый кишечник и более широкое распределение дозы при использовании множества мелких единиц (Varum et al., *Int. J. Pharm.*, 2010. 395(1–2): p. 26–36), выбор системы доставки лекарственных средств с множественными частицами предпочтителен. Для достижения продолжительного высвобождения антител могут быть разработаны единичные формы для такой системы доставки лекарственных средств с множественными частицами.

Соответственно, существует потребность в способе получения твердой лекарственной формы путем наслаивания лекарственного вещества, содержащего антитела или их функциональные фрагменты, сводящем к минимуму потерю биологической активности указанного антитела или его функционального фрагмента, используемого для получения указанной твердой лекарственной формы. В частности, указанный способ должен свести к минимуму продолжительность обработки указанной твердой лекарственной формы, обеспечивать сохранение стабильности и активности указанного антитела или его функционального фрагмента на индивидуальных стадиях получения, позволять высвобождение на протяжении короткого или продленного периода времени, а также снижать взаимодействия указанного антитела или его функционального фрагмента с другими ингредиентами указанной твердой лекарственной формы, ограничивающей извлечение антитела.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

После тестирования различных условий обработки и вспомогательных веществ авторы настоящего изобретения обнаружили благоприятный способ получения твердой лекарственной формы, содержащей по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент, путем наслаивания лекарственного вещества. Указанный способ обеспечивает быстрое и простое получение указанной твердой лекарственной формы, сохранение стабильности и активности антител или их функциональных фрагментов, используемых для получения, и позволяет обеспечить извлечение оптимального количества указанного антитела или его функционального фрагмента из твердой лекарственной формы при контролируемом растворении. Кроме того, указанный способ позволяет получить твердую лекарственную форму для продолжительного высвобождения, которая обеспечивает продолжительное и контролируемое высвобождение из указанной твердой лекарственной формы на протяжении заданного периода времени, например, на протяжении суток; и пероральную лекарственную форму для замедленного высвобождения, которая предотвращает высвобождение до достижения целевого сайта в желудочно-кишечном тракте пациента.

Соответственно, согласно настоящему изобретению предложен новый способ получения твердой лекарственной формы, содержащей в качестве активного агента по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент, с применением наслаивания лекарственного вещества. Настоящее изобретение относится к объекту изобретения, определенному приведенными ниже пунктами 1–161:

[1] Способ получения твердой лекарственной формы, содержащей i) инертное ядро; и ii) а лекарственное покрытие, содержащее по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент в качестве активного агента, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее, осажденные на инертном ядре путем наслаивания лекарственного вещества; при этом указанный способ включает следующие этапы:

а) получение жидкости для покрытия активным агентом, содержащей по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее в виде водного раствора или суспензии;

b) нашлаивание на инертное ядро жидкости для покрытия активным агентом путем напыления, предпочтительно, напыления в псевдоожигенном слое; и

5 c) высушивание влажного покрытого лекарственным средством инертного ядра, с одновременным проведением стадии b) или по завершении стадии b), с получением высушенной твердой лекарственной формы.

[2] Способ по пункту 1, отличающийся тем, что на стадии а) указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент в форме порошка добавляют в водный раствор или суспензию до или после добавления указанного по меньшей мере одного полимерного связующего.

10 [3] Способ по пункту 1 или 2, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент растворяют в жидкости для покрытия активным агентом с стадии а).

15 [4] Способ по любому из пунктов 1–3, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом представляет собой водную суспензию, при этом 100% используемого растворителя представлено водой.

[5] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что на стадии b) используют покрытие напылением в псевдоожигенном слое или покрытие напылением в дражировочном котле, предпочтительно покрытие напылением в псевдоожигенном слое.

20 [6] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом напыляют на инертное ядро с использованием аппарата для напыления в псевдоожигенном слое с распылением сверху или с распылением снизу.

25 [7] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит 0,01–100 мг/мл, предпочтительно 0,1–50 мг/мл, более предпочтительно 0,5–50 мг/мл, еще более предпочтительно 1–50 мг/мл, еще более предпочтительно 1–30 мг/мл, еще более предпочтительно 1–25 мг/мл, еще более предпочтительно 5–25 мг/мл, наиболее предпочтительно приблизительно 25 мг/мл, как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 15 мг/мл указанного по
30 меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента.

[8] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит 5–300 масс.%, предпочтительно 20–200 масс.%, более предпочтительно 50–150 масс.%, еще более предпочтительно 50–115 масс.%, еще более предпочтительно 85–115 масс.%, наиболее предпочтительно приблизительно 90–105 масс.%, как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 45–60 масс.% указанного по меньшей мере одного антителя или его функционального фрагмента от общей массы твердых полимерных связующих в жидкости для покрытия активным агентом.

[9] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит:

i) 0,001–10 масс.%, предпочтительно 0,01–7 масс.%, более предпочтительно 0,05–5 масс.%, еще более предпочтительно 0,1–3,5 масс.%, еще более предпочтительно 0,5–2,5 масс.%, наиболее предпочтительно приблизительно 1,4 масс.%, как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 4,7 масс.% указанного по меньшей мере одного антителя или его функционального фрагмента;

ii) 0,1–20 масс.%, предпочтительно 0,5–10 масс.%, более предпочтительно 1–5 масс.%, еще более предпочтительно 1–3 масс.%, еще более предпочтительно 2–3 масс.%, наиболее предпочтительно приблизительно 2,5 масс.% полимерного связующего, как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 7–7,5 масс.% полимерного связующего; и

iii) 0–5 масс.%, предпочтительно 0,01–3 масс.%, более предпочтительно 0,1–2 масс.%, еще более предпочтительно 0,1–1 масс.%, еще более предпочтительно 0,2–0,6 масс.%, наиболее предпочтительно приблизительно 0,25 масс.% предотвращающего слипание агента.

[10] Способ по пункту 9, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит:

i) 0,5–5 масс.% антителя или его функционального фрагмента;

ii) 1–5 масс.% полимерного связующего; и

iii) 0–1,25 масс.% предотвращающего слипание агента.

[11] Способ по пункту 9, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит:

- i) 0,5–2,5 масс.% антитела или его функционального фрагмента;
- ii) 1–3 масс.% полимерного связующего; и
- 5 iii) 0,2–0,6 масс.% предотвращающего слипание агента.

[12] Способ по пункту 9, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит:

- i) приблизительно 2,5 масс.% антитела или его функционального фрагмента;
- ii) приблизительно 2,5 масс.% полимерного связующего; и
- 10 iii) приблизительно 0,25 масс.% предотвращающего слипание агента.

[13] Способ по пункту 9, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит:

- i) приблизительно 1,5 масс.% антитела или его функционального фрагмента;
- ii) приблизительно 2,5 масс.% полимерного связующего; и
- 15 iii) приблизительно 0,25 масс.% предотвращающего слипание агента.

[14] Способ по пункту 9, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит:

- i) 0,01–5 масс.% антитела или его функционального фрагмента;
- ii) 0,5–10 масс.% полимерного связующего; и
- 20 iii) 0,01–5 масс.% предотвращающего слипание агента.

[15] Способ по пункту 9, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит:

- i) 0,5 масс.% антитела или его функционального фрагмента;

- ii) 1–3 масс.% полимерного связующего; и
- iii) 0,2–0,6 масс.% предотвращающего слипание агента.

[16] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит 0,01–20 масс.%, предпочтительно 0,1–10 масс.%, более предпочтительно 0,5–5 масс.%, еще более предпочтительно 1–5 масс.%, наиболее предпочтительно приблизительно 4,5 масс.%, как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 15 масс.% буфера.

[17] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что при покрытии напылением давление атомизации воздуха на распылительном сопле составляет менее 200 кПа, предпочтительно, 100 кПа, более предпочтительно составляет от 10 до 100 кПа, еще более предпочтительно составляет от 10 до 50 кПа, еще более предпочтительно составляет от 25 до 50 кПа, еще более предпочтительно составляет приблизительно 25 кПа.

[18] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся использованием аппарата для напыления в псевдооживленном слое и тем, что в указанном аппарате для напыления температура воздуха на входе ниже 65°C, предпочтительно составляет от 25°C до 60°C, более предпочтительно составляет от 35°C до 55°C, еще более предпочтительно составляет от 40°C до 50°C, еще более предпочтительно составляет от 42°C до 50°C.

[19] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит 0,1–20 масс.%, предпочтительно 0,5–10 масс.%, более предпочтительно 0,5–5 масс.%, еще более предпочтительно 1–5 масс.%, еще более предпочтительно 1–3 масс.%, еще более предпочтительно приблизительно 2,5 масс.%, как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 7–7,5 масс.% полимерного связующего.

[20] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное инертное ядро представляет собой инертную пеллету, минитаблетку, таблетку, гранулу, ядро, микроноситель, минисферу или сферу.

[21] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное инертное ядро содержит моносахарид, дисахарид, олигосахарид,

полисахарид, кремнезем, винную кислоту, карбонат кальция или их комбинацию в качестве главного компонента.

[22] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное инертное ядро представляет собой пеллету со степенью сферичности, равной по меньшей мере 0,6, предпочтительно по меньшей мере 0,7, более предпочтительно по меньшей мере 0,8, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,9, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,95.

[23] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное инертное ядро представляет собой пеллету с медианным размером частиц 50–10000 мкм, предпочтительно 100–3000 мкм, более предпочтительно 350–2000 мкм, еще более предпочтительно 500–1500 мкм, наиболее предпочтительно 700–1200 мкм.

[24] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное инертное ядро представляет собой пеллету с таким распределением частиц по размерам, что по меньшей мере в 85% пеллет размер частиц составляет 50–3000 мкм, предпочтительно 100–1500 мкм, более предпочтительно 350–1400 мкм, еще более предпочтительно 500–1200 мкм, наиболее предпочтительно 700–1200 мкм.

[25] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное инертное ядро представляет собой пеллету, содержащую сферу, состоящую из микрокристаллической целлюлозы, сахарозы, крахмала, маннита, карбоната кальция, кремнезема, винной кислоты, лактозы или комбинации перечисленного.

[26] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное инертное ядро представляет собой пеллету, содержащую сферу, состоящую из микрокристаллической целлюлозы.

[27] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное инертное ядро фармакологически неактивно и содержит моносахарид, дисахарид, олигосахарид, полисахарид, кремнезем, винную кислоту или комбинацию перечисленного в качестве главного компонента.

[28] Способ по любому из пунктов 1–27, отличающийся тем, что указанное инертное ядро представляет собой пеллету в форме сферы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, сахарозы, крахмала, маннита, карбоната кальция, кремнезема, винной

кислоты, лактозы или комбинации перечисленного, предпочтительно, микрокристаллической целлюлозы.

[29] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное инертное ядро фармацевтически неактивно.

5 [30] Способ по любому из пунктов 1–26, отличающийся тем, что указанное инертное ядро содержит по меньшей мере один активный агент.

[31] Способ по пункту 30, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один активный агент представлен в форме по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента.

10 [32] Способ по пункту 31, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент представлено тем же антителом, что и по меньшей мере одно антитело в лекарственном покрытии, или другим антителом.

[33] Способ по любому из пунктов 30–32, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один активный агент инертного ядра высвобождается одновременно с
15 указанным по меньшей мере одним антителом в лекарственном покрытии при погружении указанной твердой лекарственной формы в водную среду.

[34] Способ по любому из пунктов 30–32, отличающийся тем, что высвобождение по меньшей мере одного активного агента инертного ядра начинается позже и/или отличается большей/меньшей скоростью высвобождения, чем у по меньшей мере
20 одного антитела или его функционального фрагмента в лекарственном покрытии, при погружении указанной твердой лекарственной формы в водную среду.

[35] Способ по любому из пунктов 20–35, отличающийся тем, что указанная пеллета содержит покрытие, осажденное на сфере (например, изолирующее покрытие).

[36] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что
25 указанное полимерное связующее в лекарственном покрытии выбрано из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ); метилцеллюлозы (МЦ); поливинилпирролидона (ПВП); гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ); привитого сополимера макрогола-поли(винилового спирта) (например, Kollidon® IR); и их комбинаций; предпочтительно, ГПМЦ или МЦ; более предпочтительно – ГПМЦ.

[37] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное полимерное связующее в лекарственном покрытии подходит для лекарственного покрытия для немедленного высвобождения.

5 [38] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро высушивают с одновременным проведением стадии b), предпочтительно потоком воздуха на входе в псевдооживленный слой.

10 [39] Способ по пункту 38, отличающийся тем, что указанный воздух на входе имеет температуру до 65°C, предпочтительно до 60°C, более предпочтительно до 55°C, более предпочтительно от 40 до 50°C, еще более предпочтительно – приблизительно 45°C.

[40] Способ по любому из пунктов 1–35, отличающийся тем, что указанное полимерное связующее в лекарственном покрытии содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения.

15 [41] Способ по пункту 40, отличающийся тем, что указанное полимерное связующее в лекарственном покрытии подходит для лекарственного покрытия для продолжительного высвобождения.

[42] Способ по пункту 40 или 41, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения добавляют в жидкость для покрытия активным агентом в форме водной суспензии (водной дисперсии).

[43] Способ по любому из пунктов 40 или 42, отличающийся тем, что влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро высушивают по завершении стадии b).

25 [44] Способ по пункту 43, отличающийся тем, что температура высушивания не превышает 65°C, предпочтительно не превышает 60°C, более предпочтительно не превышает 55°C, и высушивание проводят предпочтительно в печи или на оборудовании с псевдооживленным слоем, более предпочтительно на оборудовании крупного масштаба с псевдооживленным слоем.

[45] Способ по пункту 43 или 44, отличающийся тем, что влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро высушивают в течение 30 минут – 30 часов, предпочтительно в течение приблизительно 30 мин – 24 часов.

5 [46] Способ по любому из пунктов 40–45, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения
выбрано из группы, состоящей из поли(этилакрилата, метилметакрилата) 2:1
(например, Eudragit® NM 30D, Eudragit® NE 30D); поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D);
10 поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D); этилцеллюлозы (например, Surelease® или Aquacoat® ECD), поливинилацетата (например, Kollicoat® SR 30D); и комбинаций перечисленного.

[47] Способ по любому из пунктов 40–46, отличающийся тем, что соотношение
15 указанного по меньшей мере одного полимерного связующего для продолжительного высвобождения к указанному по меньшей мере одному антители или его функциональному фрагменту (по массе) модифицирует скорость высвобождения
указанного по меньшей мере одного антителя или его функционального фрагмента, при этом большее соотношение приводит к меньшей скорости высвобождения.

[48] Способ по любому из пунктов 40–47, отличающийся тем, что указанное по
20 меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения (S) и указанное по меньшей мере одно антители или его функциональный фрагмент (A) присутствуют в жидкости для покрытия активным агентом в соотношении S/A (по массе), составляющем 0,5 к 100, предпочтительно – 10 к 30, более предпочтительно – 15 к 25.

25 [49] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом дополнительно содержит предотвращающий слипание агент.

[50] Способ по пункту 49, отличающийся тем, что указанный предотвращающий
30 слипание агент выбран из коллоидного диоксида кремния, мезопористого кремнезема, моностеарат глицерина (МСГ), стеариновой кислоты, стеарата магния и талька,

предпочтительно, мезопористого кремнезема или МСГ, более предпочтительно – мезопористого кремнезема.

[51] Способ по пункту 49 или 50, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит 0,1–50 масс.%, предпочтительно 1–30 масс.%, более
5 предпочтительно 10–20 масс.% или 5–50 масс.% предотвращающего слипание агента от общей массы твердых полимерных связующих.

[52] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом дополнительно содержит пластификатор.

[53] Способ по пункту 52, отличающийся тем, что указанный пластификатор выбран
10 из группы, состоящей из триэтилцитрата (ТЭЦ), полиэтиленгликоля, ацетилтриэтилцитрата, бутилцитрата, полисорбатов, 1,2-полипропиленгликоля и дибутилсебаката (ДБС).

[54] Способ по пункту 52 или 53, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит 5–35 масс.%, предпочтительно 10–30 масс.%, более
15 предпочтительно приблизительно 20–25 масс.% пластификатора от общей массы твердых полимерных связующих в жидкости для покрытия активным агентом.

[55] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит усилитель коалесценции.

[56] Способ по пункту 55, отличающийся тем, что указанный усилитель
20 коалесценции выбран из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 28, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 65, полисорбата 80, полисорбата 81, полисорбата 85, полксамера 124, полксамера 181, полксамера 188, полксамера 237, полксамера 331, полксамера 338 и полксамера 407, глицерилмоностеарата, полиэтоксилированного касторового масла, ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового
25 масла, макрогола 15 гидроксистеарата, полиоксил-15-гидроксистеарата, каприлокапроила макрогола-8 глицерида, D- α -токоферола полиэтиленгликоля-1000 сукцината, глицерилмоностеарата, лецитина, сорбитана монопальмитата, жирных спиртов, таких как цетиловый спирт или олеиловый спирт, натрия гликолята, натрия де(з)оксихолата, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, алкилполи(этиленоксида),
30 алкилгликозида, алкилполиглюкозида, октилглюкозида, децилмальтозида, монолаурата

пропиленгликоля (например, лаурогликоль (Lauroglycol 90)); и комбинаций перечисленного, предпочтительно, полисорбата, такого как полисорбат 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 и 85; полоксамера, такого как полоксамер 124, 181, 188, 237, 331, 338 и 407; алкилполиглюкозида (например, октилглюкозида и децилмальтозида); или монолаурата пропиленгликоля (например, лаурогликоля (Lauroglycol 90)); более предпочтительно монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol 90).

[57] Способ по пункту 55 или 56, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит 1–20 масс.%, предпочтительно 2–15 масс.%, более предпочтительно 5–10 масс.% усилителя коалесценции от общей массы твердых полимерных связующих для продолжительного высвобождения в жидкости для покрытия активным агентом.

[58] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный буфер (буферная соль) выбран из группы, состоящей из ацетатного буфера, цитратного буфера, гистидинового буфера, сукцинатного буфера, фосфатного буфера, гидроксиметиламинометанового (TRIS) буфера; и комбинаций перечисленного, предпочтительно, буфер с рН, совместимым по меньшей мере с одним антителом или его функциональным фрагментом, как вариант, предпочтительно, буфер с физиологическим рН.

[59] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанная твердая лекарственная форма представляет собой пеллету, микроноситель, сферу, минисферу, гранулу, таблетку или минитаблетку, предпочтительно, пеллету.

[60] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное лекарственное покрытие после стадии с) имеет среднюю толщину 0,5–300 мкм, предпочтительно 0,5–100 мкм, более предпочтительно 1–50 мкм, еще более предпочтительно 1–30 мкм.

[61] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что покрытая лекарственным средством и высушенная твердая лекарственная форма после стадии с) содержит 0,01–25 масс.%, предпочтительно 0,05–15 масс.%, более предпочтительно 0,1–10 масс.%, еще более предпочтительно 0,5–5 масс.%, еще более предпочтительно 0,7–3 масс.%, еще более предпочтительно 0,9–2,5 масс.% указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента.

[62] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное лекарственное покрытие содержит 0,5–60 масс.% антитела или его функционального фрагмента, 1–90 масс.% связующего, 0,001–70 масс.% буфера и 0–20 масс.% предотвращающего слипание агента; предпочтительно 5–50 масс.% антитела или его функционального фрагмента, 10–90 масс.% связующего, 0,1–60 масс.% буфера и 0–15 масс.% предотвращающего слипание агента; более предпочтительно 10–50 масс.% антитела или его функционального фрагмента, 20–85 масс.% связующего, 0,1–60 масс.% буфера и 0,5–10 масс.% предотвращающего слипание агента; наиболее предпочтительно 20–50 масс.% антитела или его функционального фрагмента, 30–80 масс.% связующего, 1–60 масс.% буфера и 0–8 масс.% предотвращающего слипание агента от общей массы высушенного лекарственного покрытия.

[63] Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий после стадии с), стадия

d) нанесения по меньшей мере одного дополнительного покрытия в форме покрытия для продолжительного высвобождения, путем наслаивания на твердую лекарственную форму с стадии с) жидкого покрытия для продолжительного высвобождения с применением напыления, предпочтительно, напыления в псевдооживленном слое, с последующим высушиванием указанной влажной твердой лекарственной формы с нанесенными слоями, предпочтительно с использованием устройства с псевдооживленным слоем или печи.

[64] Способ по пункту 63, отличающийся тем, что жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит по меньшей мере один полимер для продолжительного высвобождения, выбранный из группы, состоящей из поли(этилакрилата, метилметакрилата) 2:1 (например, Eudragit® NM 30D, Eudragit® NE 30D); поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D); поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D); этилцеллюлозы (например, Surelease® или Aquacoat® ECD), поливинилацетата (например, Kollicoat® SR 30D); и комбинаций перечисленного.

[65] Способ по пункту 63 или 64, отличающийся тем, что в твердой лекарственной форме после стадии d) масса полимера увеличивается на 1–35 масс.%, предпочтительно

на 2,5–25 масс.%, например, на 4,5–25 масс.%, 5–20 масс.% или 10–20 масс.% относительно твердой лекарственной формы до стадии d).

[66] Способ по любому из пунктов 63–65, отличающийся тем, что жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит 0,1–20 масс.%, предпочтительно 1–15 масс.%, более предпочтительно 2–10 масс.%, еще более предпочтительно 5–10 масс.%, еще более предпочтительно 6–9 масс.%, например, приблизительно 7–9 масс.%, приблизительно 6–8,5 масс.%, 6,5–8 масс.%, приблизительно 7–7,5 масс.% или приблизительно 8 масс.% полимера для продолжительного высвобождения от общей массы жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.

[67] Способ по любому из пунктов 63–66, отличающийся тем, что на стадии d) при высушивании псевдооживленный слой или печь имеет температуру от 40 до 65°C, предпочтительно приблизительно от 40 до 60°C.

[68] Способ по любому из пунктов 63–67, отличающийся тем, что указанная жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения дополнительно содержит предотвращающий слипание агент.

[69] Способ по любому из пунктов 63–68, отличающийся тем, что указанная жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения дополнительно содержит пластификатор.

[70] Способ по любому из пунктов 63–69, отличающийся тем, что указанный пластификатор выбран из группы, состоящей из триэтилцитрата (ТЭЦ), полиэтиленгликоля, ацетилтриэтилцитрата, бутилцитрата, полисорбатов, 1,2-полипропиленгликоля и дибутилсебаката (ДБС).

[71] Способ по любому из пунктов 63–70, отличающийся тем, что указанная жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит 5–35 масс.%, предпочтительно 10–30 масс.%, более предпочтительно приблизительно 20–25 масс.% пластификатора от общей массы твердых полимерных веществ для продолжительного высвобождения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.

[72] Способ по любому из пунктов 63–71, отличающийся тем, что указанная жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит усилитель коалесценции.

[73] Способ по любому из пунктов 63–72, отличающийся тем, что указанный усилитель коалесценции выбран из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 28, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 65, полисорбата 80, полисорбата 81, полисорбата 85, полоксамера 124, полоксамера 181, полоксамера 188, полоксамера 237, полоксамера 331, полоксамера 338 и полоксамера 407, глицерилмоностеарата, полиэтоксильированного касторового масла, ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла, макрогола 15 гидроксистеарата, полиоксил-15-гидроксистеарата, каприлокапроила макрогола-8 глицерида, D- α -токоферола полиэтиленгликоля-1000 сукцината, глицерилмоностеарата, лецитина, сорбитана монопальмитата, жирных спиртов, таких как цетиловый спирт или олеиловый спирт, натрия гликолята, натрия де(з)оксихолата, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, алкилполи(этиленоксида), алкилгликозида, алкилполиглюкозида, октилглюкозида, децилмальтозида, монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol 90); и комбинаций перечисленного, предпочтительно полисорбата, такого как полисорбат 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 и 85; полоксамера, такого как полоксамер 124, 181, 188, 237, 331, 338 и 407; алкилполиглюкозида (например, октилглюкозида и децилмальтозида); или монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol 90); более предпочтительно монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ 90).

[74] Способ по любому из пунктов 63–73, отличающийся тем, что указанная жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит 1–20 масс.%, предпочтительно 2–15 масс.%, более предпочтительно 5–10 масс.% усилителя коалесценции от общей массы твердых полимерных веществ для продолжительного высвобождения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.

[75] Способ по любому из пунктов 63–74, отличающийся тем, что на стадии d) в указанном аппарате для напыления температура воздуха на входе не превышает 65°C, предпочтительно составляет 35–60°C, а давление атомизации на сопле составляет 25 – 100 кПа.

- [76] Способ по любому из пунктов 63–75, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один полимер для продолжительного высвобождения представляет собой поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D), или поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D), или их смеси, и тем, что влажную твердую лекарственную форму с нанесенными слоями высушивают в псевдооживленном слое или печи, при 35–45°C, предпочтительно приблизительно 40°C, в течение 30 минут – 30 часов, предпочтительно 30 мин – 24 часов.
- 5
- [77] Способ по пункту 76, отличающийся тем, что указанная жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит приблизительно 6–8,5 масс.%, предпочтительно 6,5–8 масс.%, более предпочтительно приблизительно 7–7,5 масс.% полимера относительно общей массы жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.
- 10
- [78] Способ по любому из пунктов 76–77, отличающийся тем, что при покрытии напылением температура воздуха на входе составляет приблизительно 40°C.
- [79] Способ по любому из пунктов 76–78, отличающийся тем, что при покрытии напылением давление атомизации воздуха на распылительном сопле составляет приблизительно 25–100 кПа, предпочтительно 25–50 кПа.
- 15
- [80] Способ по любому из пунктов 76–79, отличающийся тем, что в твердой лекарственной форме после стадии d) масса полимера увеличивается на 16,5–20 масс.%, предпочтительно приблизительно на 19 масс.% относительно твердой лекарственной формы до стадии d), и она не содержит усилителя коалесценции.
- 20
- [81] Способ по пункту 76–79, отличающийся тем, что жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит 5–10 масс.% усилителя коалесценции от общей массы твердых полимерных веществ для продолжительного высвобождения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.
- 25
- [82] Способ по пункту 81, отличающийся тем, что указанный усилитель коалесценции выбран из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 28,
- 30

полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 65, полисорбата 80, полисорбата 81, полисорбата 85, полуксамера 124, полуксамера 181, полуксамера 188, полуксамера 237, полуксамера 331, полуксамера 338 и полуксамера 407, глицерилмоностеарата, полиэтокселированного касторового масла, ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла, макрогола 15 гидроксистеарата, полиоксил-15-гидроксистеарата, каприлокапроила макрогола-8 глицерида, D- α -токоферола полиэтиленгликоля-1000 сукцината, глицерилмоностеарата, лецитина, сорбитана монопальмитата, жирных спиртов, такие как цетиловый спирт или олеиловый спирт, натрия гликолята, натрия де(з)оксихолата, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, алкилполи(этиленоксида), алкилгликозида, алкилполиглюкозида, октилглюкозида, децилмальтозида, монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ 90); и комбинаций перечисленного, предпочтительно полисорбата, такого как полисорбат 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 и 85; полуксамера, такого как полуксамер 124, 181, 188, 237, 331, 338 и 407; алкилполиглюкозида (например, октилглюкозида и децилмальтозида); или монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ 90); более предпочтительно монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ 90).

[83] Способ по пункту 81 или 82, отличающийся тем, что в твердой лекарственной форме после стадии d) масса полимера в покрытии для продолжительного высвобождения увеличивается на 3–10 масс.%, предпочтительно приблизительно на 5–20 масс.% относительно твердой лекарственной формы до стадии d).

[84] Способ по любому из пунктов 81–83, отличающийся тем, что влажную твердую лекарственную форму высушивают приблизительно при 40°C.

[85] Способ по любому из пунктов 81–84, отличающийся тем, что указанное покрытие для продолжительного высвобождения дополнительно содержит предотвращающий слипание агент.

[86] Способ по пункту 85, отличающийся тем, что указанный предотвращающий слипание агент представляет собой мезопористый кремнезем.

[87] Способ по пункту 85 или 86, отличающийся тем, что указанное покрытие для продолжительного высвобождения содержит 5–25 масс.%, предпочтительно приблизительно 10 масс.% предотвращающего слипание агента от общей массы

твердых полимерных веществ для продолжительного высвобождения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.

[88] Способ по любому из пунктов 76–87, отличающийся тем, что указанное покрытие для продолжительного высвобождения дополнительно содержит пластификатор, и тем, что указанный пластификатор предпочтительно представляет собой ДБС или ТЭЦ, более предпочтительно ТЭЦ.

[89] Способ по пункту 88, отличающийся тем, что указанное покрытие для продолжительного высвобождения содержит 5–35 масс.%, предпочтительно 15–25 масс.%, более предпочтительно приблизительно 20 масс.% пластификатора от общей массы твердых полимерных веществ для продолжительного высвобождения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.

[90] Способ по любому из пунктов 63–75, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один полимер для продолжительного высвобождения представляет собой водную дисперсию этилцеллюлозы, и тем, что влажную твердую лекарственную форму с нанесенными слоями высушивают при 55–65°C, предпочтительно приблизительно 60°C, на протяжении периода времени до 30 часов, предпочтительно от 30 мин до 24 часов, более предпочтительно приблизительно от 30 мин до 24 часов.

[91] Способ по пункту 90, отличающийся тем, что указанная жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит (по массе) 6–9 масс.%, предпочтительно приблизительно 8 масс.% полимера относительно общей массы жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.

[92] Способ по пункту 90 или 91, отличающийся тем, что при покрытии напылением используют устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, при этом температура воздуха на входе предпочтительно составляет приблизительно 55–60°C.

[93] Способ по любому из пунктов 90–92, отличающийся тем, что при покрытии напылением давление атомизации воздуха на распылительном сопле составляет 25–100 кПа, предпочтительно приблизительно 25–50 кПа.

[94] Способ по любому из пунктов 90–93, отличающийся тем, что в твердой лекарственной форме после стадии d) масса полимера увеличивается на 3–30 масс.%, предпочтительно приблизительно 15–25 масс.% покрытия для продолжительного

высвобождения относительно твердой лекарственной формы до стадии d), и она не содержит усилителя коалесценции.

[95] Способ по любому из пунктов 90–94, отличающийся тем, что указанная жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит 5–15 масс.%, предпочтительно приблизительно 10 масс.% усилителя коалесценции от общей массы твердых полимерных веществ для продолжительного высвобождения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.

[96] Способ по пункту 95, отличающийся тем, что указанный усилитель коалесценции выбран из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 28, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 65, полисорбата 80, полисорбата 81, полисорбата 85, полоксамера 124, полоксамера 181, полоксамера 188, полоксамера 237, полоксамера 331, полоксамера 338 и полоксамера 407, глицерилмоностеарата, полиэтоксильированного касторового масла, ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла, макрогола 15 гидроксистеарата, полиоксил-15-гидроксистеарата, каприлокапроила макрогола-8 глицерида, D- α -токоферола полиэтиленгликоля-1000 сукцината, глицерилмоностеарата, лецитина, сорбитана монопальмитата, жирных спиртов, таких как цетиловый спирт или олеиловый спирт, натрия гликолята, натрия де(з)оксихолата, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, алкилполи(этиленоксида), алкилгликозида, алкилполиглюкозида, октилглюкозида, децилмальтозида, монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ 90); и комбинаций перечисленного, предпочтительно полисорбата, такого как полисорбат 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 и 85; полоксамера, такого как полоксамер 124, 181, 188, 237, 331, 338 и 407; алкилполиглюкозида (например, октилглюкозида и децилмальтозида); или монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ 90); более предпочтительно монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ 90).

[97] Способ по любому из пунктов 95 или 96, отличающийся тем, что в твердой лекарственной форме после стадии d) масса полимера увеличивается на 3–20 масс.% относительно твердой лекарственной формы до стадии d).

[98] Способ по любому из пунктов 95–97, отличающийся тем, что влажную твердую лекарственную форму высушивают при приблизительно 60°C в течение 30 минут – 24 часов, предпочтительно в течение 30 минут – 10 часов.

[99] Способ по любому из пунктов 90–98, отличающийся тем, что указанное покрытие для продолжительного высвобождения дополнительно содержит пластификатор.

5 [100] Способ по пункту 99, отличающийся тем, что указанный пластификатор представляет собой ТЭЦ или ДБС, предпочтительно – ДБС.

[101] Способ по любому из пунктов 90–100, отличающийся тем, что указанное покрытие для продолжительного высвобождения содержит 5–35 масс.%, предпочтительно 10–25 масс.%, более предпочтительно приблизительно 25 масс.% пластификатора от общей массы твердых полимерных веществ для продолжительного
10 высвобождения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.

[102] Способ по любому из пунктов 40–101 отличающийся тем, что указанное покрытие для продолжительного высвобождения или указанное полимерное связующее для продолжительного высвобождения в лекарственном покрытии обуславливает
15 профиль высвобождения по меньшей мере одного антитела или его фрагмента, при котором обеспечивается продолжительное высвобождение по меньшей мере одного антитела или его фрагмента в твердой лекарственной форме по существу с постоянной скоростью высвобождения, составляющей по меньшей мере 80%, предпочтительно по
20 меньшей мере 90%, в течение 4–30 часов, предпочтительно 8–24 часов, более предпочтительно 16–24 часов, еще более предпочтительно 24 часов, при постоянном погружении указанной твердой лекарственной формы в водный раствор и непрерывном встряхивании.

[103] Способ по любому из пунктов 40–102, отличающийся тем, что количество
25 покрытия для продолжительного высвобождения от общей массы твердой лекарственной формы после стадии d) или количество полимерного связующего для продолжительного высвобождения в лекарственном покрытии в общей массе лекарственного покрытия прямо коррелирует со скоростью высвобождения указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из указанной
30 твердой лекарственной формы, при этом большее количество покрытия для продолжительного высвобождения или большее количество полимерного связующего

для продолжительного высвобождения в лекарственном покрытии обуславливает меньшую скорость высвобождения.

[104] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом на стадии а) и/или жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения на стадии d) содержит(ат) по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество.

[105] Способ по пункту 104, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом и/или жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержат 0,005–2,0 масс.%, 0,01–1 масс.%, более предпочтительно 0,05–0,8 масс.%, еще более предпочтительно приблизительно 0,1–0,5 масс.% поверхностно-активного вещества.

[106] Способ по пункту 104 или 105, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 28, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 65, полисорбата 80, полисорбата 81, полисорбата 85, полоксамера 124, полоксамера 181, полоксамера 188, полоксамера 237, полоксамера 331, полоксамера 338 и полоксамера 407, глицерилмоностеарата, полиэтиоксилированного касторового масла, ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла, макрогола 15 гидроксистеарата, полиоксил-15-гидроксистеарата, каприлокапроила макрогола-8 глицерида, D- α -токоферола полиэтиленгликоля-1000 сукцината, глицерилмоностеарата, лецитина, сорбитана монопальмитата, цетилового спирта, олеилового спирта, натрия гликолята, натрия де(з)оксихолата, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, алкилполи(этиленоксида), алкилгликозида, алкилполиглюкозида, октилглюкозида, децилмальтозида; и комбинаций перечисленного.

[107] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом на стадии а) и/или жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения на стадии d) содержит(ат) по меньшей мере одно дополнительное вспомогательное вещество, выбранное из антиоксидантов, увлажнителей, защитных коллоидов, красителей, наполнителей, ингибиторов протеазы, усилителей проницаемости; и комбинаций перечисленного.

- [108] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанная твердая лекарственная форма содержит количество указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента, позволяющее вводить терапевтически эффективную дозу указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента в виде однократной разовой дозы.
- [109] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный функциональный фрагмент антитела представляет собой Fab-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, scFv, dsFv, VHH, диатело, триатело, тетратело, слитый Fc-белок или минитело.
- [110] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент выбрано из антител, специфичных к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α), и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к интегрину $\alpha 4\beta 7$, и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к CD3, CD4 или CD20, и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к интерлейкину 6 (ИЛ-6), интерлейкину 12 (ИЛ-12), интерлейкину 13 (ИЛ-13), интерлейкину 23 (ИЛ-23) или их рецепторам, и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к CXCL10/IP-10, и их функциональных фрагментов, и антител, специфичных к белковой субъединице p40, и их функциональные фрагментов.
- [111] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное антитело или его функциональный фрагмент подходит для применения для лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), такого как болезнь Крона или язвенный колит.
- [112] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент выбрано из инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта, цертолизумаба пегола, голимумаба, визилизумаба, элдемумаба, абрилумаба, канакинумаба, тоцилизумаба, устекинумаба, натализумаба, этролизумаба, приликсимаба, ведолизумаба и их функциональных фрагментов; из антител против ФНО- α или их функциональных фрагментов с переменными доменами легких цепей и/или переменными доменами тяжелых цепей, содержащими определяющие комплементарность области (CDR) с

последовательностями аминокислот, раскрытыми в пункте формулы 2 РСТ/ЕР2017/056218, в пункте формулы 2 РСТ/ЕР2017/056246, в пункте формулы 2 РСТ/ЕР2017/056237 и/или в пункте формулы 2 РСТ/ЕР2017/056227, в первоначальном поданном варианте; из антител против ФНО- α или их функциональных фрагментов, содержащих последовательность аминокислот переменного домена тяжелой цепи и/или последовательность аминокислот переменного домена легкой цепи по пункту формулы 4 РСТ/ЕР2017/056218, пунктам формулы 5 и 6 РСТ/ЕР2017/056246, пунктам формулы 5 и 6 РСТ/ЕР2017/056237, и/или пункту формулы 4 РСТ/ЕР2017/056227, в первоначальном поданном варианте; и комбинаций перечисленного.

10 [113] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное антитело или его функциональный фрагмент выбран(о) из антител, специфичных к ФНО- α , и их функциональных фрагментов.

[114] Способ по пункту 113, отличающийся тем, что указанное антитело, специфическое в отношении ФНО- α , или его функциональный фрагмент выбрано из инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта, цертолизумаба пегола, голимумаба и их функциональных фрагментов; из антител против ФНО- α или их функциональных фрагментов с переменными доменами легких цепей и/или переменными доменами тяжелых цепей, содержащими определяющие комплементарность области (CDR) с последовательностями аминокислот, раскрытыми в пункте формулы 2 РСТ/ЕР2017/056218, пункте формулы 2 РСТ/ЕР2017/056246, пункте формулы 2 РСТ/ЕР2017/056237 и/или пункте формулы 2 РСТ/ЕР2017/056227, в первоначальном поданном варианте; из антител против ФНО- α или их функциональных фрагментов, содержащих последовательность аминокислот переменного домена тяжелой цепи и/или последовательность аминокислот переменного домена легкой цепи по пункту формулы 4 РСТ/ЕР2017/056218, пунктам формулы 5 и 6 РСТ/ЕР2017/056246, пунктам формулы 5 и 6 РСТ/ЕР2017/056237 и/или пункту формулы 4 РСТ/ЕР2017/056227, в первоначальном поданном варианте; и комбинаций перечисленного.

[115] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что в любое время на стадиях а) и с) температура указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента ниже температуры плавления (T_m) указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента.

[116] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что в любое время на стадиях а) и с) температура указанного антитела или его функционального фрагмента ниже 65°C, предпочтительно не выше 60°C, более предпочтительно не выше 55°C, более предпочтительно приблизительно 45–50°C.

5 [117] Способ по любому из пунктов 63–116, отличающийся тем, что стадия d) проводят при температуре не выше 65°C, предпочтительно не выше 60°C.

[118] Способ по любому из пунктов 63–117, отличающийся тем, что стадия d) проводят при температуре ниже температуры плавления (T_m) указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента в указанной твердой
10 лекарственной форме.

[119] Способ по любому из пунктов 63–116, отличающийся тем, что в любое время на стадиях а) и d) температура указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента ниже температуры плавления (T_m) указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента.

15 [120] Способ по любому из пунктов 63–119, отличающийся тем, что на стадии d) используют водную дисперсию этилцеллюлозы, и тем, что стадия d) проводят при температуре ниже 65°C, предпочтительно не выше 60°C.

[121] Способ по любому из пунктов 63–119, отличающийся тем, что на стадии d) используют водную дисперсию поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D) или
20 поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D) или их смесей, и тем, что стадия d) проводят при температуре ниже 55°C, предпочтительно не выше 50°C, более предпочтительно не выше 45°C.

25 [122] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанная твердая лекарственная форма представляет собой лекарственную форму для продолжительного высвобождения, позволяющую продолжительное высвобождение указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента на протяжении периода времени по меньшей мере 5 часов, предпочтительно по меньшей мере
30 мере 10 часов, более предпочтительно по меньшей мере 12 часов, еще более

предпочтительно по меньшей мере 15 часов, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 часов, наиболее предпочтительно по меньшей мере 24 часов, при постоянном погружении указанной твердой лекарственной формы в водный раствор и при непрерывном встряхивании.

5 [123] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что после высушивания на стадии с) или после стадии d), в случае нанесения по меньшей мере одного дополнительного покрытия в форме покрытия для продолжительного высвобождения в качестве стадии d), влагосодержание в указанной твердой лекарственной форме составляет менее 10 масс.%, предпочтительно менее 8 масс.%,
10 более предпочтительно менее 5 масс.%, еще более предпочтительно менее 3 масс.%, еще более предпочтительно 1,5 масс.% наиболее предпочтительно менее 1 масс.% от общей массы указанной твердой лекарственной формы после стадии с) или после стадии d), соответственно.

[124] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что
15 указанная твердая лекарственная форма предназначена для перорального введения.

[125] Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий после стадии с) или после стадии d), в случае нанесения по меньшей мере одного дополнительного покрытия в форме покрытия для продолжительного высвобождения в качестве стадии d), стадия нанесения по меньшей мере одного дополнительного
20 покрытия в форме покрытия для замедленного высвобождения, при этом указанная твердая лекарственная форма предназначена для перорального введения.

[126] Способ по пункту 125, отличающийся тем, что указанное покрытие для замедленного высвобождения наносят путем напыления, предпочтительно путем напыления в псевдооживленном слое.

25 [127] Способ по пункту 125 или 126, отличающийся тем, что указанное покрытие для замедленного высвобождения содержит по меньшей мере один компонент, выбранный из материалов для покрытия, распадающихся рН-зависимым образом; материалов для покрытия, распадающихся зависимым от времени образом; материалов для покрытия, распадающихся за счет ферментативных триггеров в среде кишечника; и комбинаций
30 перечисленного.

[128] Способ по пункту 127, отличающийся тем, что

- материалы для покрытия, распадающиеся рН-зависимым образом, выбраны из поливинилацетатфталата; ацетат-тримеллитата целлюлозы; фталата гидроксипропилметилцеллюлозы HP-50, HP-55 или HP-55S; ацетата-фталата целлюлозы; ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС); поли(метакриловой кислоты, этилакрилата) 1:1 (Eudragit® L100-55, Eudragit® L30D-55); поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:1 (Eudragit® L-100, Eudragit® L12.5); поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:2 (Eudragit® S-100, Eudragit® S12,5, Eudragit® FS30D); и комбинаций перечисленного;
- материалы для покрытия, распадающиеся рН-зависимым образом, выбраны из поли(этилакрилата, метилметакрилата) 2:1 (например, Eudragit® NM 30D); поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D); ; этилцеллюлозы (например, Surelease® или Aquacoat® ECD); поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D); поливинилацетата (например, Kollicoat® SR 30D); и их комбинаций; и
- материалы для покрытия, распадающиеся за счет ферментативных триггеров в среде кишечника, выбраны из хондроитинсульфата; циклодекстрина; пектина; гуаровой камеди; хитозана; инулина; лактулозы; раффинозы; стахиозы; альгината; декстрана; ксантановой камеди; камеди бобов рожкового дерева; арабиногалактана; амилозы; пуллулана; каррагинана; склероглюкана; хитина; курдулана; левана; амилопектина; крахмала; резистентного крахмала; азосоединений, разлагаемых расщепляющими азо-связи бактериями; и комбинаций перечисленного.

[129] Способ по любому из пунктов 125–128, отличающийся тем, что указанное покрытие для замедленного высвобождения содержит комбинацию по меньшей мере одного материала для покрытия, распадающегося рН-зависимым образом, и по меньшей мере одного материала для покрытия, распадающегося за счет ферментативных триггеров в среде кишечника.

[130] Способ по любому из пунктов 125–129, отличающийся тем, что указанное покрытие для замедленного высвобождения содержит комбинацию по меньшей мере одного кишечнорастворимого полимера, предпочтительно поли(метакриловой кислоты,

метилметакрилата) 1:2 (например, Eudragit® S), и по меньшей мере одного полисахарида, выбранного из хондроитинсульфата, циклодекстрина, хитозана, декстрана, арабиногалактана, амилозы, пуллулана, каррагинана, склероглюкана, хитина, курдулана, левана, амилопектина, крахмала, резистентного крахмала; и комбинаций перечисленного, предпочтительно – резистентного крахмала.

[131] Способ по любому из пунктов 125–130, отличающийся тем, что указанное покрытие для замедленного высвобождения содержит i) внутреннее покрытие, содержащее частично нейтрализованный кишечнорастворимый полимер с показателем рН, доведенным до 8, например, частично нейтрализованные поли(метакриловую кислоту, метилметакрилат 1:2 (Eudragit® S) с показателем рН, доведенным до 8, и содержащее буферную соль; и ii) наружное покрытие, содержащее комбинацию по меньшей мере одного кишечнорастворимого полимера, предпочтительно поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:2 (Eudragit® S), и по меньшей мере одного полисахарида, выбранного из хондроитинсульфата, циклодекстрина, хитозана, декстрана, арабиногалактана, амилозы, пуллулана, каррагинана, склероглюкана, хитина, курдулана, левана, амилопектина, крахмала, резистентного крахмала; и комбинаций перечисленного, предпочтительно – резистентного крахмала.

[132] Способ по пункту 130 или 131, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один компонент, например, комбинация по меньшей мере одного кишечнорастворимого полимера, предпочтительно поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:2 (например, Eudragit® S), и по меньшей мере одного полисахарида, выбранного из хондроитинсульфата, циклодекстрина, хитозана, декстрана, арабиногалактана, амилозы, пуллулана, каррагинана, склероглюкана, хитина, курдулана, левана, амилопектина, крахмала, резистентного крахмала; и комбинаций перечисленного, предпочтительно – резистентного крахмала, диспергирован в органическом растворителе, смеси органических растворителей или смеси по меньшей мере одного органического растворителя и воды, который наносят на твердую лекарственную форму, например, путем покрытия напылением, предпочтительно, покрытия напылением в псевдооживленном слое.

[133] Способ по пункту 132, отличающийся тем, что указанная комбинация диспергирована в смеси по меньшей мере одного органического растворителя и воды, полученной путем смешивания кишечнорастворимого полимера, растворенного в

органическом растворителе, с водной редисперсией по меньшей мере одного полисахарида

[134] Способ по любому из пунктов 125–133, отличающийся тем, что указанное покрытие для замедленного высвобождения наносят путем напыления, предпочтительно путем напыления в псевдооживленном слое.

[135] Способ по любому из пунктов 125–134, предусматривающий начало нацеленного высвобождения указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из покрытия для замедленного высвобождения в терминальном отделе подвздошной кишки, тонкотолстокишечной области, восходящей ободочной кишке, поперечной ободочной кишке или нисходящей ободочной кишке.

[136] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что доля общего содержания антитела или его функционального фрагмента, находящегося в твердой лекарственной форме в виде димеров и других агрегатов, не превышает более чем на 15%, предпочтительно на 12%, более предпочтительно на 10%, еще более предпочтительно на 8%, еще более предпочтительно на 7%, еще более предпочтительно на 5%, еще более предпочтительно на 3%, 2 % или 1,5 % долю общего содержания антитела или его функционального фрагмента, находящегося в виде димеров и других агрегатов в момент добавления указанного антитела или его функционального фрагмента в жидкость для покрытия активным агентом.

[137] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что доля общего содержания антитела или его функционального фрагмента, находящегося в твердой лекарственной форме в виде фрагментов полноразмерного антитела или его функционального фрагмента, по существу не увеличивается с момента добавления указанного антитела или его функционального фрагмента в жидкость для покрытия активным агентом.

[138] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что доля общего содержания антитела или его функционального фрагмента, находящегося в твердой лекарственной форме в виде фрагментов полноразмерного антитела или его функционального фрагмента, не превышает более чем на 15%, предпочтительно на 12%, более предпочтительно на 10%, еще более предпочтительно на 8%, еще более предпочтительно на 7%, еще более предпочтительно на 5%, еще более

предпочтительно на 3%, 2 % или 1,5 % долю общего содержания антитела или его функционального фрагмента, находящегося в виде фрагментов полноразмерного антитела или его функционального фрагмента в момент добавления указанного антитела или его функционального фрагмента в жидкость для покрытия активным агентом.

5
[139] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанная твердая лекарственная форма содержит лекарственное покрытие для немедленного высвобождения, обеспечивающее извлечение по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 80%, более предпочтительно по меньшей мере 90%,
10 еще более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 97%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99 % указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из указанного лекарственного покрытия в пределах 1 часа непрерывного погружения твердой лекарственной формы с лекарственным покрытием в качестве внешнего покрытия в
15 водный раствор при непрерывном встряхивании.

[140] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное полимерное связующее в лекарственном покрытии содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, обеспечивающее извлечение по меньшей мере 40%, предпочтительно по меньшей мере
20 50%, более предпочтительно по меньшей мере 60%, еще более предпочтительно по меньшей мере 70%, еще более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85%, еще более предпочтительно по меньшей мере 90%, еще более предпочтительно по меньшей мере 93%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 95 % указанного по меньшей мере одного антитела или его
25 функционального фрагмента из указанного лекарственного покрытия в пределах 4 часов, или 6 часов, или 8 часов, или 10 часов, или 12 часов, или 14 часов, или 16 часов, или 18 часов, или 20 часов, или 22 часов, или 24 часов, или 26 часов, или 28 часов, или 30 часов и т.п., непрерывного погружения указанной твердой лекарственной формы в водный раствор при непрерывном встряхивании.

30 [141] Способ по любому из предшествующих пунктов, включающий дополнительный стадия обеспечения системы доставки лекарственных средств с множественными частицами, например, саше/стик-пакета, устройства-трубочки для питья (XStraw®),

таблетки/минитаблетки или капсулы, предпочтительно, содержащей общее количество указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента, подходящее для перорального введения пациенту-человеку.

5 [142] Твердая лекарственная форма, получаемая способом по любому из пунктов 1–141.

[143] Твердая лекарственная форма по пункту 142 для применения при местном лечении заболевания ЖКТ, предпочтительно, ВЗК, рака ободочной и прямой кишки, рака тонкого кишечника, целиакия, инфекций желудочно-кишечного тракта (например, инфекции *Clostridium difficile*), более предпочтительно – ВЗК.

10 [144] Твердая лекарственная форма для применения по пункту 143, при этом указанное ВЗК представляет собой болезнь Крона или язвенный колит.

[145] Твердая лекарственная форма по любому из пунктов 142–144 для применения при местном лечении терминальном отделе подвздошной кишки, тонкотолстокишечной области, восходящей ободочной кишке, поперечной ободочной 15 кишке или нисходящей ободочной кишке пациента.

[146] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами, включающая несколько твердых лекарственных форм, каждая из которых может быть получена способом по любому из пунктов 1–141, при этом система доставки лекарственных средств с множественными частицами предпочтительно представляет 20 собой саше/стик-пакет, устройство-трубочку для питья (XStraw®), капсулу или таблетку/минитаблетку.

[147] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами, включающая совокупность единиц твердой лекарственной формы, каждая из которых содержит i) инертное ядро и ii) лекарственное покрытие, содержащее по меньшей мере 25 одно антитело или его функциональный фрагмент, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее; и, необязательно, предотвращающий слипание агент и/или поверхностно-активное вещество, при этом каждая единица твердой лекарственной формы предпочтительно содержит заранее заданную ось и одинаковый заранее заданный профиль поперечного сечения, причем по меньшей мере 80% от числа 30 указанных единиц твердой лекарственной формы, предпочтительно 90%, более

предпочтительно 95%, имеют медианное соотношение геометрических размеров от 0,7 до 1,7, где соотношение геометрических размеров определено как результат деления длины единицы твердой лекарственной формы вдоль заранее заданной оси на наименьший поперечный размер.

- 5 [148] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по пункту 147, отличающаяся тем, что медианное соотношение геометрических размеров превышает 0,8, предпочтительно выше 0,9 и ниже 1,6, предпочтительно ниже 1,5, более предпочтительно ниже 1,4, еще более предпочтительно ниже 1,3, еще более предпочтительно ниже 1,2, наиболее предпочтительно составляет приблизительно 1.
- 10 [149] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по пункту 147 или 148, отличающаяся тем, что размах значений соотношения геометрических размеров указанных единиц твердой лекарственной формы составляет менее 0,9, предпочтительно менее 0,8, более предпочтительно менее 0,7, еще более предпочтительно менее 0,6, наиболее предпочтительно менее 0,5.
- 15 [150] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 147–149, обеспечивающая извлечение по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 93%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 97%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% указанного по
20 меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из единиц твердой лекарственной формы.
- [151] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 147–150, обеспечивающая извлечение по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 93%,
25 еще более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 97%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из единиц твердой лекарственной формы в пределах 30 мин, или 1 часов, или 2 часов непрерывного погружения указанной твердой лекарственной формы в водный раствор при
30 непрерывном встряхивании (немедленного высвобождения).

[152] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 147–150, отличающаяся тем, что единицы твердой лекарственной формы в составе системы доставки лекарственных средств с множественными частицами представлены единицами твердой лекарственной формы для продолжительного высвобождения.

[153] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 150 или 152, обеспечивающая извлечение по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 93%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 97%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% указанного по меньшей мере одного антигена или его функционального фрагмента из единиц твердой лекарственной формы в пределах 4 часов, или 6 часов, или 8 часов, или 10 часов, или 12 часов, или 14 часов, или 16 часов, или 18 часов, или 20 часов, или 22 часов, или 24 часов, или 26 часов, или 28 часов, или 30 часов, или 32 часов, или 34 часов, или 36 часов и т.п. непрерывного погружения указанной твердой лекарственной формы в водный раствор при непрерывном встряхивании (продолжительное высвобождение).

[154] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 147–153, отличающаяся тем, что указанные единицы твердой лекарственной формы содержат антиген или его функциональный фрагмент, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее в лекарственном покрытии, которое наносят на инертное ядро путем напыления.

[155] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 147 или 154, отличающаяся тем, что единицы твердой лекарственной формы содержат по меньшей мере одно дополнительное покрытие в форме покрытия для продолжительного высвобождения, и тем, что указанное покрытие для продолжительного высвобождения предпочтительно обладает свойствами согласно определению по любому из пунктов 64–75.

[156] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 147 или 155, отличающаяся тем, что указанные единицы твердой лекарственной формы представлены твердыми лекарственными формами,

полученными путем наслаивания лекарственного вещества в соответствии со способом по любому из пунктов 1–141.

[157] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 147–156, отличающаяся тем, что указанную систему доставки лекарственных средств с множественными частицами получают из нескольких единиц твердой лекарственной формы путем прессования, инкапсуляции.

[158] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 147–157, отличающаяся тем, что указанное по меньшей мере одно антителио или его функциональный фрагмент соответствует определению по любому из пунктов 109–114; и/или тем, что буфер соответствует определению по пункту 58; и/или тем, что по меньшей мере одно полимерное связующее соответствует определению по любому из пунктов 36–37 и 46–48, и/или тем, что необязательный предотвращающий слипание агент, и/или поверхностно-активное вещество, и/или дополнительные добавки соответствуют определениям по любому из пунктов 49–50, 52–53, 55–56 и 106.

[159] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 147–158, отличающаяся тем, что указанные единицы дозированной лекарственной формы имеют свойства согласно определению по любому из пунктов 61, 62 и 108.

[160] Система доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 147–159, отличающаяся тем, что указанная система доставки лекарственных средств с множественными частицами или индивидуальные единицы твердой лекарственной формы дополнительно содержат покрытие для замедленного высвобождения, которое наносят в качестве дополнительного покрытия, и тем, что указанное покрытие для замедленного высвобождения предпочтительно соответствует определению по любому из пунктов 126–135.

[161] Твердая лекарственная форма, включающая единицу дозированной лекарственной формы в составе системы доставки лекарственных средств с множественными частицами по любому из пунктов 147–160.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

- Фиг. 1: Общее описание состава суспензий для покрытия и эффектов процесса на адалимумаб. Оценивали эффект некоторых переменных процесса на адалимумаб в суспензии ГПМЦ-силоида (HPMC-Syloid® 244 FP), содержащей 5 мг/мл адалимумаба, применительно к общему содержанию белка, агрегации и фрагментации (фиг. 1A–C). Значимого увеличения содержания димеров (фиг. 1B) по сравнению с положительным контролем (стандарт 1,0 мг/мл) для образцов, собранных в ходе процесса, не наблюдалось. Аналогичным образом, не наблюдалось значимого увеличения уровня фрагментов по сравнению с положительным контролем (фиг. 1C)
- 5
- 10 На фиг. 2 показано высвобождение адалимумаба из пеллет с наслаиванием микрокристаллической ГПМЦ (пример 1) и сахарозных (пример 2) пеллет в цитратном TRIS-буфере с pH7. Извлеченный белок в цитратном TRIS-буфере для растворения с pH7 количественно определяли путем определения общего белка. Полное высвобождение адалимумаба достигалось очень быстро в обоих случаях. Показаны среднее и стандартное отклонение для 3 измерений.
- 15
- На фиг. 3: (A) показано относительное содержание димеров и мономеров адалимумаба, высвобождаемого из пеллет с наслаиванием ГПМЦ в цитратном TRIS-буфере с pH7 с течением времени, определенное с помощью ВЭЖХ-ЭХ. Значимого увеличения содержания димеров по сравнению с положительным контролем при растворении не наблюдалось, независимо от нагрузки адалимумабом ($[Ada]$) и исходной концентрации (пример 3, 4 и 5). Концентрация адалимумаба в суспензиях для нанесения покрытия и целевая нагрузка варьировали. На (B) показан профиль относительной фрагментации адалимумаба, высвобождаемого в цитратном TRIS-буфере с pH7 с течением времени. Значимой фрагментации по сравнению с положительным контролем в примерах 3, 4 и 5
- 20
- 25 не наблюдалось.
- На фиг. 4: (A) представлен состав суспензии для нанесения покрытия, полученный с использованием адалимумаба в повышенной концентрации. На (B) показано высвобождение адалимумаба из пеллет с нанесенным покрытием, в цитратном TRIS-буфере с pH7, при использовании для наслаивания на пеллеты разных суспензий для нанесения покрытия (пример 14, 15, 16 и 17). На (C) показан профиль относительной
- 30

агрегации и фрагментации адалимумаба из растворенных образцов пеллет из примера 14 по сравнению со стандартом адалимумаба.

Фиг. 5: Покрытие Eudragit® RS 30D покрытых адалимумабом пеллет. (А) Общее описание партии. На (В) показано высвобождение адалимумаба из покрытых Eudragit® RS 30D пеллет (пример 6, 7 и 8) в цитратном TRIS-буфере с pH7 по сравнению с пеллетами для немедленного высвобождения с наслаиванием адалимумаба (сравнительный пример 1). Результаты представлены в виде среднего для 3 повторностей с соответствующими стандартными отклонениями. На (С) показан профиль относительной агрегации и фрагментации адалимумаба из растворенных образцов пеллет из примера 8 по сравнению со стандартом адалимумаба.

Фиг. 6: (А) Общее описание партии покрытых этилцеллюлозой пеллет с адалимумабом. На (В) показаны покрытые ДБС (гидрофобный пластификатор) пеллеты и покрытые ТЭЦ (25 масс.% на основании содержания твердых полимерных веществ) пеллеты; в обоих случаях покрытие наносили до достижения приблизительно 17% увеличения массы полимера. Замена ТЭЦ (пример 9) в качестве пластификатора на ДБС (пример 10) приводит к значительно более медленному высвобождению адалимумаба в цитратном TRIS-буфере с pH7 при таком же количестве нанесенного на пеллеты полимера. На (С) показан профиль относительной агрегации и фрагментации адалимумаба из растворенных образцов пеллет с нанесенным покрытием из примера 9 и примера 10. Независимо того, какой пластификатор использовали, значимого увеличения уровня агрегатов и фрагментов адалимумаба из растворенных образцов по сравнению со стандартом адалимумаба не наблюдалось.

Фиг. 7: (А) Общее описание партии покрытых Eudragit® RS 30D пеллет, содержащих и не содержащих усилитель коалесценции. (В) Как показано, добавление усилителя коалесценции Lauroglycol™ 90 (пример 12) значительно улучшало профиль продолжительного высвобождения адалимумаба по сравнению с покрытием без усилителя коалесценции, даже при меньшем увеличении массы полимера (пример 6, фиг. 7В).

Фиг. 8: (А) Высвобождение адалимумаба из покрытых этилцеллюлозой пеллет, включающих Lauroglycol™ 90, высушенных/отвержденных при 60°C в течение 1, 2,5 и 24 часов, в цитратном TRIS-буфере с pH7. (В) Профиль относительной агрегации и

фрагментации адалимумаба из растворенных образцов пеллет с нанесенным покрытием из примера 11 по сравнению со стандартом адалимумаба. Добавление Lauroglycol™ в состав с этилцеллюлозой или в условия обработки, в том числе на стадии отверждения (высушивания) до 24 часов не приводило к значимому увеличению уровня агрегатов или фрагментов, образовавшихся в образцах, собранных после растворения (фиг. 8B).

Фиг. 9: (A) Анализ ELISA адалимумаба, выделяющегося при растворении в примере 8 (покрытые Eudragit® RS 30D пеллеты) в цитратном TRIS-буфере с pH7. (B) Анализ ELISA адалимумаба, выделяющегося при растворении в примере 13 (увеличение массы пеллет, покрытых полимером Aquacoat® ECD, на 21,67%) в цитратном TRIS-буфере с pH7. На фиг. 9A–B видно, что целостность адалимумаба сохраняется и он способен связываться с ФНО- α . Для сравнения на фиг. 9A–B представлены результаты количественного определения общего белка (B) и ELISA (E).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу получения твердой лекарственной формы, содержащей i) инертное ядро; и ii) лекарственное покрытие, содержащее по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент в качестве активного агента, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее, осаждение которого на инертном ядре происходит путем наслаивания лекарственного вещества; при этом указанный способ включает следующие этапы: а) получение жидкости для покрытия активным агентом, содержащей по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее, в виде водного раствора или суспензии; б) наслаивание на инертное ядро жидкости для покрытия активным агентом путем напыления, предпочтительно, напыления в псевдооживленном слое; и с) высушивание влажного покрытого лекарственным средством инертного ядра, с одновременным проведением стадии б) или по завершении стадии б), с получением высушенной твердой лекарственной формы.

Термин «твердая лекарственная форма» в настоящем документе может пониматься как эквивалент «твердой фармацевтической лекарственной формы» или «фармацевтической композиции в составе твердой лекарственной формы» и включает, например, пеллеты, капсулы, гранулы, таблетки, минитаблетки и т.п. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения твердая лекарственная форма

представляет собой пеллету, сферу, минисферу, микроноситель, гранулу, таблетку или минитаблетку. Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения твердая лекарственная форма представляет собой пеллету. Несколько твердых лекарственных форм согласно настоящему изобретению может быть скомбинировано в единичном составе, например, в форме таблетки, твердой желатиновой капсулы, саше, каплет или пилюли.

Термин «инертное ядро» в настоящем документе не ограничен каким-либо конкретным образом. Термин «инертное ядро» в настоящем документе может означать инертную пеллету, минитаблетку, таблетку, гранулу, ядро, микроноситель, минисферу или сферу, которые состоят из одного или более растворимых или нерастворимых инертных материалов и т.п., все из которых фармакологически неактивны. Как вариант, термин «инертное ядро» может означать инертную пеллету, минитаблетку, таблетку, гранулу, ядро, микроноситель, минисферу или сферу, уже содержащие по меньшей мере один активный агент. В том случае, если инертное ядро содержит по меньшей мере один активный агент, указанный по меньшей мере один активный агент предпочтительно находится в форме по меньшей мере одного антителя или его функционального фрагмента. Указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент в составе инертного ядра может совпадать с антителом или его функциональным фрагментом в лекарственном покрытии или отличаться от него. Указанное инертное ядро может быть необязательно покрыто изолирующим покрытием для увеличения способности ядра к сопротивлению механическому давлению при обработке.

Инертное ядро является «инертным» в отношении указанного по меньшей мере одного антителя или его функционального фрагмента в лекарственном покрытии. Таким образом, оно не снижает стабильность и активность указанного по меньшей мере одного антителя или его функционального фрагмента в лекарственном покрытии в условиях, используемых при получении указанной твердой лекарственной формы предложенным согласно настоящему изобретению способом, при его хранении и последующем введении и растворении.

Термин «приблизительно» в настоящем документе указывает на то, что значение или диапазон определенной величины может включать величины в пределах $\pm 10\%$ от указанного значения или диапазона, или, необязательно, в пределах $\pm 5\%$ от указанного

значения или диапазона, или, согласно некоторым вариантам реализации, в пределах $\pm 1\%$ от указанного значения или диапазона. Согласно варианту реализации, в котором инертное ядро содержит по меньшей мере один активный агент, твердая лекарственная форма, полученная с применением предложенного согласно настоящему изобретению

5 способа, может быть разработана так, чтобы высвободить указанный активный агент в инертном ядре одновременно с по меньшей мере одним антителом или его функциональным фрагментом в лекарственном покрытии, или может быть разработана так, чтобы высвобождение происходило с другой скоростью и/или в другие моменты времени. В соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения

10 активный агент в инертном ядре высвобождается одновременно с по меньшей мере одним антителом или его функциональным фрагментом в лекарственном покрытии. В соответствии с другим вариантом реализации настоящего изобретения активный агент в инертном ядре не высвобождается одновременно с по меньшей мере одним антителом или его функциональным фрагментом в лекарственном покрытии.

15 Например, в случае, если активный агент в инертном ядре не высвобождается одновременно с по меньшей мере одним антителом или его функциональным фрагментом в лекарственном покрытии, его высвобождение может начинаться позже и/или проходить с большей/меньшей скоростью, чем высвобождение по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента в лекарственном покрытии.

20 Инертное ядро может представлять собой пеллету, мини пеллету, сферу, минисферу, гранулу, микроноситель, минитаблетку или таблетку, например, полученную из смеси вспомогательных веществ и, необязательно, активных агентов путем прессования, экструзии со сферонизацией или инкапсуляции. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения инертное ядро содержит моносахарид, дисахарид,

25 олигосахарид, полисахарид, кремнезем, винную кислоту, карбонат кальция или комбинацию перечисленного в качестве главного компонента. Согласно конкретному варианту реализации инертное ядро содержит микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу, крахмал, маннит, карбонат кальция, кремнезем, винную кислоту, лактозу или комбинацию перечисленного в качестве главного компонента. Согласно другому

30 варианту реализации настоящего изобретения инертное ядро фармакологически неактивно и содержит моносахарид, дисахарид, олигосахарид, полисахарид, кремнезем, винную кислоту, карбонат кальция или комбинацию перечисленного, предпочтительно, микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу, крахмал, маннит, карбонат кальция,

кремнезем, винную кислоту, лактозу или комбинацию перечисленного в качестве главного компонента. «Главный компонент» в указанном контексте относится к инертному ядру, содержащему по меньшей мере 50 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 70 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 90 масс.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95 масс.% указанного компонента. В контексте вышеописанного инертного ядра «масс.%» относится к массовым процентам вещества относительно массы инертного ядра.

Обычно, если не указано иное, «масс.%» в настоящем документе относится к массовым процентам вещества относительно общей массы всей твердой лекарственной формы. В некоторых случаях, где это указано, «масс.%» может относиться к массовым процентам вещества относительно массы указанной твердой лекарственной формы после конкретного указанного стадии ее получения.

Согласно одному варианту реализации указанное инертное ядро представляет собой пеллету. Пеллета может иметь медианный размер частиц 50–10000 мкм, предпочтительно, 100–3000 мкм, более предпочтительно – 350–2000 мкм, еще более предпочтительно – 500–1500 мкм, наиболее предпочтительно – 700–1200 мкм. Согласно другому варианту реализации указанное инертное ядро представляет собой пеллету с таким распределением частиц по размерам, что по меньшей мере 85 % пеллет имеют размер частиц 50–3000 мкм, предпочтительно, 100–1500 мкм, более предпочтительно – 350–1400 мкм, еще более предпочтительно – 500–1200 мкм, наиболее предпочтительно – 700–1200 мкм.

Форма пеллеты не ограничена каким-либо конкретным образом. Согласно одному варианту реализации указанное инертное ядро представляет собой пеллету со степенью сферичности, равной по меньшей мере 0,6, предпочтительно по меньшей мере 0,7, более предпочтительно по меньшей мере 0,8, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,9, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,95. Согласно предпочтительному варианту реализации указанное инертное ядро представляет собой пеллету, содержащую сферу. Термин «сфера» в настоящем документе относится к частице со степенью сферичности, равной по меньшей мере 0,8. На указанную сферу может быть нанесено покрытие, осажденное на сфере, например, изолирующее покрытие. Указанная сфера может состоять из микрокристаллической целлюлозы, сахарозы, крахмала, маннита, карбоната кальция, кремнезема, винной кислоты, лактозы

или комбинации перечисленного. Согласно другому варианту реализации указанное инертное ядро представляет собой пеллету, состоящую из сферы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, сахарозы, крахмала, маннита, карбоната кальция, кремнезема, винной кислоты, лактозы или комбинации перечисленного, предпочтительно, микрокристаллической целлюлозы. Примеры коммерчески доступных инертных ядер включают CELLETS® (Pharmatrans-Sanaq AG) и сахарные сферы SUGLETS® (Colorcon® Ltd).

Термин «лекарственное покрытие» в настоящем документе относится к покрытию или оболочке, содержащей по меньшей мере один активный агент, в форме по меньшей мере одного антитела или его функциональных фрагментов, осаждение которого происходит на инертном ядре. Термин «покрытие» или «оболочка» в настоящем документе относится к пленке, содержащей один или более слоев. Специфическое покрытие может быть отделено от инертного ядра или дополнительных покрытий, которые могут быть нанесены отдельно, за счет отличающихся физико-химических свойств. Соответственно, лекарственное покрытие может быть отделено от инертного ядра и дополнительных покрытий, которые могут быть нанесены отдельно после лекарственного покрытия, за счет отличающихся физико-химических свойств.

Термин «антитело» в контексте настоящего изобретения относится к «иммуноглобулину» (Ig), определяемому как белок, принадлежащий к классу IgG, IgM, IgE, IgA или IgD (или любому их подклассу), и включает все стандартные известные антитела и их функциональные фрагменты. По меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент, используемое(ый) согласно настоящему изобретению, представляет собой активный агент, т.е. указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент включен(о) в твердую лекарственную форму ввиду фармакологической активности указанного антитела или его функционального фрагмента у пациента.

В контексте настоящего изобретения «функциональный фрагмент» антитела/иммуноглобулина определен как антигенсвязывающий фрагмент или другое производное исходного антитела, по существу сохраняющий свойства такого исходного антитела. «Антигенсвязывающий фрагмент» антитела/иммуноглобулина определен как фрагмент (*например*, переменная область IgG), сохраняющий антигенсвязывающую область. «Антигенсвязывающая область» антитела, как правило,

находится в одной или более гипервариабельных областях антитела, т.е. областях CDR-1, CDR-2 и/или CDR-3. «Антигенсвязывающие фрагменты» в соответствии с настоящим изобретением включают домен F(ab')₂-фрагмента и Fab-фрагмента. «Функциональные фрагменты» согласно настоящему изобретению включают Fab-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, scFv, dsFv, V_{HH}, диатело, триатело, тетратело, слитый Fc-белок и минитело. Указанный домен F(ab')₂ или Fab может быть сконструирован так, чтобы свести к минимуму или полностью устранить возникновение межмолекулярных дисульфидных взаимодействий между доменами CH1 и CL. Антитела или их функциональные фрагменты, используемые согласно настоящему изобретению, могут входить в состав бифункциональных или многофункциональных конструкций.

Fab-фрагменты могут быть получены в виде очищенных продуктов расщепления антитела цистеиновой протеиназой, такой как папаин (ЕС 3,4.22.2). F(ab')₂-фрагменты могут быть получены в виде очищенных продуктов расщепления антитела пепсином (ЕС 3.4.23.1) или IdeS (разрушающим иммуноглобулины ферментом Streptococcus pyogenes; ЕС 3.4.22). Fab'-фрагменты могут быть получены из F(ab')₂-фрагментов в мягких восстанавливающих условиях, при этом каждая молекула F(ab')₂ дает начало двум Fab'-фрагментам. scFv представляет собой одноцепочечный Fv-фрагмент, где переменный домен легкой цепи («V_L») и переменный домен тяжелой цепи («V_H») соединены пептидным мостиком.

«Диатело» представляет собой димер, состоящий из двух фрагментов, каждый из которых содержит переменные области, соединенные между собой посредством линкера или т.п. (здесь и далее в настоящем документе называемых диатело-образующими фрагментами); и, как правило, содержащие два V_L и два V_H. Диатело-образующие фрагменты включают фрагменты, состоящие из V_L и V_H, V_L и V_L, V_H и V_H, и т.п.; предпочтительно – V_H и V_L. В диатело-образующих фрагментах линкер, соединяющий переменные области, не ограничен каким-либо конкретным образом, однако предпочтительно является достаточно коротким, чтобы избежать образования нековалентных связей между переменными областями в одном и том же фрагменте. Специалисты в данной области техники могут определить подходящую длину такого линкера, однако, как правило, используют 2–14 аминокислот, предпочтительно 3–9 аминокислот, в частности 4–6 аминокислот. В указанном случае V_L и V_H,

закодированные в одном и том же фрагменте, соединены посредством линкера, достаточно короткого, чтобы избежать образования нековалентных связей между V_L и V_H на одной цепи и образования одноцепочечных фрагментов варибельной области, что может приводить к образованию димеров с другим фрагментом. Образование димеров может происходить за счет ковалентных или нековалентных связей между диатело-образующими фрагментами, или и тех, и других.

Кроме того, диатело-образующие фрагменты могут быть соединены посредством линкера или т.п., с образованием одноцепочечных диател ($sc(Fv)_2$). При соединении диатело-образующих фрагментов с применением длинного линкера размером приблизительно 15–20 аминокислот может происходить образование нековалентных связей между диатело-образующими фрагментами на одной цепи с образованием димеров. С использованием того же принципа, что и для получения диател, могут также быть получены полимеризованные антитела, такие как тримеры или тетрамеры, путем соединения трех или более диатело-образующих фрагментов.

Согласно одному варианту реализации функциональный фрагмент в указанной твердой лекарственной форме, полученной с применением предложенного согласно настоящему изобретению способа, представляет собой Fab-фрагмент, $F(ab')_2$ -фрагмент, Fab'-фрагмент, $scFv$, $dsFv$, V_{HH} , диатело, триатело, тетратело, слитый Fc-белок или минитело. Предпочтительные функциональные фрагменты, используемые согласно настоящему изобретению, представлены Fab-фрагментами, $F(ab')_2$ -фрагментами, Fab'-фрагментами, $scFv$ и диателами.

Антитело или его функциональный фрагмент, используемые согласно предложенному согласно настоящему изобретению способу получения указанной твердой лекарственной формы, не ограничены каким-либо конкретным образом. Согласно одному варианту реализации указанное антитело или его функциональный фрагмент представляет собой антитело. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанное антитело или его функциональный фрагмент представляет собой функциональный фрагмент согласно определению выше. Указанное антитело или его функциональный фрагмент может дополнительно содержать одну или более модификаций, например, в форме добавленных или замененных остатков, улучшающих стабильность, специфичность или нацеливание. Указанные модификации могут включать любые такие модификации, известные в данной области техники.

Антиген, против которого направлено указанное антитело или его функциональный фрагмент, т.е. иммуноген, пептид, белок или другая молекулярная структура, с которой может специфически связываться указанное антитело или его функциональный фрагмент, не ограничен. В наиболее общем случае (и в отсутствие определенного справочного описания) «специфический в отношении» или «специфическое связывание» относится к способности указанного антитела или его функционального фрагмента различать представляющую интерес мишень и неродственную биомолекулу (например, в случае антител, специфичных к ФНО- α человека – различать ФНО- α человека и неродственную биомолекулу), определяемой, например, в соответствии со способами анализа специфичности, известными в данной области техники. Такие способы включают, не ограничиваясь перечисленными, тесты с использованием вестерн-блоттинга и твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Например, может быть проведен стандартный анализ ELISA. Как правило, определение специфичности связывания осуществляют с применением не одной референсной биомолекулы, а набора из приблизительно трех – пяти неродственных биомолекул, таких как молочный порошок, БСА, трансферрин или т.п. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное антитело или его функциональный фрагмент подходит для применения при лечении воспалительного заболевания кишечника (ВЗК, например, болезни Крона или язвенного колита. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанное антитело или его функциональный фрагмент подходит для применения при местном лечении ЖКТ в подвздошной кишке или толстом кишечнике пациента.

Согласно дополнительному варианту реализации настоящего изобретения указанное антитело или его функциональный фрагмент выбран(о) из антител, специфичных к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α), и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к интегрину $\alpha 4\beta 7$, и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к CD3, CD4 или CD20, и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к интерлейкину 6 (ИЛ-6), интерлейкину 12 (ИЛ-12), интерлейкину 13 (ИЛ-13), интерлейкину 23 (ИЛ-23) или их рецепторам, и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к CXCL10/IP-10, и их функциональных фрагментов, и антител, специфичных к белковой субъединице p40, и их функциональных фрагментов. Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения указанное антитело или его функциональный фрагмент выбран(о) из

инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта, цертолизумаба пегола, голимумаба, визилизумаба, элдемумаба, абрилумаба, канакинумаба, тоцилизумаба, устекинумаба, натализумаба, этролизумаба, приликсимаба, ведолизумаба и их функциональных фрагментов.

5 Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное антитело или его функциональный фрагмент в указанной твердой лекарственной форме, полученной с применением предложенного согласно настоящему изобретению
10 способа, специфически связывается с ФНО- α . Термины «антитело против ФНО», «антитело к ФНО- α » и «антитело, специфическое в отношении ФНО- α » в настоящем документе являются взаимозаменяемыми. Согласно одному варианту реализации специфическое связывание относится к способности антитела или фрагмента антитела различать ФНО- α человека и ФНО- β человека. Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения антитело к ФНО- α или его функциональный
15 фрагмент представляет собой антитело к ФНО- α . Согласно альтернативному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения антитело к ФНО- α или его функциональный фрагмент представляет собой функциональный фрагмент антитела к ФНО- α .

Несколько моноклональных антител против ФНО- α были описаны на существующем уровне техники. У Meager с соавторами (Hybridoma, 6, 305-311, 1987) описаны
20 моноклональные антитела мыши против рекомбинантного ФНО- α . У Fendly с соавторами (Hybridoma, 6, 359-370, 1987) описано применение моноклональных антител мыши против рекомбинантного ФНО- α для определения нейтрализующих эпитопов на ФНО. Кроме того, в международной заявке на патент WO 92/11383 раскрыты рекомбинантные антитела, в том числе CDR-привитые антитела,
25 специфические для ФНО- α . В патенте США №5919452 раскрыты химерные антитела против ФНО- α и их применение при лечении патологий, ассоциированных с присутствием ФНО- α . Дополнительные антитела против ФНО- α раскрыты в источниках: Stephens et al. (Immunology, 85, 668-674, 1995), GB-A-2246570, GB-A-2297145, US 8673310, US 2014/0193400, EP 2390267B1, US 8293235, US 8697074, WO
30 2009/155723 A2 и WO 2006/131013 A2.

В настоящее время одобренные антитела против ФНО- α включают (i) инфликсимаб, химерное моноклональное антитело IgG против ФНО- α человека (Ремикейд®); (ii)

этанерцепт, димерный слитый с Fc IgG1 белок рецептора ФНО TNFR2 (Энбрел®); (iii) адалимумаб, полностью человеческое моноклональное антитело (mAb) (Хумира®), (iv) цертолизумаб, пегилированный Fab-фрагмент (Симзия®) и (v) голимумаб, моноклональное IgG1K-антитело человека (Симпони®). Кроме того, идет разработка различных биоаналогов. Соответственно, согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное антитело или его функциональный фрагмент выбран(о) из инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта, цертолизумаба пегола и голимумаба, или их функциональных фрагментов. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанное антитело или его функциональный фрагмент представляет собой антитело против ФНО или его функциональный фрагмент, согласно раскрытым в РСТ-заявках РСТ/EP2017/056218, РСТ/EP2017/056246, РСТ/EP2017/056237 и РСТ/EP2017/056227, в первоначальном поданном варианте. Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент представляет собой антитело против ФНО или его функциональный фрагмент с переменным доменом легкой цепи и/или переменным доменом тяжелой цепи, содержащим определяющие комплементарность области (CDR) с последовательностями аминокислот согласно раскрытым в РСТ-заявках РСТ/EP2017/056218, РСТ/EP2017/056246, РСТ/EP2017/056237 и РСТ/EP2017/056227, в первоначальном поданном варианте.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент представляет собой антитело против ФНО или его функциональный фрагмент с переменным доменом легкой цепи и/или переменным доменом тяжелой цепи, содержащим одну или более областей CDR с последовательностями аминокислот согласно раскрытым в SEQ ID NO:7, 9, 12, 14, 24 и 25 из РСТ/EP2017/056218, SEQ ID NO:7–11 и 6 из РСТ/EP2017/056246, SEQ ID NO:7–12 из РСТ/EP2017/056237, SEQ ID NO:1–4, 7 и 6 из РСТ/EP2017/056227; и их комбинациями. Согласно другому предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент представляет собой антитело против ФНО или его функциональный фрагмент с переменным доменом легкой цепи и переменным доменом тяжелой цепи, содержащими области CDR с последовательностями аминокислот, раскрытыми в пункте формулы 2

РСТ/EP2017/056218, в пункте формулы 2 РСТ/EP2017/056246, в пункте формулы 2 РСТ/EP2017/056237 и/или в пункте формулы 2 РСТ/EP2017/056227, в первоначальном поданном варианте. Согласно еще одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно антитело против ФНО или его функциональный фрагмент выбран(о) из группы, состоящей из антител против ФНО- α или их функциональных фрагментов, содержащих последовательность аминокислот вариабельного домена тяжелой цепи и/или последовательность аминокислот вариабельного домена легкой цепи по пункту 4 РСТ/EP2017/056218, пунктам 5 и 6 РСТ/EP2017/056246, пунктам 5 и 6 РСТ/EP2017/056237, пункту 4 РСТ/EP2017/056227; и комбинаций перечисленного.

Указанное лекарственное покрытие содержит буфер. Природа буфера не ограничен каким-либо конкретным образом, и он включает все буферы, гарантирующие стабильность и активность антител и их функциональных фрагментов в растворе. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанный буфер выбран из группы, состоящей из ацетатного буфера; цитратного буфера; гистидинового буфера; сукцинатного буфера; фосфатного буфера; гидроксиметиламинометанового (TRIS) буфера; и комбинаций перечисленного.

Полимерное связующее, используемое согласно предложенному согласно настоящему изобретению способу получения указанной твердой лекарственной формы, не ограничено каким-либо конкретным образом. Примеры полимерного связующего, подходящего для использования согласно настоящему изобретению, включают гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ); гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), метилцеллюлозу (МЦ); поливинилпирролидон (ПВП); привитый сополимер макроглополи(винилового спирта) (например, коллидон (Kollidon® IR)); поли(этилакрилат, метилметакрилат) 2:1 (например, Eudragit® NM 30D или Eudragit® NE 30D); поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D); поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D); этилцеллюлозу (например, Surelease® или Aquacoat® ECD); поливинилацетат (например, Kollicoat® SR 30D); и комбинации перечисленного. Указанное полимерное связующее может быть представлено в любой форме, которая позволяет растворять или диспергировать указанное полимерное связующее в водном растворе или суспензии.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения указанное полимерное связующее представлено водным раствором или дисперсией (суспензией).

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное полимерное связующее в лекарственном покрытии подходит для лекарственного покрытия для
5 немедленного высвобождения. Соответственно, лекарственное покрытие указанной твердой лекарственной формы, полученной способом согласно настоящему изобретению с использованием полимерных связующих, подходящих для покрытия для немедленного высвобождения, приводит к немедленному высвобождению указанного по меньшей мере одного антигена или его функционального фрагмента из указанной
10 лекарственной формы. В настоящем документе термин «немедленное высвобождение» описывает лекарственное покрытие, из которого высвобождается более чем 60%, предпочтительно более чем 70%, более предпочтительно более чем 80%, еще более предпочтительно более чем 90%, наиболее предпочтительно 95% указанного антигена или его функционального фрагмента через 2 часа, предпочтительно, через 1 час, еще
15 более предпочтительно – через 0,5 часа воздействия водной среды. Термин «водная среда» в контексте настоящего изобретения может относиться к раствору или суспензии, значительную часть которой составляет вода. Указанная среда включает жидкость кишечника.

Для измерения количества антигена или функционального фрагмента, высвобождаемого в водный раствор из лекарственного покрытия, служащего в качестве
20 внешнего покрытия твердой лекарственной формы, осажденный на инертном ядре слой лекарственного средства может быть погружен в определенный объем водного раствора (предпочтительно, забуференного) на определенный период времени при непрерывном встряхивании водного раствора; может быть определена итоговая
25 концентрация указанного по меньшей мере одного антигена или его функционального фрагмента в водном растворе и проведено сравнение с исходным количеством, нанесенным в процессе наслаивания, с учетом эффективности процесса и увеличения массы. Термин «водный раствор» в настоящем документе может относиться к раствору или суспензии, значительную часть которой составляет вода (например, вода
30 составляет более 30 масс.%, предпочтительно более 40 масс.%, предпочтительно более 50 масс.%, предпочтительно более 60 масс.%, наиболее предпочтительно более 70 масс.%). Водный раствор для тестирования растворения может предпочтительно

содержать буфер. Аналогичным образом может быть определено высвобождение из твердой лекарственной формы с дополнительными покрытиями, осажденными на указанном лекарственном покрытии, например, покрытием для продолжительного высвобождения или покрытием для замедленного высвобождения. Способы определения концентрации антител в водном растворе известны в данной области техники и включают, например, измерение поглощения при 280 нм, или применение колориметрического анализа белков с реагентами, такого как анализ методом Бредфорда, или ELISA.

Следует понимать, что в тексте настоящего описания при любом упоминании растворения или извлечения антител или их функциональных фрагментов из твердой лекарственной форма/системы доставки лекарственных средств с множественными частицами (как в непосредственно предшествующем разделе и ниже), например, путем непрерывного погружения твердой лекарственной формы/системы доставки лекарственных средств с множественными частицами в водный (буферный) раствор при постоянном (непрерывном) встряхивании, например, могут быть использованы следующие стандартные настройки тестирования, или близкие стандартные настройки тестирования, известные специалисту в данной области техники: оценка высвобождения указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента может быть проведена с использованием стандартного аппарата для растворения I (корзинки), II (лопастная мешалка), III (качающийся цилиндр) или аппарата IV (проточная ячейка), где буфер (т.е. водный буферный раствор) уравнивают при 37°C. Объем буфера, используемый для тестирования растворения, может быть адаптирован, например, с использованием мини-сосудов в аппарате I или II, чтобы обеспечить уменьшение требуемого объема и большую биоадекватность. Высвобождение антител или их функциональных фрагментов при растворении может быть количественно оценено в автономном режиме методом ИФА ELISA.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное лекарственное покрытие представляет собой лекарственное покрытие для немедленного высвобождения, обеспечивающее извлечение по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 80%, более предпочтительно по меньшей мере 90%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по

меньшей мере 97%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99% указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из указанного лекарственного покрытия в пределах 1 часа непрерывного погружения твердой лекарственной формы с лекарственным покрытием в качестве внешнего покрытия в водный раствор (например, при температуре 25°C или более высокой (например, 25–40°C, предпочтительно приблизительно 37°C)), при непрерывном встряхивании водного раствора.

Полимерные связующие, подходящие для покрытия для немедленного высвобождения, включают гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ); гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), метилцеллюлозу (МЦ); поливинилпирролидон (ПВП); привитый сополимер макрогола-поли(винилового спирта) (например, коллидон (Kollidon® IR)). Предпочтительно, полимерное связующее, подходящее для покрытия для немедленного высвобождения, выбрано из ГПМЦ, МЦ и их комбинаций, предпочтительно –ГПМЦ.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанное полимерное связующее в лекарственном покрытии содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения. Указанное по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения не ограничено каким-либо конкретным образом при условии, что оно гарантирует продолжительное высвобождение из лекарственного покрытия, и при условии, что оно не влияет на стабильность, активность и растворимость указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента. Термин «продолжительное высвобождение» известен в данной области техники. В настоящем документе термин «продолжительное высвобождение» может использоваться для описания высвобождения активного агента из лекарственного покрытия или твердой лекарственной формы таким образом, что существенная доля антитела или его функционального фрагмента высвобождается из указанного лекарственного покрытия или твердой лекарственной формы при воздействии водной среды на протяжении продленного периода времени, например, на протяжении по меньшей мере 6 часов, предпочтительно по меньшей мере 10 часов, более предпочтительно по меньшей мере 14 часов, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 часов, наиболее предпочтительно по меньшей мере 24 часов.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное полимерное связующее в лекарственном покрытии содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, обеспечивающее извлечение по меньшей мере 40%, предпочтительно по меньшей мере 50%, более предпочтительно по меньшей мере 60%, еще более предпочтительно по меньшей мере 70%, еще более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85%, еще более предпочтительно по меньшей мере 90%, еще более предпочтительно по меньшей мере 93%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 95% указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из указанного лекарственного покрытия в пределах заданного периода времени (например, 4 часов, или 6 часов, или 8 часов, или 10 часов, или 12 часов, или 14 часов, или 16 часов, или 18 часов, или 20 часов, или 22 часов, или 24 часов, или 26 часов, или 28 часов, или 30 часов, или 32 часов; и т.п.) непрерывного погружения указанной твердой лекарственной формы в водный раствор (например, при температуре 25°C или более высокой (например, 25–40°C, предпочтительно – приблизительно 37°C)) при непрерывном встряхивании. Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения указанное полимерное связующее в лекарственном покрытии содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, обеспечивающее продолжительное высвобождение указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента на протяжении периода времени, составляющего по меньшей мере 5 часов, предпочтительно по меньшей мере 10 часов, более предпочтительно по меньшей мере 15 часов, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 часов, наиболее предпочтительно по меньшей мере 24 часа и т.п., при постоянном погружении указанной твердой лекарственной формы в водный раствор и непрерывном встряхивании указанного водного раствора. Согласно альтернативному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения указанное полимерное связующее в лекарственном покрытии содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, обеспечивающее продолжительное высвобождение указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента на протяжении периода времени, составляющего по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 14 часов, или по меньшей мере 16 часов при постоянном погружении указанной твердой лекарственной формы в водный раствор и непрерывном встряхивании.

В частности, при состояниях, которые оказывают влияние на раздел желудочно-кишечного тракта, в том числе подвздошную кишку и толстый кишечник, такие как болезнь Крона и язвенный колит, может быть желательным применение твердой лекарственной формы для продолжительного высвобождения с активным биологическим агентом в форме антитела или его функционального фрагмента, проявляющим ограниченное системное всасывание.

В покрытии для продолжительного высвобождения может быть использовано по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения в качестве полимерного связующего. При этом в виде жидкого полимерного связующего для покрытия активным агентом может быть использовано более одного, например, два, три или четыре полимерных связующих для продолжительного высвобождения.

Полимерное связующее для продолжительного высвобождения, подходящее для применения согласно настоящему изобретению, включают поли(этилакрилат, метилметакрилат) 2:1 (например, Eudragit® NM 30D или Eudragit® NM 30D); поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D); поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D); этилцеллюлозу (например, Surelease® или Aquacoat® ECD), поливинилацетат (например, Kollicoat® SR 30D); и комбинации перечисленного. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения выбрано из группы, состоящей из поли(этилакрилата, метилметакрилата) 2:1 (например, Eudragit® NM 30D или Eudragit® NE 30D); поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D); поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D); этилцеллюлозы (например, Surelease® или Aquacoat® ECD), поливинилацетата (например, Kollicoat® SR 30D); и комбинаций перечисленного.

Предложенный согласно настоящему изобретению способ, в наиболее общем случае включает в качестве первой стадии а): получение жидкости для покрытия активным агентом, содержащей по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее, в

виде водного раствора или суспензии. Индивидуальные компоненты жидкости для покрытия с активным агентом, т.е. по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее согласно определению выше, могут быть представлены в любой форме, которая
5 позволяет ввести их в водный раствор или суспензию. Например, указанный индивидуальный компонент может быть представлен в виде порошков, гранул, или суспендирован или растворен в растворителе, и затем может быть растворен или диспергирован в водном растворе или суспензии.

Термин «водный раствор или суспензия» в настоящем документе относится к раствору
10 или суспензии, отличающимся тем, что по меньшей мере 60%, предпочтительно по меньшей мере 70%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 90%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95%, 97%, 98%, 99%, или 99,5%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99,9%, наиболее предпочтительно 100% использованного растворителя представлено водой.
15 Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом представляет собой водный раствор или суспензию, причем 100 % использованного растворителя представлено водой.

Способ, которым по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент вводят в жидкость для покрытия активным агентом, не ограничен каким-либо
20 конкретным образом. Например, указанное антитело или его функциональный фрагмент могут быть добавлены в виде порошка, содержащего частицы с антителами или их функциональными фрагментами, например, в виде лиофилизированного, высушенного распылением, высушенного воздухом или высушенного в вакууме порошка, с непосредственным растворением таким образом указанного антитела или
25 его функционального фрагмента в жидкости для покрытия активным агентом. Термин «порошок» в указанном контексте означает, в наиболее широком смысле, в том числе тонкие частицы, а также частицы и гранулы большего размера. Как вариант, указанное антитело или его функциональный фрагмент могут уже быть добавлены в раствор, например, в качестве части забуференного водного раствора.

30 Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент представлено в виде порошка, который добавляют в жидкость для покрытия активным агентом. Было обнаружено, что

при добавлении по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента в виде порошка в жидкость для покрытия активным агентом может быть достигнута более высокая концентрация указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента в жидкости для покрытия активным агентом, что

5 гарантирует высокую концентрацию указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента в лекарственном покрытии, и, таким образом, сводит к минимуму продолжительность обработки и воздействие внешних факторов на твердую лекарственную форму. Согласно предпочтительному варианту реализации указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент растворяют в

10 жидкости для покрытия активным агентом с стадии а).

Концентрация указанного антитела или его функционального фрагмента в жидкости для покрытия активным агентом не ограничена каким-либо конкретным образом, при условии, что может быть достигнута целевая нагрузка твердой лекарственной формы указанным по меньшей мере одним антителом или его функциональным фрагментом, и

15 при условии, что гарантированы стабильность, активность и минимальные необратимые взаимодействия с другими компонентами жидкости для покрытия активным агентом указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом содержит 0,01–100 мг/мл,

20 предпочтительно 0,1–50 мг/мл, более предпочтительно 0,5–50 мг/мл, еще более предпочтительно 1–50 мг/мл, еще более предпочтительно 1–30 мг/мл, еще более предпочтительно 1–25 мг/мл, еще более предпочтительно 5–25 мг/мл, наиболее предпочтительно приблизительно 25 мг/мл, как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 15 мг/мл указанного по меньшей мере одного антитела или его

25 функционального фрагмента. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанное жидкость для покрытия активным агентом содержит 0,001–15 масс.%, предпочтительно 0,001–10 масс.%, более предпочтительно 0,01–7 масс.%, еще более предпочтительно 0,05–5 масс.%, еще более предпочтительно 0,1–3,5 масс.%, еще более предпочтительно приблизительно 0,5–2,5 масс.%, наиболее предпочтительно

30 приблизительно 1,4 масс.%, как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 4,7 масс.% указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента. Согласно альтернативному варианту реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом содержит 5–300 масс.%, предпочтительно

20–200 масс.%, более предпочтительно 50–150 масс.%, еще более предпочтительно 50–115 масс.%, еще более предпочтительно 85–115 масс.%, наиболее предпочтительно приблизительно 90–105 масс.%, как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 45–60 масс.% указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента от общей массы твердых полимерных связующих в жидкости для покрытия активным агентом.

Согласно альтернативному варианту реализации настоящего изобретения концентрация антитела в жидкости для покрытия активным агентом обеспечивает такое количество антитела или его функционального фрагмента в указанной твердой лекарственной форме, полученной с применением способа согласно настоящему изобретению, чтобы терапевтически эффективную дозу указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента можно было ввести в виде однократной разовой дозы, например, в форме таблетки или капсулы, содержащей твердые лекарственные формы со множеством единиц (например, в форме нескольких пеллет, микроносителей или гранул). Термин «введение» относится к способу и форме первого контакта композиции с организмом пациента. Твердая лекарственная форма, полученная с применением предложенного согласно настоящему изобретению способа, может быть введена перорально или любым другим способом, который обеспечивает к накоплению указанной твердой лекарственной формы в предполагаемом сайте локального применения и/или всасывании в ткань организма. Предпочтительно, твердая лекарственная форма согласно настоящему изобретению предназначена для перорального введения. «Терапевтически эффективная доза» представляет собой количество указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента, необходимое для обеспечения требуемого терапевтического эффекта. Точное количество для разных антител или их функциональных фрагментов, и/или для индивидуальных пациентов может варьировать, однако может быть определено специалистом в данной области техники.

Жидкость для покрытия активным агентом содержит буфер. Природа буфера не ограничена каким-либо конкретным образом, и он включает все буферы, гарантирующие стабильность и активность антител и их функциональных фрагментов в растворе. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения буфер выбран из группы, состоящей из ацетатного буфера; цитратного буфера; гистидинового

буфера; сукцинатного буфера; фосфатного буфера; гидроксиметиламинометанового (TRIS) буфера; и их комбинаций; предпочтительно, буфера с определенным рН, при котором заданное антитело стабильно. Указанный буфер может присутствовать в суспензии для нанесения покрытия с активным агентом в любом количестве, гарантирующем стабильность и активность антител и их функциональных фрагментов в растворе. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения суспензия для нанесения покрытия с активным агентом содержит 0,01–20 масс.%, предпочтительно 0,1–10 масс.%, более предпочтительно 0,5–5 масс.%, еще более предпочтительно 1–5 масс.%, наиболее предпочтительно приблизительно 4,5 масс.%, как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 15 масс.% буфера.

Полимерное связующее согласно определению выше может быть использовано в любой форме, которая обеспечивает растворение или диспергирование в жидкости для покрытия активным агентом. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное полимерное связующее добавляют в водный раствор или суспензию в виде твердого вещества, например, в форме порошка или гранул. Согласно другому варианту реализации указанное полимерное связующее уже находится в растворе или суспензии, предпочтительно в качестве части водного раствора или суспензии, и в таком качестве их добавляют в жидкость для покрытия активным агентом. В том случае, если полимерное связующее подходит для немедленного высвобождения, указанное полимерное связующее отличается высокой растворимостью в водной среде. Соответственно, полимерное связующее в форме, подходящей для растворения или диспергирования, может быть легко растворено или диспергировано в жидкости для покрытия активным агентом. В случае, если полимерное связующее содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, указанное по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения может быть использовано в любой форме, которая обеспечивает растворение или диспергирование в жидкости для покрытия активным агентом. В соответствии с предпочтительным вариантом реализации указанное по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения добавляют в жидкость для покрытия активным агентом в форме водной суспензии (водной дисперсии).

Количество полимерного связующего в жидкости для покрытия активным агентом не ограничено каким-либо конкретным образом при условии, что указанная жидкость для покрытия активным агентом может быть использована для обработки путем напыления, и в то же время обеспечивает стабильность, активность и минимальное необратимое взаимодействие с другими компонентами жидкости для покрытия активным агентом по меньшей мере одного антителя или его функционального фрагмента. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом содержит полимерное связующее в концентрации, максимально увеличивающей скорость обработки (т.е. скорость распыления) и при этом сводящей к минимуму закупоривание трубок и распылительного сопла. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом содержит 0,1–20 масс.%, предпочтительно 0,5–10 масс.%, более предпочтительно 0,5–5 масс.%, еще более предпочтительно 1–5 масс.%, еще более предпочтительно 1–3 масс.%, наиболее предпочтительно приблизительно 2,5 масс.% (предпочтительный вариант реализации, где лекарственное покрытие представляет собой лекарственное покрытие для немедленного высвобождения), как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 7–7,5 масс.% (предпочтительный вариант реализации, где лекарственное покрытие представляет собой лекарственное покрытие для продолжительного высвобождения) полимерного связующего.

В соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом на стадии а) содержит по меньшей мере один предотвращающий слипание агент. Предотвращающий слипание агент может облегчать манипуляции с раствором для покрытия с активным агентом. Предотвращающий слипание агент может быть, в частности, благоприятен при применении полимерных связующих, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ); гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), метилцеллюлоза (МЦ); поливинилпирролидон (ПВП); привитый сополимер макрогола-поли(винилового спирта) (например, коллидон (Kollidon® IR)), поли(этилакрилат, метилметакрилат) 2:1 (например, Eudragit® NM 30D или Eudragit® NE 30D); поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D); поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D); этилцеллюлоза (например, Surelease® или Aquacoat® ECD), поливинилацетат

(например, Kollicoat® SR 30D). Предотвращающий слипание агент для применения в жидкости для покрытия активным агентом не ограничен каким-либо конкретным образом. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предотвращающий слипание агент выбран из коллоидного диоксида кремния, мезопористого кремнезема, моностеарата глицерина (МСГ), стеариновой кислоты, 5 стеарата магния и талька, предпочтительно, мезопористого кремнезема или МСГ, более предпочтительно – мезопористого кремнезема. Количество предотвращающего слипание агента для применения в жидкости для покрытия активным агентом не ограничено каким-либо конкретным образом. Согласно одному варианту реализации 10 настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом содержит 0,1–50 масс.%, предпочтительно 1–30 масс.%, более предпочтительно 10–20 масс.% или 5–50 масс.% предотвращающего слипание агента от общей массы твердых полимерных связующих в жидкости для покрытия активным агентом.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения жидкость для 15 покрытия активным агентом содержит i) 0,001–10 масс.%, предпочтительно 0,01–7 масс.%, более предпочтительно 0,05–5 масс.%, еще более предпочтительно 0,1–3,5 масс.%, еще более предпочтительно 0,5–2,5 масс.%, наиболее предпочтительно приблизительно 1,4 масс.%, как вариант, наиболее предпочтительно приблизительно 4,7 масс.% указанного по меньшей мере одного антителя или его функционального 20 фрагмента; ii) 0,1–20 масс.%, предпочтительно 0,5–10 масс.%, более предпочтительно 1–5 масс.%, еще более предпочтительно 1–3 масс.%, еще более предпочтительно 2–3 масс.%, наиболее предпочтительно приблизительно 2,5 масс.% (предпочтительный вариант реализации, где лекарственное покрытие представляет собой лекарственное покрытие для немедленного высвобождения), как вариант, наиболее предпочтительно 25 приблизительно 7–7,5 масс.% (предпочтительный вариант реализации, где лекарственное покрытие представляет собой лекарственное покрытие для продолжительного высвобождения), полимерное связующее; и iii) 0–5 масс.%, предпочтительно 0,01–3 масс.%, более предпочтительно 0,1–2 масс.%, еще более предпочтительно 0,1–1 масс.%, еще более предпочтительно 0,2–0,6 масс.%, наиболее 30 предпочтительно приблизительно 0,25 масс.% предотвращающего слипание агента. Согласно дополнительному варианту реализации указанная жидкость для покрытия активным агентом содержит i) 0,5–5 масс.% антителя или его функционального

фрагмента; ii) 1–5 масс.% полимерного связующего; и iii) 0–1,25 масс.% предотвращающего слипание агента.

Согласно предпочтительному варианту реализации жидкость для покрытия активным агентом содержит i) 0,5–2,5 масс.% антитела или его функционального фрагмента; ii) 1–3 масс.% полимерного связующего; и iii) 0,2–0,6 масс.% предотвращающего слипание агента. В альтернативном предпочтительном варианте реализации жидкость для покрытия активным агентом содержит i) приблизительно 2,5 масс.% антитела или его функционального фрагмента; ii) приблизительно 2,5 масс.% полимерного связующего; и iii) приблизительно 0,25 масс.% предотвращающего слипание агента. В другом альтернативном предпочтительном варианте реализации жидкость для покрытия активным агентом содержит i) приблизительно 1,5 масс.% антитела или его функционального фрагмента; ii) приблизительно 2,5 масс.% полимерного связующего; и iii) приблизительно 0,25 масс.% предотвращающего слипание агента. Варианты реализации, представленные в этом параграфе, в частности, являются предпочтительными в том случае, если указанное по меньшей мере одно полимерное связующее подходит для немедленного высвобождения.

Согласно альтернативному варианту реализации жидкость для покрытия активным агентом содержит i) 0,01–5 масс.% антитела или его функционального фрагмента; ii) 0,5–20 масс.% полимерного связующего; и iii) 0–5 масс.% предотвращающего слипание агента. Согласно другому альтернативному варианту реализации жидкость для покрытия активным агентом содержит i) 0,1–2 масс.% антитела или его функционального фрагмента; ii) 2–15 масс.% полимерного связующего; и iii) 0–1 масс.% предотвращающего слипание агента. Варианты реализации, представленные в этом параграфе, в частности, являются предпочтительными в том случае, если указанное по меньшей мере одно полимерное связующее включает по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения.

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что при применении полимерного связующего, содержащего по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения в лекарственном покрытии, высвобождение указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из указанного лекарственного покрытия в водной среде может быть модифицировано, обуславливая профиль продолжительного высвобождения. Путем коррекции

соотношения указанного по меньшей мере одного полимерного связующего для продолжительного высвобождения и указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента (по массе) в жидкости для покрытия активным агентом скорость высвобождения указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента может быть модифицирована, при этом большее соотношение приводит к меньшей скорости высвобождения. Таким образом, скорость высвобождения указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из указанного лекарственного покрытия может быть адаптирована с учетом индивидуальных требований для используемого антитела или его функционального фрагмента, сайта высвобождения и состояния, подлежащего лечению указанной твердой лекарственной формой. Соответственно, согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения (S) и указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент (A) присутствуют в жидкости для покрытия активным агентом в соотношении S/A (по массе), составляющем 0,5 к 100, предпочтительно, 0,5 к 50, более предпочтительно – 1 к 30, еще более предпочтительно – 5 к 30, еще более предпочтительно – 10 к 30, еще более предпочтительно – 15 к 25, как вариант – 0,5 к 200.

В соответствии с другим вариантам реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом на стадии а) содержит по меньшей мере один пластификатор. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что пластификатор, в частности, в тех случаях, когда полимерное связующее включает по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, может значительно улучшать свойства итогового лекарственного покрытия, включающие целостность итогового лекарственного покрытия и профиль продолжительного высвобождения. Указанный пластификатор для применения в жидкости для покрытия активным агентом не ограничен каким-либо конкретным образом. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения пластификатор выбран из группы, состоящей из триэтилцитрата, полиэтиленгликоля, ацетилтриэтилцитрата, бутилцитрата, полисорбатов, 1,2-полипропиленгликоля, (ТЭЦ) и дибутилсебаката (ДБС). Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения пластификатор выбран из группы, состоящей из триэтилцитрата (ТЭЦ) и дибутилсебаката (ДБС). Количество пластификатора для применения в жидкости для

покрытия активным агентом не ограничено каким-либо конкретным образом. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом содержит 5–35 масс.%, предпочтительно 10–30 масс.%, более предпочтительно приблизительно 20–25 масс.% пластификатора от общей массы твердых полимерных связующих в жидкости для покрытия активным агентом.

Кроме того, авторами настоящего изобретения было обнаружено, что в случае твердых лекарственных форм, если желательным является медленное и постоянное продолжительное высвобождение, например, на протяжении 20 часов, или 24 часов, или на протяжении более длительного периода времени, гидрофобный пластификатор, такой как ДБС (по сравнению с более гидрофильным пластификатором), дает очень благоприятные результаты, обуславливая медленное и более постоянное высвобождение указанного по меньшей мере одного антителя или его функционального фрагмента в слое лекарственного средства. Таким образом, в соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения, если полимерное связующее содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, пластификатор в жидкости для покрытия активным агентом представлен ДБС.

В соответствии с еще одним вариантом реализации настоящего изобретения указанное жидкость для покрытия активным агентом на стадии а) содержит по меньшей мере один усилитель коалесценции. Усилитель коалесценции, в частности, если полимерное связующее содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, может значительно улучшать свойства итогового лекарственного покрытия, включающие целостность итогового лекарственного покрытия и профиль продолжительного высвобождения. Указанный усилитель коалесценции для применения в жидкости для покрытия активным агентом не ограничен каким-либо конкретным образом. В соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения усилитель коалесценции для применения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения выбран из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 28, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 65, полисорбата 80, полисорбата 81, полисорбата 85, поллоксамера 124, поллоксамера 181, поллоксамера 188, поллоксамера 237, поллоксамера 331, поллоксамера 338 и поллоксамера 407, глицерилмоностеарата, полиэтиоксилированного касторового

5 масла, ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла, макрогола 15 гидроксистеарата, полиоксил-15-гидроксистеарата, каприлокапроила макрогола-8 глицерида, D- α -токоферола полиэтиленгликоля-1000 сукцината, глицерилмоностеарата, лецитина, сорбитана монопальмитата, жирных спиртов, таких как цетиловый спирт или
10 олеиловый спирт, натрия гликолята, натрия де(з)оксихолата, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, алкилполи(этиленоксида), алкилгликозида, алкилполиглюкозида, октилглюкозида, децилмальтозида, монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ 90); и комбинаций перечисленного. Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения усилитель
15 коалесценции представляет собой монолаурат пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ 90). Количество усилителя коалесценции для применения в жидкости для покрытия активным агентом не ограничено каким-либо конкретным образом. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом содержит 1–20 масс.%, предпочтительно 2–15 масс.%, более
20 предпочтительно 5–10 масс.% усилителя коалесценции от общей массы твердых полимерных связующих для продолжительного высвобождения в жидкости для покрытия активным агентом.

В соответствии с одним вариантом реализации жидкость для покрытия активным агентом на стадии а) и/или жидкость для нанесения покрытия для продолжительного
25 высвобождения на стадии d) содержит(ат) по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество. Указанное поверхностно-активное вещество может присутствовать в жидкости для покрытия активным агентом и/или жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения в концентрации 0,005–2,0 масс.%, 0,01–1 масс.%, более предпочтительно 0,05–0,8 масс.%, еще более предпочтительно
30 приблизительно 0,1–0,5 масс.% поверхностно-активного вещества. Подходящие поверхностно-активные вещества для жидкости для покрытия активным агентом на стадии а) и/или жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения на стадии d) выбирают из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 28, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 65, полисорбата 80, полисорбата 81, полисорбата 85, полксамера 124, полксамера 181, полксамера 188, полксамера 237, полксамера 331, полксамера 338 и полксамера 407, глицерилмоностеарата, полиэтиоксилированного касторового масла, ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла, макрогола 15 гидроксистеарата, полиоксил-

15-гидроксистеарата, каприлокапроила макрогола-8 глицерида, D- α -токоферола полиэтиленгликоля-1000 сукцината, глицерилмоностеарата, лецитина, сорбитана монопальмитата, цетилового спирта, олеилового спирта, натрия гликолята, натрия де(з)оксихолата, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, алкилполи(этиленоксида),
5 алкилгликозида, алкилполиглюкозида, октилглюкозида, децилмальтозида; и комбинаций перечисленного.

Жидкость для покрытия активным агентом на стадии а) и/или жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения на стадии d) способа согласно настоящему изобретению может необязательно содержать по меньшей мере одно
10 дополнительное вспомогательное вещество. Термин «вспомогательное вещество» в настоящем документе относится к нетерапевтическому агенту, добавленному в состав для обеспечения требуемой консистенции, вязкости или стабилизирующего эффекта. В соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения указанное по
15 меньшей мере одно дополнительное вспомогательное вещество выбрано из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как антиоксиданты, увлажнители, защитные коллоиды, красители, наполнители, ингибиторы протеазы, усилители проницаемости; и комбинации перечисленного. В соответствии со
20 специфическим вариантом реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом на стадии а) содержит по меньшей мере один наполнитель, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из декстрозы, маннита, сорбита, ксилита, трегалозы, сахарозы, аминокислот, таких как аргинин, гистидин, глицин, аланин, лизин, пролин, лейцин, глутаминовая кислота, серин, аспарагиновая кислота и аспарагин, и соответствующих солей аминокислот. Указанная жидкость для покрытия активным агентом может содержать, например, 0,01–30 масс.%, 0,1–20 масс.% или 0,5–
25 10 масс.% указанного по меньшей мере одного наполнителя от общего содержания твердых веществ в жидкости для покрытия активным агентом.

Индивидуальные компоненты с стадии а) могут быть смешаны с получением жидкости для покрытия активным агентом с помощью любого стандартного устройства для смешивания. Такие устройства для смешивания известны в данной области техники и
30 включают, например, лопастную мешалку, магнитную мешалку. Указанное устройство для смешивания может представлять собой составную часть аппарата для напыления, используемого на стадии b).

На стадии b) предложенного согласно настоящему изобретению способа на инертное ядро путем напыления наносят слои жидкости для покрытия активным агентом. На указанном стадии может быть использован, например, аппарат для напыления в псевдооживленном слое или дражировочный котел. В соответствии с

5 предпочтительным вариантом реализации настоящего изобретения используют аппарат для напыления в псевдооживленном слое. Использование аппарата для напыления в псевдооживленном слое для нанесения покрытия напылением на инертное ядро известно в данной области техники. Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что при покрытии напылением для сохранения активности и стабильности

10 указанного по меньшей мере одного антителя или его функционального фрагмента критически важен контроль температуры и давления, которые воздействуют на жидкость для покрытия активным агентом, а также продолжительности обработки. Таким образом, тщательный контроль параметров и условий, используемых при покрытии напылением, благоприятен для по меньшей мере одного антителя или его

15 функционального фрагмента в твердой лекарственной форме, полученной с применением предложенного согласно настоящему изобретению способа.

Таким образом, в соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения при покрытии напылением на стадии b) давление атомизации воздуха на распылительном сопле составляет менее 200 кПа, предпочтительно менее 100 кПа,

20 более предпочтительно составляет 10–100 кПа, еще более предпочтительно составляет 10–50 кПа, еще более предпочтительно составляет 25–50 кПа. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения в аппарате для напыления устанавливают температуру ниже температуры плавления (T_m) указанного по меньшей мере одного антителя или его функционального фрагмента. Вышесказанное означает, что в тех

25 случаях, когда более чем одно антители или функциональный фрагмент включены в жидкость для покрытия активным агентом, температура должна быть ниже температуры плавления (T_m) указанного антителя или его функционального фрагмента с минимальной T_m . Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения в аппарате для напыления устанавливают температуру ниже 65°C,

30 предпочтительно, от 25°C до 60°C, более предпочтительно – от 35°C до 55°C, еще более предпочтительно – от 40°C до 50°C, еще более предпочтительно – от 42°C до 50°C. Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения используют аппарат для напыления в псевдооживленном слое, и в указанном аппарате для

напыления в псевдоожигенном слое устанавливают температуру воздуха на входе ниже 65°C, предпочтительно – от 25°C до 60°C, более предпочтительно – от 35°C до 55°C, еще более предпочтительно – от 40°C до 50°C, еще более предпочтительно – от 42°C до 50°C. «Температура воздуха на входе» или «температура на входе» представляет собой температуру воздуха, который используют для приведения слоя в псевдоожигенное состояние. Следовательно, температура воздуха на входе наряду со скоростью распыления определяет температуру в распылительной камере, и соответственно, температуру, при покрытии напылением воздействующую на антигено или его функциональный фрагмент в жидкости для нанесения покрытия.

10 Аппарат для напыления в псевдоожигенном слое для применения согласно настоящему изобретению не ограничен каким-либо конкретным образом. Аппараты для напыления в псевдоожигенном слое известны в данной области техники и включают, например, оборудование с псевдоожигенным слоем, разработанное и выпускаемое для продажи GEA Group, Glatt GmbH, Freund-Vector Corporation и Inoga
15 Pharmaceutical Machinery Co. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом напыляют на инертное ядро с использованием аппарата для напыления в псевдоожигенном слое с распылением снизу. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения жидкость для покрытия активным агентом напыляют на инертное ядро с использованием аппарата
20 для напыления в псевдоожигенном слое с распылением сверху. Дополнительные параметры в контексте аппарата для напыления в псевдоожигенном слое с распылением сверху, которые могут быть скорректированы благоприятным для применения в способе согласно настоящему изобретению образом, включают частоту встряхивания контейнера; положение сопла; скорость подачи насоса; скорость
25 распыления; и расход воздуха на входе.

В соответствии с этапом с) способа согласно настоящему изобретению влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро высушивают, либо с одновременным проведением стадии b), либо по завершении стадии b), с получением высушенной твердой лекарственной формы. Термин «влажное покрытое
30 лекарственным средством инертное ядро» относится к инертному ядру, на которое были нанесены слои жидкости для покрытия активным агентом путем напыления, однако сохраняющему достаточное количество растворителя из указанного жидкости

для покрытия активным агентом для того, чтобы нанесенное лекарственное покрытие оставалось влажным. При высушивании растворитель на влажном покрытом лекарственным средством инертном ядре удаляют. Способы высушивания влажного покрытого лекарственным средством инертного ядра известны в данной области техники и включают, например, псевдооживленный слой, сушильный шкаф или печь.

Термин «высушенный» или «сухой» в отношении твердой лекарственной формы (например, в «высушенной твердой лекарственной форме») означает твердую лекарственную форму, содержащую предпочтительно менее 10%, более предпочтительно менее 7%, еще более предпочтительно менее 5%, еще более предпочтительно менее 3%, еще более предпочтительно менее 2% и наиболее предпочтительно менее 1,5 % остаточного растворителя. Содержание остаточного растворителя может быть определено путем измерения влагосодержания в указанной твердой лекарственной форме. Соответственно, влагосодержание в предложенной согласно настоящему изобретению твердой лекарственной форме после стадии с) или после стадии d) в том случае, если после стадии с) наносят дополнительное покрытие в форме покрытия для продолжительного высвобождения, предпочтительно составляет менее 10%, предпочтительно менее 7%, более предпочтительно менее 5%, еще более предпочтительно менее 3% и наиболее предпочтительно менее 1,5%. Один из способов определения влагосодержания в той или иной твердой лекарственной форме представлен методикой определения потери массы при высушивании («Loss on Drying», LOD). Например, влагосодержание в твердой лекарственной форме может быть гравиметрически измерено с использованием LOD при 105°C в течение 1 часа.

Активность и стабильность антител и их функциональных фрагментов, используемых согласно настоящему изобретению, очень чувствительны к внешним стрессам, таким как колебания температуры и, в частности, к повышенным температурам. Таким образом, в соответствии со способом согласно настоящему изобретению при высушивании используют температуру, при которой сохраняются активность и стабильность указанных антител и их функциональных фрагментов, и в то же время может быть обеспечено эффективное высушивание влажного покрытого лекарственным средством инертного ядра.

В соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро высушивают с одновременным

проведением стадии b). Указанное влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро может быть высушено с одновременным проведением стадии b) потоком воздуха на входе в псевдооживленный слой. В соответствии с настоящим изобретением одновременное высушивание влажного покрытого лекарственным средством инертного ядра, в частности, подходит для лекарственных покрытий для немедленного высвобождения, т.е. лекарственных покрытий, отличающихся тем, что по меньшей мере одно полимерное связующее подходит для немедленного высвобождения согласно определению выше. Одновременное высушивание влажных покрытых лекарственным средством инертных ядер обладает преимуществом, заключающимся в сокращении продолжительности обработки за счет комбинирования покрытия напылением и высушивания инертного ядра за один этап. В соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения в том случае, если предпочтительным образом используют аппарат для напыления в псевдооживленном слое, а влажные покрытые лекарственным средством инертные ядра высушивают одновременно с проведением стадии b), воздух на входе имеет температуру до 65°C, предпочтительно до 60°C, более предпочтительно до 55°C, более предпочтительно от 40 до 50°C.

В соответствии с другим вариантом реализации настоящего изобретения влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро высушивают по завершении стадии b). Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что в случае лекарственных покрытий, содержащих по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, предназначенных для продолжительного высвобождения в водной среде, высушивание влажного покрытого лекарственным средством инертного ядра по завершении стадии b) улучшает профиль продолжительного высвобождения итогового лекарственного покрытия за счет отверждения полимерного покрытия. Таким образом, в соответствии с предпочтительным вариантом реализации настоящего изобретения влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро, которое высушивают по завершении стадии b), содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения.

Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданным образом обнаружили, что в случае, если полимерное связующее в лекарственном покрытии содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения,

высушивание влажного покрытого лекарственным средством инертного ядра после стадии b) на оборудовании с псевдооживленным слоем или в печи с определенной установленной температурой ощутимо улучшает растворение итогового лекарственного покрытия, обуславливая улучшенный профиль продолжительного высвобождения указанного по меньшей мере одного антигена или его функционального фрагмента из лекарственного покрытия в водной среде. Термин «печь» в настоящем документе следует понимать в самом широком смысле, т.е. это камера, используемая для нагревания и высушивания; он также включает, например, термин «сушильный шкаф». Подходящие печи или сушильные шкафы для применения в предложенном согласно настоящему изобретению способе известны в данной области техники. Подходящее оборудование с псевдооживленным слоем для применения в предложенном согласно настоящему изобретению способе известно в данной области техники и включает, например, крупномасштабное оборудование с псевдооживленным слоем. Температура, при которой высушивают влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро, в случае, если высушивание проводят по завершении стадии b), не ограничено каким-либо конкретным образом, при условии, что она обеспечивает сохранение стабильности и активности указанного по меньшей мере одного антигена или его функционального фрагмента в составе лекарственного покрытия. Было обнаружено, что температура не выше 65°C, при высушивании по завершении стадии b), позволяет высушивать влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро, содержащее по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, в достаточной степени для получения оптимального профиля продолжительного высвобождения, при сохранении в то же самое время стабильности и активности указанного по меньшей мере одного антигена или его функционального фрагмента в лекарственном покрытии. Таким образом, в соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения указанная температура в ходе высушивания влажного покрытого лекарственным средством инертного ядра, содержащего по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, не превышает 65°C, предпочтительно не превышает 60°C, более предпочтительно не превышает 55°C. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения в ходе высушивания влажного покрытого лекарственным средством инертного ядра, содержащего по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, используют температуру ниже температуры плавления (T_m) указанного по меньшей мере одного антигена или его

функционального фрагмента. Вышесказанное означает, что в тех случаях, когда во влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро включены более чем одно антитело или функциональный фрагмент, температура должна быть ниже температуры плавления (T_m) указанного антитела или его функционального фрагмента с минимальной T_m . Высушивание влажного покрытого лекарственным средством инертного ядра может продолжаться до получения сухой твердой лекарственной формы. Твердая лекарственная форма является сухой, если значительная доля растворителя, использованного в жидкости для покрытия активным агентом, была удалена путем испарения. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения твердую лекарственную форму считают сухой, если остаточное содержание растворителя в твердой лекарственной форме составляет предпочтительно менее 15%, более предпочтительно менее 10%, еще более предпочтительно менее 7%, еще более предпочтительно менее 5%, наиболее предпочтительно менее 3%, 2%, 1% или 0,5% от общей массы указанной твердой лекарственной формы. В соответствии с предпочтительным вариантом реализации настоящего изобретения влажное покрытое лекарственным средством инертное ядро, содержащее по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, высушивают на протяжении периода до 30 часов, более предпочтительно на протяжении периода приблизительно от 30 мин до 24 часов. При высушивании может дополнительно быть задействован вакуум.

В соответствии с одним вариантом реализации предложенный согласно настоящему изобретению способ дополнительно включает, после стадии с), стадия d) нанесения по меньшей мере одного дополнительного покрытия в форме покрытия для продолжительного высвобождения путем наслаивания жидкого покрытия для продолжительного высвобождения на твердую дозированную лекарственную форму с стадии с) с применением напыления, предпочтительно, напыления в псевдооживленном слое, и последующего высушивания указанной влажной твердой лекарственной формы с нанесенными слоями в печи или на оборудовании с псевдооживленным слоем.

Указанный по меньшей мере один полимер для продолжительного высвобождения для применения на стадии d) не ограничен каким-либо конкретным образом при условии, что он гарантирует продолжительное высвобождение указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из твердой лекарственной

формы. В покрытии для продолжительного высвобождения в качестве полимера может быть использован по меньшей мере один полимер для продолжительного высвобождения. Однако может быть использован и более чем один, например, два, три или четыре полимера для продолжительного высвобождения в качестве полимеров в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.

Полимеры для продолжительного высвобождения, подходящие для покрытия для продолжительного высвобождения с стадии d) согласно настоящему изобретению включают поли(этилакрилат, метилметакрилат) 2:1 (например, Eudragit® NM 30D, Eudragit® NE 30D); поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D); поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D); этилцеллюлоза (например, Surelease® или Aquacoat® ECD), поливинилацетат (например, Kollicoat® SR 30D). Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанный по меньшей мере один полимер для продолжительного высвобождения выбран из группы, состоящей из поли(этилакрилата, метилметакрилата) 2:1 (например, Eudragit® NM 30D, Eudragit® NE 30D); поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D); поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D); этилцеллюлозы (например, Surelease® или Aquacoat® ECD), поливинилацетата (например, Kollicoat® SR 30D); и комбинаций перечисленного. Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения указанные полимеры для продолжительного высвобождения представлены в форме водной дисперсии.

Концентрация полимера для продолжительного высвобождения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения с стадии d) не ограничена каким-либо конкретным образом при условии, что она позволяет наносить жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения на покрытое слоями лекарственного средства инертное ядро путем напыления; и при условии, что итоговое покрытие для продолжительного высвобождения обеспечивает профиль продолжительного высвобождения по меньшей мере одного антигена или его функционального фрагмента в лекарственном покрытии при воздействии водной среды на твердую лекарственную форму, содержащую указанное покрытие для

продолжительного высвобождения, осажденное поверх лекарственного покрытия. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанная жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит полимер в концентрации, которая максимально увеличивает скорость обработки (т.е. скорость распыления) при сведении к минимуму закупоривания трубок и распылительного сопла. Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения указанная жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит 0,1–20 масс.%, предпочтительно 1–15 масс.%, более предпочтительно 2–10 масс.%, еще более предпочтительно 5–10 масс.%, еще более предпочтительно 6–9 масс.%, например, приблизительно 7–9 масс.%, приблизительно 6–8,5 масс.%, 6,5–8 масс.%, приблизительно 7–7,5 масс.% или приблизительно 8 масс.% полимера для продолжительного высвобождения от общей массы жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.

Было обнаружено, что количество покрытия для продолжительного высвобождения, осажденного на покрытом лекарственным средством инертном ядре, влияет на профиль продолжительного высвобождения, при этом большее количество покрытия для продолжительного высвобождения замедляет высвобождение указанного по меньшей мере одного антигена или его функционального фрагмента из твердой лекарственной формы в водной среде. В соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения масса полимера в твердой лекарственной форме после стадии d) увеличивается на 1–35 масс.%, предпочтительно на 2,5–25 масс.%, например, 4,5–25 масс.%, 5–20 масс.% или 10–20 масс.% относительно твердой лекарственной формы до стадии d).

Жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения наносят на высушенную твердую лекарственную форму с стадии c) (т.е. на покрытое лекарственным средством инертное ядро) путем напыления, предпочтительно, напыления в псевдооживленном слое. Что касается общих параметров для покрытия напылением в целом и покрытия напылением в псевдооживленном слое в частности, они относятся к параметрам и настройкам, описанным выше для стадии b) предложенного согласно настоящему изобретению способа. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения на стадии d), при использовании устройства для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, в указанном устройстве для нанесения

покрытия в псевдоожигенном слое температура воздуха на входе составляет не более 65°C, предпочтительно, 35–60°C, более предпочтительно – 45–55°C; и/или давление атомизации на сопле составляет 10–100 кПа, предпочтительно, 10–100 кПа, более предпочтительно – 25–100 кПа.

- 5 Температура, при которой влажную твердую лекарственную форму с нанесенными слоями высушивают в печи или в устройстве с псевдоожигенным слоем, не ограничена каким-либо конкретным образом при условии, что сохраняются стабильность и активность указанного по меньшей мере одного антигена или его функционального фрагмента в составе лекарственного покрытия, и при условии, что температура
- 10 достаточна для того, чтобы итоговая лекарственная форма гарантированно была сухой. Было обнаружено, что температура, не превышающая 65°C, предпочтительно составляющая приблизительно 40–60°C, позволяет высушить влажную твердую лекарственную форму с нанесенными слоями, содержащую по меньшей мере один полимер для продолжительного высвобождения, в достаточной степени для получения
- 15 оптимального профиля продолжительного высвобождения, при сохранении стабильности и активности указанного по меньшей мере одного антигена или его функционального фрагмента в лекарственном покрытии. Таким образом, в соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения температура печи или устройства с псевдоожигенным слоем в ходе высушивания влажной твердой
- 20 лекарственной формы с нанесенными слоями с стадии d), содержащей по меньшей мере один полимер для продолжительного высвобождения, не превышает 65°C, предпочтительно, составляет приблизительно 40–60°C.

- Высушивание влажной твердой лекарственной формы с нанесенными слоями может продолжаться до тех пор, пока не будет получена сухая твердая лекарственная форма,
- 25 содержащая лекарственное покрытие и покрытие для продолжительного высвобождения поверх слоя лекарственного средства. Покрытие для продолжительного высвобождения указанной твердой лекарственной формы является сухим, если значительная часть растворителя, использованного в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения, нанесенной на высушенную твердую
- 30 лекарственную форму с стадии c) была удалена путем испарения. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения считается, что указанное покрытие для продолжительного высвобождения с стадии d) является сухим, если содержание

остаточного растворителя в указанной твердой лекарственной форме предпочтительно составляет менее 15%, более предпочтительно менее 10% еще более предпочтительно менее 7%, еще более предпочтительно менее 5%, наиболее предпочтительно менее 3%, 2%, 1% или 0,5% от общей массы указанной твердой лекарственной формы.

5 В соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения дополнительно содержит предотвращающий слипание агент. Указанный предотвращающий слипание агент предпочтительно выбран из группы перечисленных выше предотвращающих слипание агентов для жидкости для покрытия активным агентом, и предпочтительно
10 присутствует в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения в количестве 0,5–50 масс.%, предпочтительно 1–30 масс.%, более предпочтительно 5–20 масс.%, еще более предпочтительно приблизительно 10 масс.% от общего количества твердых полимерных веществ. В частности, в случае, если полимер для продолжительного высвобождения представляет собой поли(этилакрилат,
15 метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,1 (например, Eudragit® RS 30D), поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилата хлорид) 1:2:0,2 (например, Eudragit® RL 30D), их комбинацию и т.п., предотвращающий слипание агент, например, в количестве 10 масс.% от общего количества твердых полимерных веществ в жидкости для нанесения
20 покрытия, может свести к минимуму агломерацию.

В соответствии с другой вариантом реализации настоящего изобретения жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения на стадии d) содержит по меньшей мере один пластификатор. Применение пластификатора может значительно
25 улучшать свойства итогового покрытия для продолжительного высвобождения, включающие целостность итогового покрытия для продолжительного высвобождения и профиль продолжительного высвобождения. Тип пластификатора, включенный в жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения, может влиять на профиль продолжительного высвобождения в водной среде.

Пластификатор для применения в жидкости для нанесения покрытия для
30 продолжительного высвобождения не ограничен каким-либо конкретным образом. Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения указанный пластификатор выбран из группы, состоящей из триэтилцитрата (ТЭЦ),

полиэтиленгликоля, ацетилтриэтилцитрата, бутилцитрата, полисорбатов, 1,2-полипропиленгликоля и дибутилсебаката (ДБС), предпочтительно – ДБС. Количество пластификатора для применения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения не ограничено каким-либо конкретным образом.

5 Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит 5–35 масс.%, предпочтительно 10–30 масс.%, более предпочтительно приблизительно 20–25 масс.% пластификатора от общей массы твердых полимерных веществ для продолжительного высвобождения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного
10 высвобождения.

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что в случае твердых лекарственных форм, если желательным является медленное и постоянное продолжительное высвобождение, например, на протяжении 20 часов или 24 часов, гидрофобный пластификатор, такой как ДБС (по сравнению с более гидрофильным
15 пластификатором), дает очень благоприятные результаты, обеспечивая медленное и более постоянное продолжительное высвобождение указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из слоя лекарственного средства. Таким образом, в соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения пластификатор в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного
20 высвобождения представляет собой ДБС.

В соответствии с еще одним вариантом реализации настоящего изобретения жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения на стадии d) содержит по меньшей мере один усилитель коалесценции. Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что присутствие усилителя коалесценции, такого как монолаурат
25 пропиленгликоля, в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения может значительно улучшать свойства итогового покрытия для продолжительного высвобождения, включающие целостность итогового покрытия для продолжительного высвобождения и профиль продолжительного высвобождения. Кроме того, присутствие усилителя коалесценции, такого как монолаурат
30 пропиленгликоля, в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения, может значительно сокращать время высушивания, необходимое для получения твердой лекарственной формы, таким образом уменьшая

продолжительность и стоимость обработки. В случае, если усилитель коалесценции включен в жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения, итоговое покрытие для продолжительного высвобождения может обеспечивать значительно более постоянную скорость высвобождения указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента в слое лекарственного средства, например, на протяжении 24 часов в водной среде. Наконец, присутствие усилителя коалесценции в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения может значительно уменьшать количество покрытия для продолжительного высвобождения, необходимое для обеспечения сравнительно медленного высвобождения и профиля высвобождения указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента, сопоставимого с профилем при отсутствии усилителя коалесценции, за счет его положительного влияния на высушивание пленки при применении полимерных водных дисперсий.

Усилитель коалесценции для применения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения не ограничен каким-либо конкретным образом. В соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения усилитель коалесценции для применения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения выбран из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 28, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 65, полисорбата 80, полисорбата 81, полисорбата 85, поллоксамера 124, поллоксамера 181, поллоксамера 188, поллоксамера 237, поллоксамера 331, поллоксамера 338 и поллоксамера 407, глицерилмоностеарата, полиэтоксилированного касторового масла, ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла, макрогола 15 гидроксистеарата, полиоксил-15-гидроксистеарата, каприлокапроила макрогола-8 глицерида, D- α -токоферола полиэтиленгликоля-1000 сукцината, глицерилмоностеарата, лецитина, сорбитана монопальмитата, жирных спиртов, таких как цетиловый спирт или олеиловый спирт, натрия гликолята, натрия де(з)оксихолата, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, алкилполи(этиленоксида), алкилгликозида, алкилполиглюкозида, октилглюкозида, децилмальтозида, монолаурата пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ 90); и комбинаций перечисленного. Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения усилитель коалесценции для применения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения представляет собой монолаурат пропиленгликоля (например, Lauroglycol™ 90). Количество усилителя

коалесценции для применения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения не ограничено каким-либо конкретным образом. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит 1–20 масс.%,
5 предпочтительно 2–15 масс.%, более предпочтительно 5–10 масс.% усилителя коалесценции от общей массы твердых полимерных веществ для продолжительного высвобождения в жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения покрытие для
10 продолжительного высвобождения с стадии d) обеспечивает извлечение по меньшей мере 60%, предпочтительно по меньшей мере 70%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 90%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 97%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98%, еще более предпочтительно по
15 меньшей мере 99%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,5 % указанного по меньшей мере одного антигеля или его функционального фрагмента из твердой лекарственной формы при продолжительном высвобождении в пределах заданного периода времени (например, 4 часов, или 6 часов, или 8 часов, или 10 часов, или 12 часов, или 14 часов, или 16 часов, или 18 часов, или 20 часов, или 22 часов, или 24
20 часов, или 26 часов, или 28 часов, или 30 часов, или 32 часов; и т.п.) непрерывного погружения указанной твердой лекарственной формы в водный раствор, при непрерывном встряхивании указанного водного раствора. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения покрытие для продолжительного высвобождения с
25 стадии d), обеспечивает извлечение по меньшей мере 60%, предпочтительно по меньшей мере 70%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 90%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 97%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,5 % указанного по меньшей мере одного
30 антигеля или его функционального фрагмента из твердой лекарственной формы в пределах заданного периода времени (например, 4 часов, или 6 часов, или 8 часов, или 10 часов, или 12 часов, или 14 часов, или 16 часов, или 18 часов, или 20 часов, или 22 часов, или 24 часов, или 26 часов, или 28 часов, или 30 часов, или 32 часов; и т.п.)

непрерывного погружения указанной твердой лекарственной формы в водный раствор при непрерывном встряхивании указанного водного раствора, при продолжительном высвобождении по существу с постоянной скоростью на протяжении по меньшей мере 8 часов, предпочтительно по меньшей мере 12 часов, более предпочтительно по меньшей мере 16 часов, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 часов, наиболее предпочтительно по меньшей мере 24 часов.

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения покрытие для продолжительного высвобождения с стадии d) гарантирует продолжительное высвобождение указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента на протяжении периода времени, составляющего по меньшей мере 5 часов, предпочтительно по меньшей мере 8 часов, более предпочтительно по меньшей мере 10 часов, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 часов, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 часов, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 часов, наиболее предпочтительно по меньшей мере 24 часа, при постоянном погружении указанной твердой лекарственной формы в водный раствор и непрерывном встряхивании указанного водного раствора. Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения покрытие для продолжительного высвобождения с стадии d) гарантирует продолжительное высвобождение указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента по существу с постоянной скоростью высвобождения на протяжении по меньшей мере 5 часов, предпочтительно по меньшей мере 8 часов, более предпочтительно по меньшей мере 10 часов, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 часов, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 часов, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 часов, наиболее предпочтительно на протяжении по меньшей мере 24 часов, при постоянном погружении указанной твердой лекарственной формы в водный раствор и непрерывном встряхивании указанного водного раствора.

В соответствии с настоящим изобретением для сохранения активности и стабильности антитела и его функционального фрагмента, используемых согласно настоящему изобретению, при получении указанной твердой лекарственной формы используют условия, способствующие активности и стабильности указанных антител и их функциональных фрагментов (например, за счет избегания повышенных температур,

давления, сдвиговых сил, ферментативных загрязнений и т.п.). Соответственно, согласно одному варианту реализации настоящего изобретения в любое время на стадиях а) и с) температура указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента ниже температуры плавления (T_m) указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента. Вышесказанное означает, что в тех случаях, когда в лекарственное покрытие включено более одного антитела или функционального фрагмента, температура должна быть ниже температуры плавления (T_m) указанного антитела или его функционального фрагмента с минимальной T_m . Согласно альтернативному варианту реализации настоящего изобретения в любое время на стадиях а) и с) температура указанного антитела или его функционального фрагмента ниже 65°C , предпочтительно – не выше 60°C , более предпочтительно – не выше 55°C . Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения, отличающемуся тем, что после стадии с) в качестве стадии d) наносят по меньшей мере одно дополнительное покрытие в форме покрытия для продолжительного высвобождения, температура указанной твердой лекарственной формы, содержащей по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент, в любое время на стадии d) ниже температуры плавления (T_m) указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента. Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения, отличающемуся тем, что после стадии с) в качестве стадии d) наносят по меньшей мере одно дополнительное покрытие в форме покрытия для продолжительного высвобождения, температура указанной твердой лекарственной формы, содержащей указанное антитело или его функциональный фрагмент, в любое время на стадии d) не превышает 65°C , предпочтительно, не превышает 60°C .

Количество указанного антитела или его функционального фрагмента в твердой лекарственной форме, полученной с применением предложенного согласно настоящему изобретению способа, варьирует в зависимости от фармакологической активности указанного антитела или его функционального фрагмента, показаний к лечению, режима целевого дозирования, предполагаемого способа введения, целостности, стабильности, поведения при растворении итоговой композиции и других аналогичных обстоятельств. Количество указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента предпочтительно составляет по меньшей мере 0,01 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,05 масс.%, еще более

- предпочтительно по меньшей мере 0,1 масс.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,5 масс.%, 0,7 масс.% или 0,9 масс.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 2 масс.% от общей массы покрытой лекарственным средством и высушенной твердой лекарственной формы после стадии с). Количество указанного антитела или его функционального фрагмента предпочтительно обычно составляет до 30 масс.%, более предпочтительно до 25 масс.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 масс.%, еще более предпочтительно до 10 масс.% от общей массы покрытой лекарственным средством и высушенной твердой лекарственной формы после стадии с).
- 5
- 10 Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения покрытая лекарственным средством и высушенная твердая лекарственная форма после стадии с) содержит 0,01–25 масс.%, предпочтительно, 0,05–15 масс.%, более предпочтительно 0,1–10 масс.%, еще более предпочтительно 0,5–5 масс.%, еще более предпочтительно 0,7–3 масс.%, еще более предпочтительно 0,9–2,5 масс.% указанного по меньшей мере
- 15 одного антитела или его функционального фрагмента. Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения указанное лекарственное покрытие содержит 0,5–60 масс.% антитела или его функционального фрагмента, 1–90 масс.% связующего, 0,001–70 масс.% буфера и 0–20 масс.% предотвращающего слипание агента; предпочтительно, 5–50 масс.% антитела или его функционального фрагмента, 10–90
- 20 масс.% связующего, 0,1–60 масс.% буфера и 0–15 масс.% предотвращающего слипание агента; более предпочтительно – 10–50 масс.% антитела или его функционального фрагмента, 20–85 масс.% связующего, 0,1–60 масс.% буфера и 0,5–10 масс.% предотвращающего слипание агента; наиболее предпочтительно – 20–50 масс.% антитела или его функционального фрагмента, 30–80 масс.% связующего, 1–60 масс.%
- 25 буфера и 0–8 масс.% предотвращающего слипание агента от общей массы высушенного лекарственного покрытия.

Согласно одному варианту реализации толщина лекарственного покрытия после стадии с) предложенного согласно настоящему изобретению способа не ограничена каким-либо конкретным образом. Толщина лекарственного покрытия твердой лекарственной

30 формы после стадии с) определяет количество указанного антитела или его функционального фрагмента в твердой лекарственной форме, полученной с применением предложенного согласно настоящему изобретению способа при заданной

концентрации антитела или его функционального фрагмента и заданном составе композиции в жидкости для покрытия активным агентом.

Предложенный согласно настоящему изобретению способ гарантирует сохранение активности и стабильности указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента в указанной твердой лекарственной форме, полученной в соответствии с предложенным согласно настоящему изобретению способом. Оценка стабильности и активности антитела или его фрагмента может быть проведена, например, путем определения доли антитела или его функционального фрагмента, находящегося в форме димеров и других агрегатов. В соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения доля общего содержания антитела или его функционального фрагмента, находящегося в указанной твердой лекарственной форме в виде димеров и других агрегатов, не превышает более чем на 15%, предпочтительно не превышает более чем на 12%, более предпочтительно не превышает более чем на 10%, еще более предпочтительно не превышает более чем на 8%, еще более предпочтительно не превышает более чем на 7%, еще более предпочтительно не превышает более чем на 5%, еще более предпочтительно не превышает более чем на 3%, 2% или 1,5% долю в общем содержании антитела или его функционального фрагмента, находящегося в в виде димеров и других агрегатов в момент добавления указанного антитела или его функционального фрагмента в жидкость для покрытия активным агентом. Способы определения доли полипептида, находящегося в форме димеров и других агрегатов, известны в данной области техники и включают, например, эксклюзионную хроматографию (ЭХ).

Оценка стабильности и активности антитела или его функционального фрагмента может также быть проведена, например, путем определения доли антитела или его функционального фрагмента, находящегося в виде фрагментов полноразмерного антитела или его функционального фрагмента. Соответственно, согласно другому варианту реализации настоящего изобретения доля общего содержания антитела или его функционального фрагмента, находящегося в указанной твердой лекарственной форме в виде фрагментов полноразмерного антитела или его функционального фрагмента, по существу не увеличивается с момента добавления указанного антитела или его функционального фрагмента в связующую жидкость. Термин «по существу» в настоящем документе относится к отклонению от указанного условия не более чем на

50%, предпочтительно не более чем на 20%, более предпочтительно не более чем на 15%, еще более предпочтительно не более чем на 10%, еще более предпочтительно не более чем на 7%, еще более предпочтительно не более чем на 5%, 3%, 2%, 1,5% или 1%.

5 Согласно дополнительному варианту реализации настоящего изобретения доля общего содержания антитела или его функционального фрагмента, находящегося в указанной твердой лекарственной форме в виде фрагментов полноразмерного антитела или его фрагмента, не более чем на 15%, предпочтительно не более чем на 12%, более предпочтительно не более чем на 10%, еще более предпочтительно не более чем на 8%,
10 еще более предпочтительно не более чем на 7%, еще более предпочтительно не более чем на 5%, еще более предпочтительно не более чем на 3%, 2% или 1,5% превышает долю общего содержания антитела или его функционального фрагмента, находящегося в виде фрагментов полноразмерного антитела или его функционального фрагмента в момент добавления указанного антитела или его функционального фрагмента в
15 жидкость для покрытия активным агентом. Способы определения доли антитела или его функционального фрагмента, находящегося в виде фрагментов полноразмерного антитела или его функционального фрагмента, известны в данной области техники и включают, например, микрочиповый электрофоретический анализ.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное антитело
20 или его функциональный фрагмент подходит для применения при местном лечении в желудочно-кишечном тракте пациента. Термин «местное лечение» в контексте настоящего изобретения используют для описания локального применения указанной твердой лекарственной формы, в отличие от системного применения лекарственной формы, содержащей антитела или их функциональные фрагменты, например, путем
25 инфузии, инъекции или имплантации. Термин «желудочно-кишечный тракт» в настоящем документе описывает систему органов в организме человека, которая включает все структуры, начиная с рта и заканчивая анальным отверстием, образующие непрерывный путь и отвечающие за переваривание поглощенного материала, всасывание питательных веществ и выделение экскрементов. Термин
30 «пациент» в настоящем документе относится к живому организму, страдающему состоянием или подверженному состоянию, лечение или предотвращение которого может быть проведено путем введения указанного по меньшей мере одного антитела

или его функционального фрагмента. Согласно предпочтительному варианту реализации указанный пациент представляет собой человека.

Фармацевтическая композиция в форме одной или нескольких твердых лекарственных форм позволяет осуществлять ежедневную однократную доставку вышеописанных классов антител и их функциональных фрагментов. Местное лечение в желудочно-кишечном тракте, например, подвздошной кишке или толстом кишечнике, гарантирует специфическое нацеливание на стенку желудочно-кишечного тракта для более эффективного лечения заболеваний подвздошной кишки и толстого кишечника, обеспечивая высокую локальную концентрацию антитела или его функционального фрагмента при сведении к минимуму побочных эффектов, возникающих в результате высвобождения лекарственных средств в верхних отделах желудочно-кишечного тракта или нецелесообразного системного всасывания.

Соответственно согласно другому варианту реализации настоящего изобретения твердая лекарственная форма, полученная с применением предложенного согласно настоящему изобретению способа, предназначена для применения при лечении заболевания в желудочно-кишечном тракте, предпочтительно, в подвздошной кишке и толстом кишечнике. Такие заболевания включают, например, ВЗК, рак (такой как рак ободочной и прямой кишки, или рак тонкого кишечника), целиакию, инфекции (такие как инфекция *Clostridium difficile*) тонкого кишечника и ободочной кишки, и диарею. Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения твердая лекарственная форма, полученная с применением предложенного согласно настоящему изобретению способа, предназначена для применения при лечении ВЗК, например, болезни Крона или язвенного колита.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения твердая лекарственная форма, полученная с применением способа согласно настоящему изобретению, предназначена для перорального введения. «Пероральное введение» в контексте настоящего изобретения означает введение указанной твердой лекарственной формы в желудочно-кишечный тракт через рот.

В соответствии с одним вариантом реализации настоящего изобретения по меньшей мере одно дополнительное покрытие в форме покрытия для замедленного высвобождения наносят на твердую лекарственную форму после высушивания на

стадии с) или после стадии d) в случае нанесения по меньшей мере одного дополнительного покрытия в форме покрытия для продолжительного высвобождения в качестве стадии d). Покрытие для замедленного высвобождения согласно настоящему изобретению означает покрытие, которое предотвращает высвобождение указанного антитела или его функционального фрагмента из твердой лекарственной формы до наступления специфического события, например, в форме химического или ферментативного триггера, или до истечения определенного периода времени после погружения в раствор.

Согласно предпочтительному варианту реализации твердая лекарственная форма, полученная с применением способа согласно настоящему изобретению, предназначена для перорального введения в форме пеллеты, микроносителя, сферы, минисфер, таблетки, минитаблетки или гранулы, покрытых покрытием для замедленного высвобождения, которое предотвращает высвобождение композиции до попадания в подвздошную кишку, предпочтительно, до попадания в терминальный отдел подвздошной кишки, более предпочтительно до попадания в тонкотолстокишечную область, как вариант, до попадания в восходящую ободочную кишку, до попадания в поперечную ободочную кишку или до попадания в нисходящую ободочную кишку желудочно-кишечного тракта. Тонкотолстокишечная область представляет собой область желудочно-кишечного тракта, где тонкий кишечник соединяется с толстым кишечником. Толстый кишечник представляет собой предконцевой отдел желудочно-кишечного тракта и может быть дополнительно подразделен на слепую кишку, ободочную кишку и прямую кишку. Ободочную кишку дополнительно подразделяют на восходящую, поперечную и нисходящую ободочную кишку. Терминальный отдел подвздошной кишки представляет собой предконцевой отдел тонкого кишечника, непосредственно смежный со слепой кишкой.

Способ нанесения покрытия для замедленного высвобождения не ограничен каким-либо конкретным образом при условии, что он не влияет на стабильность и активность указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента в лекарственном покрытии. Способы нанесения покрытий для замедленного высвобождения известны в данной области техники. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанное покрытие для замедленного

высвобождения наносят путем напыления, предпочтительно – путем напыления в псевдооживленном слое.

Материалы для покрытия для замедленного высвобождения твердой лекарственной формы, в частности, для нацеленного высвобождения в подвздошной кишке или толстом кишечнике при пероральном введении, известны в данной области техники. Они могут быть подразделены на материалы для покрытия, распадающиеся при значениях рН выше специфического значения, материалы для покрытия, распадающиеся по истечении специфического времени удерживания в желудочно-кишечном тракте, и материалы для покрытия, распадающиеся за счет ферментативных триггеров, специфических для микрофлоры специфической области кишечника. Материалы для покрытия из указанных трех разных категорий для нацеливания на толстый кишечник были описаны, например, в источнике: Bansal et al. (Polim. Med. 2014, 44, 2,109-118). Варианты применения таких материалов для покрытия также были описаны, например, в WO2007/122374A2, WO0176562A1, WO03068196A1 и GB2367002A. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения покрытие для замедленного высвобождения содержит по меньшей мере один компонент, выбранный из материалов для покрытия, распадающихся рН-зависимым образом, материалов для покрытия, распадающихся зависимым от времени образом, материалов для покрытия, распадающихся за счет ферментативных триггеров в среде кишечника (предпочтительно в среде подвздошной кишки и толстого кишечника); и комбинаций перечисленного.

Предпочтительные материалы для покрытия из материалов для покрытия, распадающихся рН-зависимым образом, выбирают из поливинилацетатфталата, ацетат-тримеллитата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы HP-50, HP-55 или HP-55S, ацетата-фталата целлюлозы, ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС), поли(метакриловой кислоты, этилакрилата) 1:1 (Eudragit® L100-55, Eudragit® L30D-55), поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:1 (Eudragit® L-100, Eudragit® L12.5), поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:2 (Eudragit® S-100, Eudragit® S12,5, Eudragit® FS30D); и комбинаций перечисленного. Предпочтительные материалы для покрытия из материалов для покрытия, распадающихся зависимым от времени образом, выбирают из Eudragit® RL, Eudragit® RS, этилцеллюлозы и их комбинаций.

Предпочтительные материалы для покрытия Предпочтительные материалы для
покрытия для покрытия, распадающихся за счет ферментативных триггеров в среде
толстого кишечника, выбирают из хондроитинсульфата, пектина, гуаровой камеди,
хитозана, инулина, лактулозы, раффинозы, стахиозы, альгината, декстрана,
5 ксантановой камеди, камеди бобов рожкового дерева, арабиногалактана,
циклодекстрина, пуллулана, каррагинана, склероглюкана, хитина, курдулана, левана,
амилопектина, крахмала, амилозы, резистентного крахмала, азосоединений,
разлагаемых расщепляющими азо-связи бактериями, и комбинаций перечисленного.
Указанное покрытие для замедленного высвобождения необязательно содержит по
10 меньшей мере одно дополнительное вспомогательное вещество, например, из
перечисленных в описании одного из вариантов реализации выше.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения материал для покрытия
для замедленного высвобождения содержит один, два, три компонента и так далее,
выбранных из материалов для покрытия, распадающихся рН-зависимым образом,
15 материалов для покрытия, распадающихся зависимым от времени образом, и
материалов для покрытия, распадающихся за счет ферментативных триггеров в среде
кишечника, перечисленных выше; и комбинаций перечисленного. Согласно другому
варианту реализации настоящего изобретения покрытие для замедленного
высвобождения содержит комбинацию по меньшей мере одного материала для
20 покрытия, распадающегося рН-зависимым образом и по меньшей мере одного
материала для покрытия, распадающегося за счет ферментативных триггеров в среде
толстого кишечника.

Например, покрытие для замедленного высвобождения может быть разработано таким
образом, чтобы доставка указанного антитела или его функционального фрагмента
25 была полностью сосредоточена в толстом кишечнике, начинающемся со слепой кишки,
продолжающемся в восходящей, поперечной и нисходящей ободочной кишке, и
заканчивающемся в сигмовидной ободочной кишке. Как вариант, например, покрытие
для замедленного высвобождения может быть разработано таким образом,
чтобы доставка указанного антитела или его функционального фрагмента начиналась в
30 тощей кишке и заканчивалась в поперечной ободочной кишке. Имеются
многочисленные возможности и комбинации.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения покрытие для замедленного высвобождения содержит комбинацию по меньшей мере одного рН-чувствительного (кишечнорастворимого) полимера, например, поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:2, и по меньшей мере одного полисахарида, выбранного из хондроитинсульфата, циклодекстрина, хитозана, декстрана, арабиногалактана, амилозы, пуллулана, каррагинана, склероглюкана, хитина, курдулана, левана, амилопектина, крахмала, резистентного крахмала; и комбинаций перечисленного, например, резистентного крахмала. Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения покрытие для замедленного высвобождения представляет собой комбинацию поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:2 (Eudragit® S) и резистентного крахмала (например, технология Phloral®). Указанное покрытие для замедленного высвобождения, содержащее по меньшей мере один компонент, например, комбинацию по меньшей мере одного кишечнорастворимого полимера, например, поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:2, и по меньшей мере одного полисахарида, например, резистентного крахмала, может быть диспергировано в органическом растворителе, смеси органических растворителей или смеси по меньшей мере одного органического растворителя и воды, а затем нанесено на твердую лекарственную форму, например, напылением в псевдооживленном слое.

Согласно другому варианту реализации указанное покрытие для замедленного высвобождения содержит i) внутреннее покрытие, содержащее частично нейтрализованный рН-чувствительный (кишечнорастворимый) полимер с показателем рН, доведенным до 8 (например, нейтрализованные поли(метакриловую кислоту, метилметакрилат) 1:2 с показателем рН, доведенным до 8) и буферную соль; и ii) наружное покрытие, содержащее комбинацию по меньшей мере одного кишечнорастворимого полимера (предпочтительно, поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:2) и по меньшей мере одного полисахарида, выбранного из хондроитинсульфата, циклодекстрина, хитозана, декстрана, арабиногалактана, амилозы, пуллулана, каррагинана, склероглюкана, хитина, курдулана, левана, амилопектина, крахмала, резистентного крахмала; и комбинаций перечисленного, предпочтительно, резистентного крахмала (например, OPTICORE™). Описание другого предпочтительного варианта реализации покрытия для замедленного высвобождения можно найти во вариантах реализации, раскрытых в WO2007122374A2. В соответствии с дополнительным аспектом настоящему изобретению на

дополнительном стадии получают саше/стик-пакет, сфероид/сферу, таблетку, устройство-трубочку для питья (т.е. X-Straw®) или капсулу (например, твердую или мягкую желатиновую капсулу) (систему доставки лекарственных средств с множественными частицами), содержащую несколько единиц твердой лекарственной формы, полученных с применением предложенного согласно настоящему изобретению способа, в соответствии с одним из вариантов реализации, описанных выше. Способы получения саше/стик-пакетов, таблеток или капсул, содержащих несколько единиц твердой лекарственной формы, известны в данной области техники. Саше/стик-пакет, устройство-трубочка для питья (Xstraw®), сфероид/сфера, таблетка или капсула может содержать общее количество указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента, подходящее для перорального введения пациенту-человеку. Согласно другому варианту реализации саше/стик-пакет, устройство-трубочка для питья (Xstraw®), таблетка или капсула содержит терапевтически эффективную дозу указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента, подходящую для перорального введения пациенту-человеку.

Согласно альтернативному варианту реализации настоящего изобретения несколько единиц твердой лекарственной формы, полученной путем проведения этапов а) – с), или, как вариант, путем проведения этапов а) – d) предложенного согласно настоящему изобретению способа в соответствии с описанием одного из предложенных согласно настоящему изобретению вариантов реализации выше, могут быть скомбинированы в системе доставки лекарственных средств с множественными частицами, например, в таблетке, сфероиде/сфере или капсуле. Способы получения таких таблеток или капсул, содержащих несколько единиц, известны в данной области техники. На полученную таким образом систему доставки лекарственных средств с множественными частицами (например, таблетка, сфероид/сфера или капсула может затем быть нанесено покрытие для замедленного высвобождения согласно описанию выше.

Наряду со способом получения твердой лекарственной формы из описания вариантов реализации выше, настоящее изобретение также относится к твердым лекарственным формам, которые могут быть получены с применением способа согласно настоящему изобретению по любому из описанных выше вариантов реализации. Предложенные согласно настоящему изобретению твердые лекарственные формы могут быть

представлены в форме пеллет, микроносителей, сфер, минисфер, гранул, таблеток или минитаблеток. Настоящее изобретение также относится к системе доставки лекарственных средств с множественными частицами в форме саше/стик-пакета, устройства-трубочки для питья (XStraw®), капсулы, сфероида/сферы или
5 таблетки/минитаблетки, содержащей несколько твердых лекарственных форм, полученных с применением предложенного согласно настоящему изобретению способа, описанного выше. Кроме того, настоящее изобретение относится к указанным твердым лекарственным формам и системам доставки лекарственных средств с множественными частицами для применения при лечении заболевания ЖКТ, например,
10 ВЗК, рака ободочной и прямой кишки, рака тонкого кишечника, целиакии или инфекций желудочно-кишечного тракта (например, инфекции *Clostridium difficile*), предпочтительно, ВЗК, например, болезни Крона или язвенного колита. Настоящее изобретение также относится к твердым лекарственным формам и системам доставки лекарственных средств с множественными частицами, полученным с применением
15 предложенного согласно настоящему изобретению способа, описанного выше, для применения при местном лечении в желудочно-кишечном тракте пациента. Наконец, настоящее изобретение относится к указанным предложенным согласно настоящему изобретению твердым лекарственным формам и системам доставки лекарственных средств с множественными частицами для применения для лечения пациента,
20 страдающего заболеванием ЖКТ, предпочтительно, ВЗК, раком ободочной и прямой кишки, раком тонкого кишечника или инфекциями желудочно-кишечного тракта, более предпочтительно – ВЗК.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к системе доставки лекарственных средств с множественными частицами, содержащей
25 совокупность единиц твердой лекарственной формы (т.е. единичных твердых лекарственных форм, например, сфероидов/сфер), каждая из которых содержит i) инертное ядро, и ii) лекарственное покрытие, содержащее по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее, и, необязательно, предотвращающий слипание агент и/или
30 поверхностно-активное вещество; и, предпочтительно, каждая единица твердой лекарственной формы имеет заранее заданную ось и один и то же заранее заданный профиль поперечного сечения, причем по меньшей мере 80% от числа указанных единиц твердой лекарственной формы, предпочтительно, 90%, более предпочтительно

– 95%, имеют медианное соотношение геометрических размеров от 0,7 до 1,7, где соотношение геометрических размеров определено как результат деления длины единицы твердой лекарственной формы вдоль заранее заданной оси на наименьший поперечный размер.

5 В соответствии с одним вариантом реализации системы доставки лекарственных средств с множественными частицами согласно настоящему изобретению медианное соотношение геометрических размеров превышает 0,8, предпочтительно составляет более 0,9 и менее 1,6, предпочтительно, менее 1,5, более предпочтительно – 1,4, еще более предпочтительно менее 1,3, еще более предпочтительно менее 1,2, наиболее предпочтительно – приблизительно 1. В соответствии с другим вариантом реализации системы доставки лекарственных средств с множественными частицами согласно настоящему изобретению размах значений соотношения геометрических размеров единиц твердой лекарственной формы составляет менее 0,9, предпочтительно менее 0,8, более предпочтительно менее 0,7, еще более предпочтительно менее 0,6, наиболее предпочтительно – менее 0,5. Дополнительная более подробная информация о соотношении геометрических размеров, заранее заданной оси, заранее заданного профиля и размаха поперечного сечения (в том числе определения и варианты реализации) раскрыта в EP2512453. Следует понимать, что представленные выше определения и варианты реализации применительно к соотношению и размаху геометрических размеров указанных единиц твердой лекарственной формы в равной степени применимы к предложенным согласно настоящему изобретению твердым лекарственным формам в соответствии с любым из описанных выше вариантов реализации, а также к твердым лекарственным формам, полученным с применением любого из вариантов реализации предложенного способа согласно настоящему изобретению, описанного выше.

В соответствии с дополнительным вариантом реализации настоящего изобретения система доставки лекарственных средств с множественными частицами согласно настоящему изобретению обеспечивает извлечение по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 93%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 97%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% указанного по

меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из единиц твердой лекарственной формы.

В соответствии с еще одним вариантом реализации настоящего изобретения система доставки лекарственных средств с множественными частицами согласно настоящему изобретению обеспечивает извлечение по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 93%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 97%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из единиц твердой лекарственной формы, при немедленном высвобождении, в пределах 30 мин, или 1 часов, или 2 часов, или 4 часов непрерывного погружения указанной твердой лекарственной формы в водный раствор при непрерывном встряхивании.

В соответствии с еще одним вариантом реализации настоящего изобретения единицы твердой лекарственной формы в составе системы доставки лекарственных средств с множественными частицами представлены единицами твердой лекарственной формы для продолжительного высвобождения. В соответствии с еще одним вариантом реализации настоящего изобретения система доставки лекарственных средств с множественными частицами согласно настоящему изобретению обеспечивает извлечение по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 93%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 97%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента из единиц твердой лекарственной формы, при продолжительном высвобождении, в пределах 4 часов, или 6 часов, или 8 часов, или 10 часов, или 12 часов, или 14 часов, или 16 часов, или 18 часов, или 20 часов, или 22 часов, или 24 часов, или 26 часов, или 28 часов, или 30 часов, или 32 часов, или 34 часов, или 36 часов и т.п. непрерывного погружения указанной твердой лекарственной формы в водный раствор при непрерывном встряхивании.

Согласно одному варианту реализации системы доставки лекарственных средств с множественными частицами единицы твердой лекарственной формы содержат антитело или его функциональный фрагмент, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее в лекарственном покрытии, который наносят на инертное ядро

путем напыления. В соответствии со специфическим вариантом реализации настоящего изобретения единицы твердой лекарственной формы в составе системы доставки лекарственных средств с множественными частицами представлены твердыми лекарственными формами, полученными путем наслаивания лекарственного вещества в соответствии со способом согласно описанию любого из вариантов реализации выше.

Согласно дополнительному варианту реализации настоящего изобретения система доставки лекарственных средств с множественными частицами или индивидуальные единицы твердой лекарственной формы содержат покрытие для замедленного высвобождения, которое наносят в качестве дополнительного покрытия. Дополнительные варианты реализации систем доставки лекарственных средств с множественными частицами описаны в EP2512453 и применимы к настоящему изобретению независимо от того, раскрыты ли указанные варианты реализации в EP2512453 применительно к сферонизированным/несферонизированным единицам твердой лекарственной формы. Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме, которая состоит из единицы дозированной лекарственной формы, соответствующей одной из единиц дозированной лекарственной формы в составе системы доставки лекарственных средств с множественными частицами согласно определению в описании любого из вариантов реализации выше.

ПРИМЕРЫ

20 Материалы и способы, используемые в примерах

Таблица 1: Варьирование инструментальных параметров для оптимизации процесса при использовании Minicoater от Caleva

Инструментальные параметры	Диапазон
Диаметр силиконовых трубок (мм)	0,8 и 1,6
Скорость подачи (об/мин)	2–4
Температура на входе (°C)	40–55
Скорость вентилятора(м/с)	12–15

Частота вибрации контейнера(Гц)	10–14
Давление атомизации (кПа)	20–25
Положение сопла (глубина), см	10–15

Получение цитратного TRIS-буфера с pH7

Получали цитратный TRIS-буфер с pH 2,0 путем доведения pH 200 мл раствора лимонной кислоты 0,1 М до 3,5 путем добавления необходимого количества 0,1 М раствора цитрата натрия. Затем pH итогового цитратного буфера доводили до 7,0 путем добавления необходимого количества 1М раствора TRIS.

Наслаивание

Наслаивание на пеллеты (Cellets®/Suglets®) выполняли с использованием устройства для нанесения покрытия в псевдооживленном слое (Minicoater). 10–20 г пеллет из микрокристаллической целлюлозы (Cellets®) или сахарозных пеллет (Suglets®) помещали в контейнер и предварительно нагревали при встряхивании с частотой 10 Гц при 45°C и скорости вентилятора 12 м/с в течение 10 мин. Сопло располагали на определенной высоте над слоем пеллет. Затем включали вентилятор, встряхивающее устройство и нагреватель и начинали распыление, включая насос и подачу воздуха для атомизации. В таблице 1 приведены варьирующие инструментальные параметры для оптимизации наслаивания.

Микрочиповый электрофоретический анализ

Микрочиповый (Labchip) электрофоретический анализ проводили с использованием стандартных условий и настроек. Вкратце, супернатант (2 мкл) от образцов, содержащих адалимумаб, тестировали на присутствие фрагментов путем микрочипового гель-электрофореза в невозстанавливающих условиях. Во всех экспериментах использовали положительный контроль для адалимумаба в концентрации 1 мг/мл в цитратном TRIS-буфере с pH7. Образцы разводили до получения концентрации адалимумаба 1 мг/мл.

Эксклюзионная хроматография (ЭХ)

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) – ЭХ проводили с использованием стандартных условий и настроек. Вкратце, супернатант от образцов, содержащих адалимумаб, тестировали на присутствие агрегатов (димеров, олигомеров) с применением ЭХ. Во всех экспериментах использовали положительный контроль для адалимумаба в концентрации 1 мг/мл в цитратном TRIS-буфере с pH7.

Эффект параметров процесса на стабильность адалимумаба

Эффект параметров процесса на адалимумаб оценивали путем обработки раствора с 2,5 масс.% ГПМЦ, содержащего 0,25 масс.% Syloid® 244FP и 5 мг/мл адалимумаба. Образцы по 500 мкл суспензии для нанесения покрытия отбирали на разных промежуточных стадиях обработки. Образование димеров и других агрегатов, фрагментов, и общее содержание белка измеряли с применением ЭХ, микроципового гель-электрофореза и метода Бредфорда, соответственно. Раствор адалимумаба с концентрацией 1 мг/мл в цитратном TRIS-буфере с pH7 использовали в качестве положительного контроля (стандарт).

Определение относительной влажности

Количество влаги (воды) в составе инертных ядер и многослойных пеллет с микрокристаллической целлюлозой/сахарозой, а также пеллет с нанесенным покрытием измеряли гравиметрически на основании потери массы при высушивании (LOD) при 105°C в течение 1 часа.

Расчет нагрузки адалимумабом

Теоретическую нагрузку адалимумабом рассчитывали на основании количества твердого материала слоев и известной концентрации адалимумаба в суспензии для распыления. Соответственно, пеллеты взвешивали до и после наслаивания и высушивания. Необходимо учитывать точное количество влаги в исходных инертных ядрах, в пеллетах с наслаиванием адалимумаба и пеллетах для продолжительного высвобождения с нанесенным покрытием.

Покрывание таблеток с нанесением адалимумаб Eudragit® RS 30D

Пеллет с нанесением адалимумаб (состав на основе ГПМЦ) дополнительно покрывали водной дисперсией Eudragit® RS 30D. При получении Eudragit® RS 30D следовали стандартным рекомендациям от Evonik. Суспензии Eudragit® RS 30D для нанесения покрытия с 10% содержанием твердых веществ получали из коммерческой дисперсии с 30% содержанием твердых веществ.

Триэтилцитрат (ТЭЦ) использовали в качестве пластификатора, а Syloid® 244 FP в качестве предотвращающего слипание агента, если не указано иное. Суспензию для нанесения покрытия готовили с избытком, учитывая потери при распылении ввиду малого объема партии. На таблетки с нанесением адалимумаб наносили покрытие до достижения целевого увеличения массы полимера (5–25%). Затем таблетки с нанесенным покрытием отверждали до 24 часов при 40°C в сушильном шкафу (печи) с циркуляцией воздуха. В выбранных составах использовали пропиленгликоль монолаурат (Lauroglycol™ 90) в качестве усилителя коалесценции.

Покрывание таблеток с нанесением адалимумаб Aquacoat® ECD

Таблетки с нанесением адалимумаб (состав на основе ГПМЦ) дополнительно покрывали водной дисперсией этилцеллюлозы (Aquacoat® ECD). В составах Aquacoat® ECD не требуется присутствия предотвращающего слипание агента. Триэтилцитрат (ТЭЦ) и дибутилсебкат (ДБС) использовали в качестве пластификатора (20–25% на основании содержания полимерных твердых веществ). Кроме того, выбранный составы также содержали усилитель коалесценции (Lauroglycol™ 90). На таблетки с нанесением адалимумаб наносили покрытие до достижения целевого увеличения массы полимера (5–20%). Суспензию для нанесения покрытия готовили с избытком, учитывая потери при распылении ввиду малого объема партии. Затем таблетки с нанесенным покрытием отверждали до 24 часов при 60°C в сушильном шкафу (печи) с циркуляцией воздуха, отбирая промежуточные образцы.

Высвобождение адалимумаб

Растворение таблеток с нанесенным покрытием (Celllets®/Suglets®) проводили путем встряхивания указанных таблеток с нанесенным покрытием в цитратном TRIS-буфере с pH7. Количество таблеток с нанесенным покрытием по массе на пробирку рассчитывали

таким образом, чтобы получить теоретическую концентрацию адалимумаба 1 или 1,5 мг/мл в буфере с учетом теоретической нагрузки адалимумабом. В заданные моменты времени по 200 мкл супернатанта добавляли пипетированием в пробирку Eppendorf и разводили, при необходимости, цитратным TRIS-буфером с pH7. Затем образцы центрифугировали в течение 5 мин при ОЦУ 3000 и использовали супернатант для дальнейшего анализа.

Определение общего белка

Количественное определение общего белка выполняли путем колориметрии после применения метода Бредфорда в анализе с кумасси (Coomassie Plus, Thermo Scientific). Вкратце, 6,6 мкл образца пипетированием вносили на дно одноразовой кюветы, добавляли 200 мкл реагента кумасси плюс (Coomassie Plus) и перемешивали путем встряхивания в течение 30 секунд при 500 об/мин. Затем образцы инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего регистрировали поглощение при 595 нм с использованием спектрофотометра и вычитали холостые значения. Количественное определение проводили с применением свежеполученной стандартной кривой.

Анализ ELISA

Связывание адалимумаба с ФНО- α оценивали методом ИФА ELISA. Вкратце, лунки планшета покрывали ФНО- α человека (0,5 мг/мл) в ФСБ с применением 100 мкл/лунку в течение 1 часа при комнатной температуре. Связывание адалимумаба оценивали с применением антитела осла против IgG человека (H+L)HRP AffiniPure в концентрации 0,05 мкг/мл с использованием тетраметилбензидина (ТМВ) в качестве субстрата. Образцы центрифугировали и разводили 1% БСА в ФСБ до целевой концентрации адалимумаба 10 нг/мл.

25 Результаты

Таблица 1: Общее описание состава пеллет с нанесенным покрытием

Состав	Инертные ядра	Профиль высвобождения
Пример 1	Пеллеты из микрокристаллической целлюлозы	Немедленное высвобождение
Пример 2	Сахарозные пеллеты	Немедленное высвобождение

Состав	Инертные ядра	Профиль высвобождения
Пример 3	Пеллеты из микрокристаллической целлюлозы	Немедленное высвобождение
Пример 4	Пеллеты из микрокристаллической целлюлозы	Немедленное высвобождение
Пример 5	Пеллеты из микрокристаллической целлюлозы	Немедленное высвобождение
Сравнительный пример 1	Сахарозные пеллеты	Немедленное высвобождение
Пример 6	Сахарозные пеллеты	Продолжительное высвобождение
Пример 7	Сахарозные пеллеты	Продолжительное высвобождение
Пример 8	Сахарозные пеллеты	Продолжительное высвобождение
Пример 9	Сахарозные пеллеты	Продолжительное высвобождение
Пример 10	Сахарозные пеллеты	Продолжительное высвобождение
Пример 11	Сахарозные пеллеты	Продолжительное высвобождение
Пример 12	Сахарозные пеллеты	Продолжительное высвобождение
Пример 13	Сахарозные пеллеты	Продолжительное высвобождение
Пример 14	Сахарозные пеллеты	Немедленное высвобождение
Пример 15	Сахарозные пеллеты	Немедленное высвобождение
Пример 16	Сахарозные пеллеты	Немедленное высвобождение
Пример 17	Сахарозные пеллеты	Немедленное высвобождение

Эксперимент 1 – Покрытие пеллет для немедленного высвобождения

Влияние параметров процесса на стабильность адалимумаба

Эффект некоторых переменных процесса на адалимумаб в суспензии ГПМЦ-Syloid® 244 FP, содержащей 5 мг/мл адалимумаба, оценивали применительно к общему содержанию белка, агрегации и фрагментации (фиг. 1А–С). Полное извлечение адалимумаба из жидкости для распыления после каждого стадии обработки указывает на то, что он не адсорбируется на поверхностях, через которые проводят суспензию. Ввиду быстрого испарения капель после атомизации (уменьшение объема) наблюдается кажущийся более высокий показатель извлечения адалимумаба,

превышающий 100%. Значимого увеличения содержания димеров (фиг. 1B) по сравнению с положительным контролем (стандарт 1,0 мг/мл) для образцов, собранных в ходе процесса, не наблюдалось. Аналогичным образом не наблюдалось значимого увеличения уровня фрагментов адалимумаба по сравнению с положительным контролем (фиг. 1C).

Наслаивание адалимумаба на инертные ядра (пеллеты)

Наслаивание на пеллеты проводили с использованием оптимизированных параметров процесса, определенных в ходе предварительных испытаний с плацебо.

Высвобождение адалимумаба из пеллет с наслаиванием микрокристаллической ГПМЦ (Cellets®) и сахарозных (Suglets®) пеллет

На фиг. 2 показано высвобождение адалимумаба из пеллет с наслаиванием ГПМЦ в цитратном TRIS-буфере с pH7. Адалимумаб, выделившийся в цитратный TRIS-буфер с pH7 при растворении с течением времени, количественно определяли путем определения общего белка. Полное высвобождение адалимумаба достигалось очень быстро в обоих случаях. Как и ожидалось, для высвобождения наслоенного антитела не имеет значения, какое инертное ядро используется для процесса наслаивания. Аналогичным образом, указанное инертное ядро не оказывает никакого влияния на содержание димеров/мономеров и профиль фрагментации адалимумаба после получения и извлечения из растворенных образцов (данные не показаны).

На фиг. 3A показано относительное содержание димеров и мономеров адалимумаба, высвобождаемого из пеллет с наслаиванием ГПМЦ в цитратном TRIS-буфере с pH7 с течением времени. Значимого увеличения содержания димеров по сравнению со стандартом адалимумаба (положительный контроль) при растворении не наблюдалось, независимо от нагрузки адалимумабом и исходной концентрации, как видно на примерах 3, 4 и 5, где исходная концентрация адалимумаба в суспензии для наслаивания варьировали от 5 мг/мл до 14,2 мг/мл, а нагрузка пеллет адалимумабом варьировала от 0,9 до 2,7 масс. %. На фиг. 3B показан профиль относительной фрагментации адалимумаба, высвобождаемого в цитратном TRIS-буфере с pH7 с течением времени. Значимой фрагментации по сравнению с положительным контролем не наблюдалось. Качество адалимумаба, применительно к образованию кислотных и основных соединений (отсутствие значимых различий поверхностного заряда белка),

также сохранялось (данные не показаны). Аналогичные результаты для агрегации, фрагментации, образования кислотных и основных соединений после высвобождения из пеллет с нанесенными слоями наблюдались для пеллет с наслоенной метилцеллюлозой (данные не показаны).

5 Эксперимент 2 – Нанесение покрытия для немедленного высвобождения с использованием высокой концентрации адалимумаба в суспензии для нанесения покрытия

Концентрацию адалимумаба в исходной суспензии для нанесения покрытия увеличивали с 14,2 мг/мл до 25 мг/мл или 50 мг/мл, что потенциально может укорачивать продолжительность процесса и снижать производственные затраты (см. 10 фиг. 4А). Все итоговые пеллеты с покрытием (примеры 14, 15, 16 и 17) продемонстрировали профиль быстрого высвобождения в цитратном TRIS-буфере с рН7 с полным высвобождением в пределах 30 мин (фиг. 4В). Соответственно, влияние концентрации адалимумаба в суспензии для нанесения покрытия на профиль 15 высвобождения отсутствует. Увеличение концентрации антитела до 50 мг/мл (пример 14) в исходной суспензии не приводило к увеличению уровня агрегатов более чем на 1,5% и увеличению уровня фрагментов более чем на 3% по сравнению со стандартом адалимумаба 1,0 мг/мл (фиг. 4С).

20 Эксперимент 3 – Полимерное связующее для продолжительного высвобождения в лекарственном покрытии

Полимерное связующее для продолжительного высвобождения тестировали на включение в лекарственное покрытие. Протестированные полимерные связующие включали Eudragit® NM 30D, Surelease® (водная дисперсия этилцеллюлозы) и Eudragit® RS 30D. Исследования совместимости, соответствующие проведенным для 25 ГПМЦ и МЦ в примере 1, не обнаружили значимого увеличения агрегации и фрагментации адалимумаба (данные не показаны). На пеллеты наслаивали суспензию для нанесения покрытия, содержащую по меньшей мере одно полимерное связующее для продолжительного высвобождения, с использованием оптимизированных параметров наслаивания. Отношение концентрации полимерного связующего для 30 продолжительного высвобождения к концентрации адалимумаба варьировало. Было

обнаружено, что путем изменения соотношения полимерного связующего и антитела можно модифицировать высвобождение антитела из лекарственного покрытия.

Эксперимент 4 – Покрытие для продолжительного высвобождения адалимумаба из пеллет с нанесенным покрытием для немедленного высвобождения

5 *Стартовый материал для покрытия для продолжительного высвобождения*

На первом стадии адалимумаб наслаивали на пеллеты (Suglets®) с применением состава на основе ГПМЦ, содержащего 10% Syloid® 244 FP (на основе твердых полимерных связующих), согласно описанию выше. Затем пеллеты с наслаиванием адалимумаба применяли для испытаний покрытия Eudragit® RS 30D или Aquacoat® ECD в качестве полимеров для продолжительного высвобождения.

Покрытые Eudragit® RS 30D пеллеты

На фиг. 5А приведено общее описание партий, полученных с Eudragit® RS 30D в качестве полимера для продолжительного высвобождения. Увеличение количества нанесенного покрытия Eudragit® RS 30D (от 6,89 масс.% до 23,14 масс.%) значимо снижало скорость высвобождения адалимумаба из пеллет с нанесенным покрытием (фиг. 5В) в цитратном TRIS- буфере с рН7. Минимальное количество для покрытия (пример 6) было достаточным для продолжения высвобождения адалимумаба в течение 8 часов. Увеличение количество для покрытия до 23,14 масс.% (пример 8) приводило к продолжительному высвобождению в течение 24 часов (фиг. 5В). Собственно состав, а также условия и продолжительность обработки, в том числе стадия высушивания на протяжении 24 часов при 40°C, не влияли на стабильность адалимумаба после высвобождения из пеллет с нанесенным покрытием согласно описанию для примеров 8а–с (в трех повторностях). Значимых различий применительно к профилю агрегации и профилю фрагментации адалимумаба по сравнению с раствором стандарта адалимумаба не наблюдалось (фиг. 5С).

Дибутилсебакат (ДБС) и триэтилцитрат (ТЭЦ) в качестве пластификаторов в покрытых этилцеллюлозой (Aquacoat ECD) пеллетах

ДБС (гидрофобный пластификатор) использовали в той же концентрации, что и ТЭЦ (25 масс.%, на основании содержания твердых полимерных веществ), в обоих случаях покрытие наносили до достижения приблизительно 17% увеличения массы полимера

(фиг. 6А). Замена ТЭЦ (пример 9) в качестве пластификатора на ДБС (пример 10) оказывала значимое влияние на высвобождение адалимумаба из пеллет с нанесенным покрытием, что приводило к значительно более медленному высвобождению адалимумаба при нанесении на пеллеты приблизительно одинакового количества полимера (фиг. 6В). Это означает, что целевой профиль высвобождения лекарственного средства (т.е. высвобождение лекарственного средства в течение 24 ч) может быть достигнут при использовании меньшего количества полимера для продолжительного высвобождения, что укорачивает и удешевляет процесс. В случае как ТЭЦ, так и ДБС время отверждения играет роль в пленкообразовании, поскольку пеллеты, отвержденные (высушенные) в течение 24 часов, демонстрировали немного более медленное высвобождение лекарственного средства по сравнению с пеллетами, отвержденными (высушенными) в течение 2 часов. Независимо от использованного пластификатора, не наблюдалось значимого увеличения уровней в профилях агрегатов и фрагментов адалимумаба из растворенных образцов по сравнению со стандартом адалимумаба (фиг. 6С). Это показывает, что ни состав композиции, ни процесс (в том числе стадия отверждения при 60°C в течение 24 часов) не оказывают негативного воздействия на стабильность антитела согласно указанным вариантам реализации.

Эксперимент 5 – Нанесение покрытия для продолжительного высвобождения на пеллеты с адалимумабом для немедленного высвобождения с усилителем коалесценции

Повторяли нанесение покрытия Eudragit® RS 30D на пеллеты с наслаиванием адалимумаба и добавляли усилитель коалесценции Laurogylcol 90 (см. фиг. 7А –В). Как показано на фиг. 7В, добавление усилителя коалесценции Laurogylcol 90 (пример 12) (пеллеты, отвержденные в течение 1, 2 или 24 часов) ощутимо улучшало профиль продолжительного высвобождения по сравнению с покрытием без усилителя коалесценции (пример 6, фиг. 7В) для пеллет, отвержденных в течение 24 часов. Добавление Laurogylcol 90 в состав для покрытия Eudragit® RS 30D, соответственно, улучшало пленкообразование и ощутимо снижало нужное количество покрытия для достижения целевого профиля высвобождения.

Аналогичный эффект наблюдался при применении водной дисперсии этилцеллюлозы (Aquacoat ECD) в качестве полимера для продолжительного высвобождения в комбинации с Laurogylcol 90 (фиг. 8А) по сравнению с покрытием Aquacoat® ECD для продолжительного высвобождения без Laurogylcol 90 (фиг. 6В). Добавление

Lauroglycol 90 в состав (10 масс.%, на основании твердых полимерных веществ), явным образом улучшало пленкообразование, что продемонстрировано отсутствием значимых различий в профилях высвобождения лекарственного средства, полученных для пеллет, отвержденных на протяжении разных периодов времени (от 1 до 24 часов). Ни
5 добавление Lauroglycol™ 90 в состав этилцеллюлозы, ни условия обработки, в том числе стадия отверждения (высушивания) до 24 часов при 60°C в сушильном шкафу не приводили к значимому увеличению уровня образовавшихся агрегатов или фрагментов в образцах, собранных после растворения в цитратном TRIS-буфере с pH7 (фиг. 8B).

Анализ ELISA на связывание адалимумаба с ФНО-α после высвобождения из пеллет

10 Анализ ELISA использовали для оценки связывания с ФНО-α адалимумаба, высвобождаемого из пеллет с покрытием, в цитратном TRIS-буфере с pH7 (фиг. 9A–B). Анализ ELISA адалимумаба, выделяющегося при растворении, в примере 8 (покрытые Eudragit® RS 30D пеллеты) на фиг. 9A и в примере 13 (увеличение массы пеллет, покрытых полимером Aquacoat® ECD 21,67%) на фиг. 9B показал, что целостность
15 адалимумаба сохраняется и адалимумаб способен связываться с ФНО-α. Для сравнения на фиг. 9A–B представлены результаты количественного определения общего белка (B) и ELISA (E).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения твердой лекарственной формы, содержащей i) инертное ядро; и ii) лекарственное покрытие, содержащее по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент в качестве активного агента, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее, осажденные на инертном ядре путем наслаивания лекарственного средства; при этом указанный способ включает следующие стадии:
- 5
- a) получение жидкости для покрытия активным агентом, содержащей по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент, буфер и по меньшей мере одно полимерное связующее, в виде водного раствора или суспензии;
 - 10 b) наслаивание на инертное ядро жидкости для покрытия активным агентом путем напыления;
 - c) высушивание влажного инертного ядра, покрытого лекарственным средством, с одновременным проведением стадии b) или по завершении стадии b), с получением высушенной твердой лекарственной формы.
- 15 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная жидкость для покрытия активным агентом содержит 1–50 мг/мл указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента.
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом содержит:
- 20 i) 0,5–5 масс.% антитела или его функционального фрагмента;
- ii) 1–20 масс.% полимерного связующего; и
- iii) 0–2 масс.% предотвращающего слипание агента.
4. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что при покрытии напылением в псевдооживленном слое давление воздуха для атомизации в 25 распылительном сопле ниже 200 кПа, предпочтительно составляет от 10 до 100 кПа.
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что в любое время на стадиях a) и c) температура указанного по меньшей мере одного

антитела или его функционального фрагмента ниже температуры плавления (T_m) указанного по меньшей мере одного антитела или его функционального фрагмента.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное полимерное связующее в лекарственном покрытии выбрано из
5 гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), метилцеллюлозы (МЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), привитого сополимера макрогола-поли(винилового спирта), поливинилпирролидона (ПВП) и комбинаций перечисленного.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что
10 указанное лекарственное покрытие подходит для немедленного высвобождения активного агента, и тем, что влажное инертное ядро, покрытое лекарственным средством, высушивают с одновременным с проведением стадии b) потоком воздуха на входе в псевдооживленный слой, при этом воздух на входе имеет температуру до 60°C .

8. Способ по любому из пп. 1–5, отличающийся тем, что указанное полимерное
15 связующее в лекарственном покрытии содержит по меньшей мере одно полимерное связующее для замедленного высвобождения, и тем, что указанное влажное инертное ядро, покрытое лекарственным средством, высушивают по завершении стадии b) при температуре не выше 65°C , предпочтительно до 60°C .

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно
20 полимерное связующее для замедленного высвобождения (S) и указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент (A) присутствуют в жидкости для покрытия активным агентом в соотношении S/A (по массе), составляющем 0,5 к 100.

10. Способ в соответствии с любыми из предшествующих пунктов, дополнительно
включающий, после стадии c), стадию

25 d) нанесения по меньшей мере одного дополнительного покрытия в форме покрытия для продолжительного высвобождения, путем наслаивания на твердую лекарственную форму со стадии c) нанесения жидкого покрытия для продолжительного высвобождения путем напыления, предпочтительно, путем покрытия напылением в псевдооживленном слое, с последующим высушиванием

указанной влажной твердой лекарственной формы с нанесенными слоями с применением псевдооживленного слоя или печи.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанная жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения содержит 5–20 масс.% полимера для продолжительного высвобождения от общей массы жидкости для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения, и тем, что масса полимера в указанной твердой лекарственной форме после стадии d) увеличивается на 2,5–25 масс.% по сравнению с твердой лекарственной формой до стадии d).

12. Способ по любому из пп. 8–11, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно полимерное связующее для замедленного высвобождения и/или указанный полимер для замедленного высвобождения выбран(ы) из группы, состоящей из поли(этилакрилата, метилметакрилата) 2:1; поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида) 1:2:0,1; поли(этилакрилата, метилметакрилата) 2:1; поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида) 1:2:0,2; этилцеллюлозы; поливинилацетата; и комбинаций перечисленного.

13. Способ по любому из пп. 8–12, отличающийся тем, что жидкость для покрытия активным агентом и/или жидкость для нанесения покрытия для продолжительного высвобождения дополнительно содержит(ат) предотвращающий слипание агент, поверхностно-активное вещество, наполнитель, пластификатор и/или коалесцентный агент.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанные жидкость для покрытия активным агентом и/или жидкость для нанесения покрытия для замедленного высвобождения содержит(ат) 5–50 масс.% предотвращающего слипание агента, 10–30 масс.% пластификатора и/или 2–15 масс.% усилителя коалесценции от общей массы твердых полимерных связующих в жидкости для покрытия активным агентом и/или твердых полимерных веществ в жидкости для нанесения покрытия для замедленного высвобождения, и/или 0,01–2 масс.% поверхностно-активного вещества от общей массы жидкости для покрытия активным агентом и/или жидкости для нанесения покрытия для замедленного высвобождения.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно антитело или его функциональный фрагмент выбран(о) из антител, специфичных к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α), и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к интегрину $\alpha 4\beta 7$, и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к CD3, CD4 или CD20, и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к интерлейкину 6 (ИЛ-6), интерлейкину 12 (ИЛ-12), интерлейкину 13 (ИЛ-13), интерлейкину 23 (ИЛ-23) или их рецепторам, и их функциональных фрагментов, антител, специфичных к CXCL10/IP-10, и их функциональных фрагментов, и антител, специфичных к белковой субъединице p40, и их функциональных фрагментов.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий после стадии с) или после стадии d), в случае нанесения по меньшей мере одного дополнительного покрытия в форме покрытия для замедленного высвобождения в качестве стадии d), стадия нанесения по меньшей мере одного дополнительного покрытия в форме покрытия для замедленного высвобождения, и отличающийся тем, что указанная твердая лекарственная форма предназначена для перорального введения.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное покрытие для замедленного высвобождения содержит по меньшей мере один компонент, выбранный из группы, состоящей из поливинилацетатфталата, ацетат-тримеллитата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы HP-50, HP-55 или HP-55S, ацетата-фталата целлюлозы, ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС), поли(метакриловой кислоты, этилакрилата) 1:1 (Eudragit® L100-55, Eudragit® L30D-55), поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:1 (Eudragit® L-100, Eudragit® L12.5), поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата) 1:2 (Eudragit® S-100, Eudragit® S12,5, Eudragit® FS30D), хондроитинсульфата, пектина, гуаровой камеди, хитозана, инулина, лактулозы, раффинозы, стахиозы, альгината, декстрана, ксантановой камеди, камеди бобов рожкового дерева, арабиногалактана, амилозы, циклодекстрина, пуллулана, каррагинана, склероглюкана, хитина, курдулана, левана, амилопектина, крахмала, резистентного крахмала, азосоединений, разлагаемых расщепляющими азосвязи бактериями, и комбинаций перечисленного.

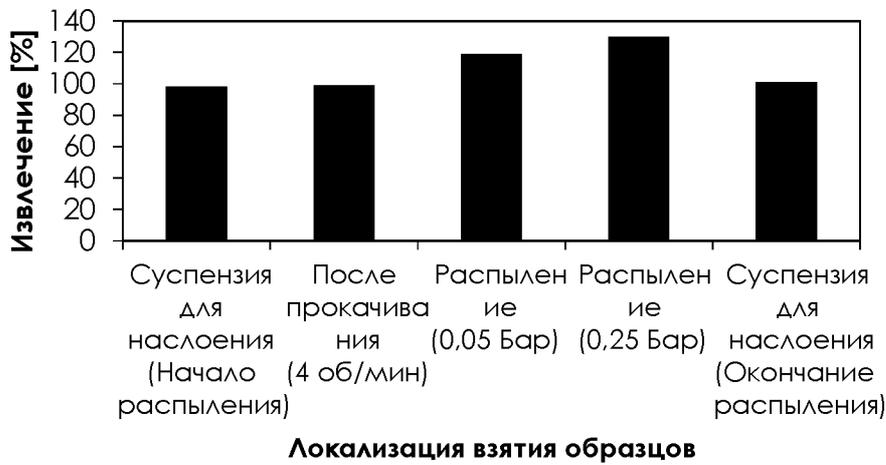
18. Способ по п. 16 или 17, отличающийся тем, что при пероральном введении указанной твердой лекарственной формы высвобождение указанного антитела или его

функционального фрагмента начинается в терминальном отделе подвздошной кишки, тонкотолстокишечной области, восходящей ободочной кишке, поперечной ободочной кишке или нисходящей ободочной кишки.

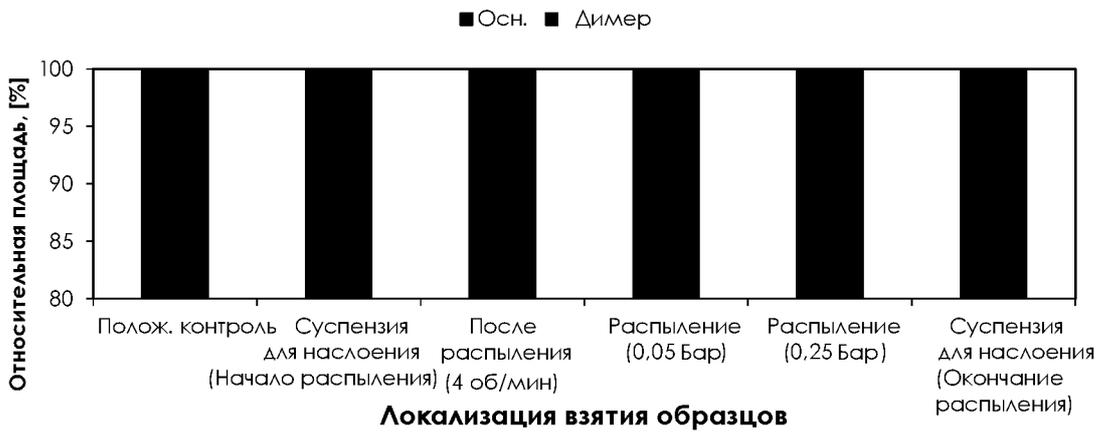
19. Твердая лекарственная форма, полученная способом по любому из пп. 1–18.
- 5 20. Твердая лекарственная форма по п. 19 для применения для лечения пациента, страдающего заболеванием ЖКТ.

Фиг. 1

(A)

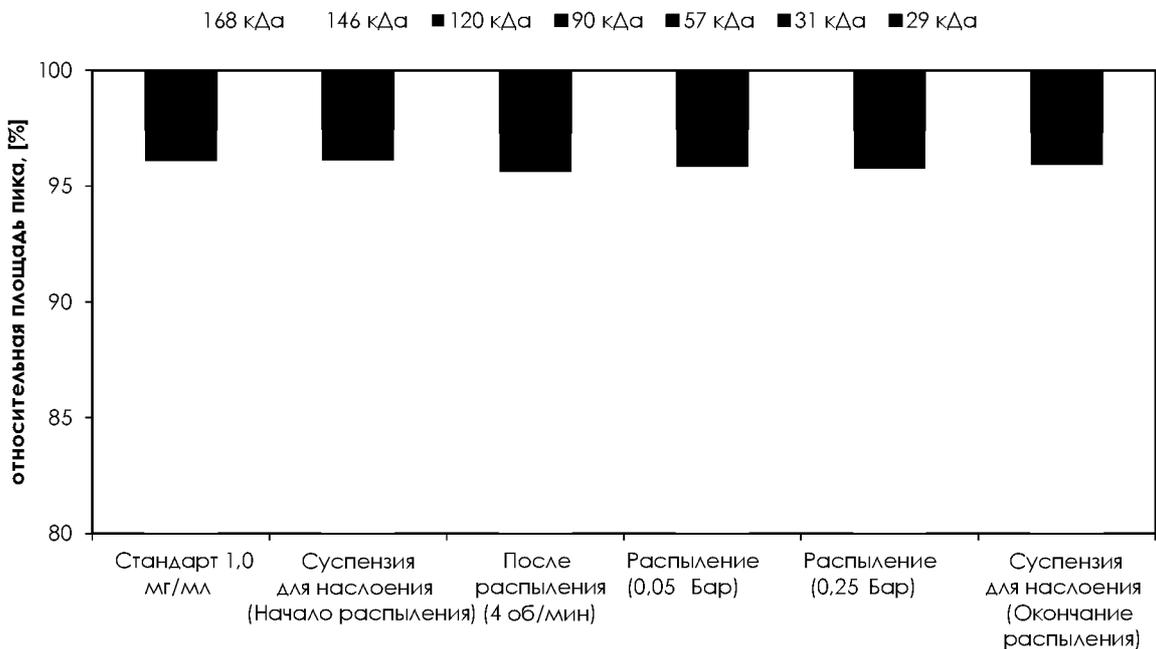


(B)

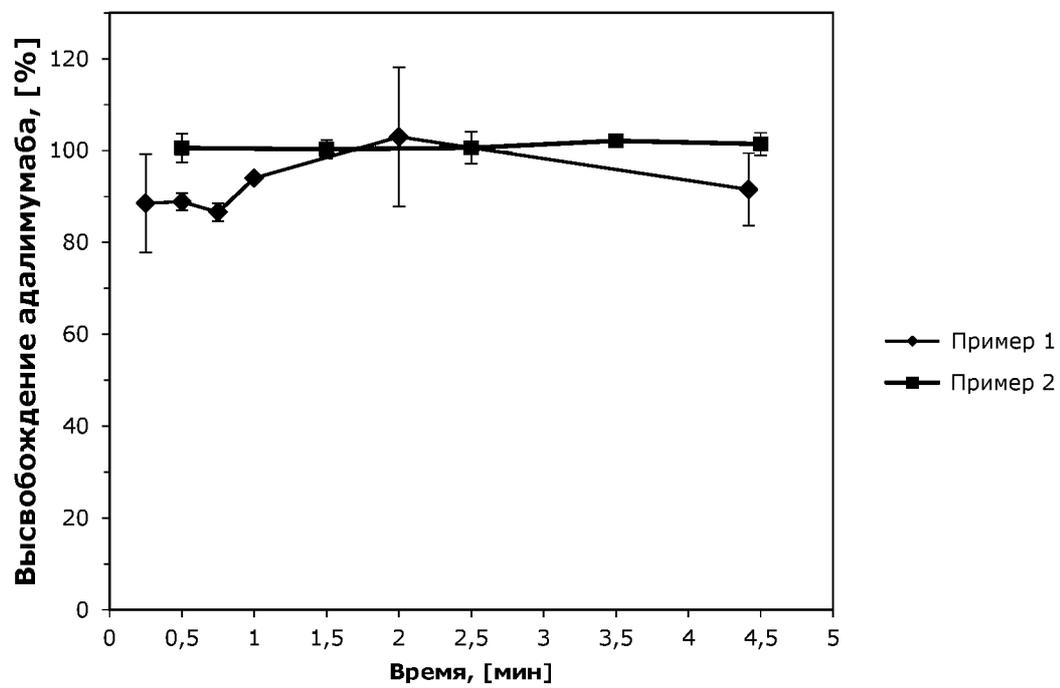


5

(C)

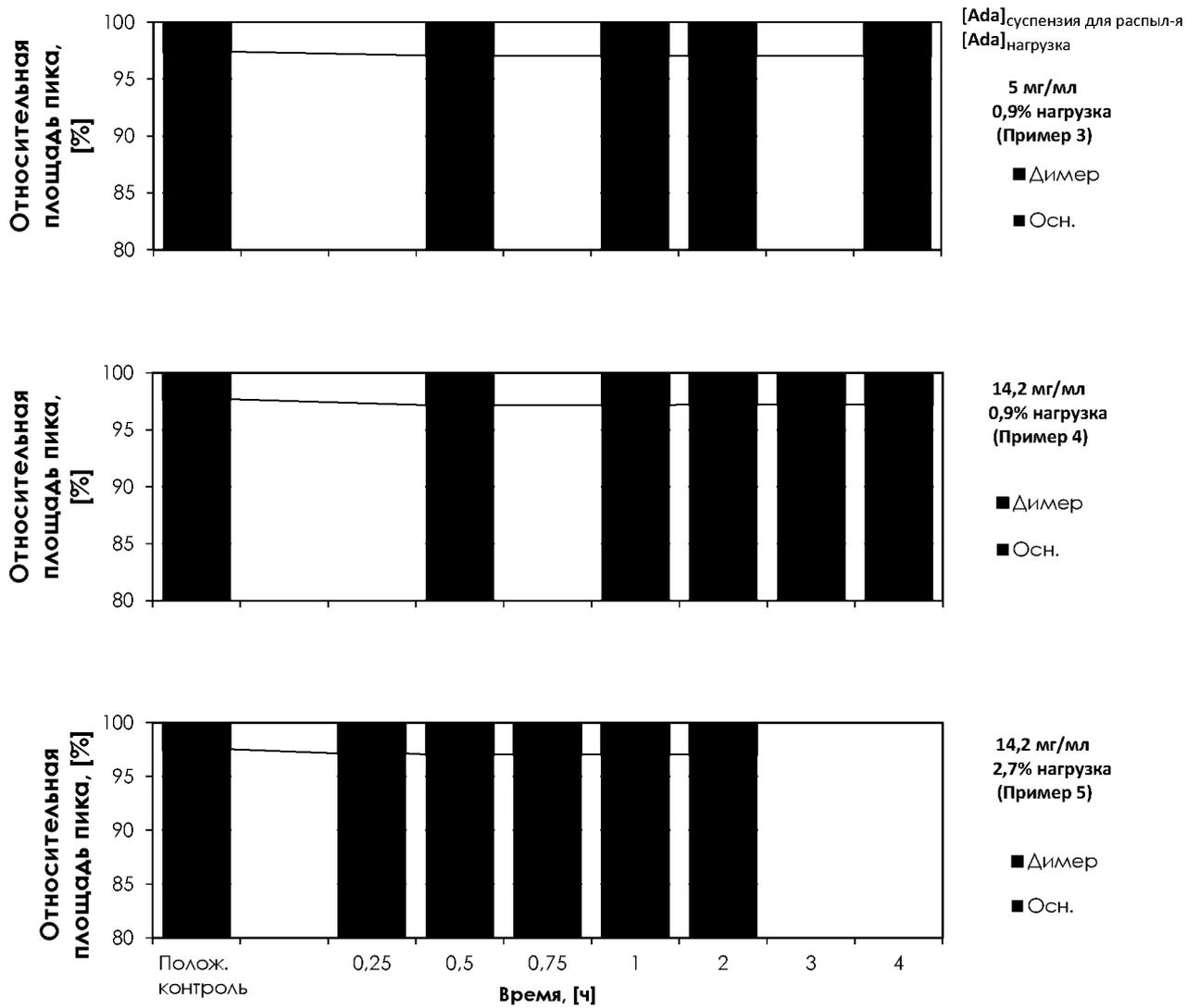


Фиг. 2



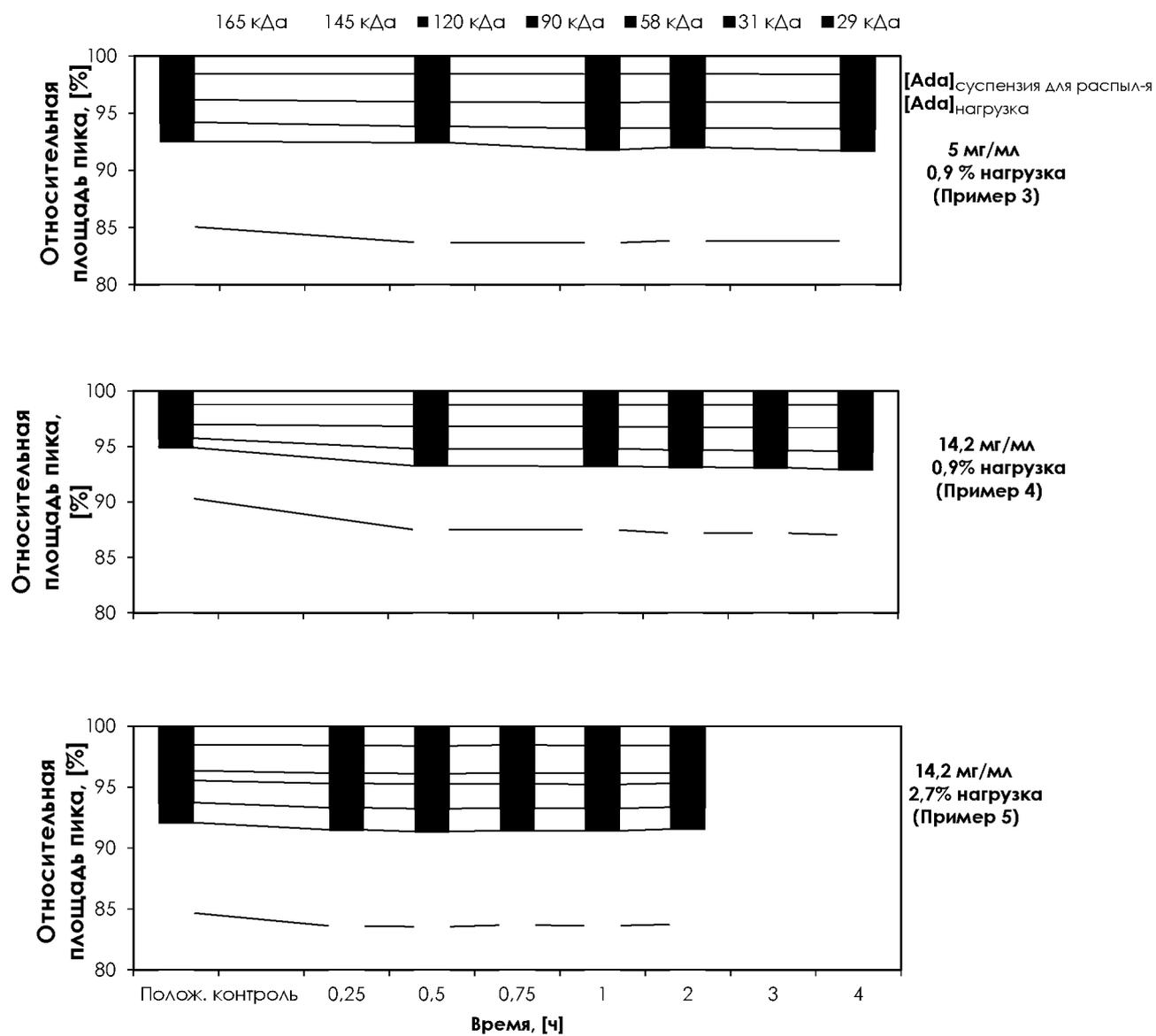
Фиг. 3

(A)



Фиг. 3

(B)

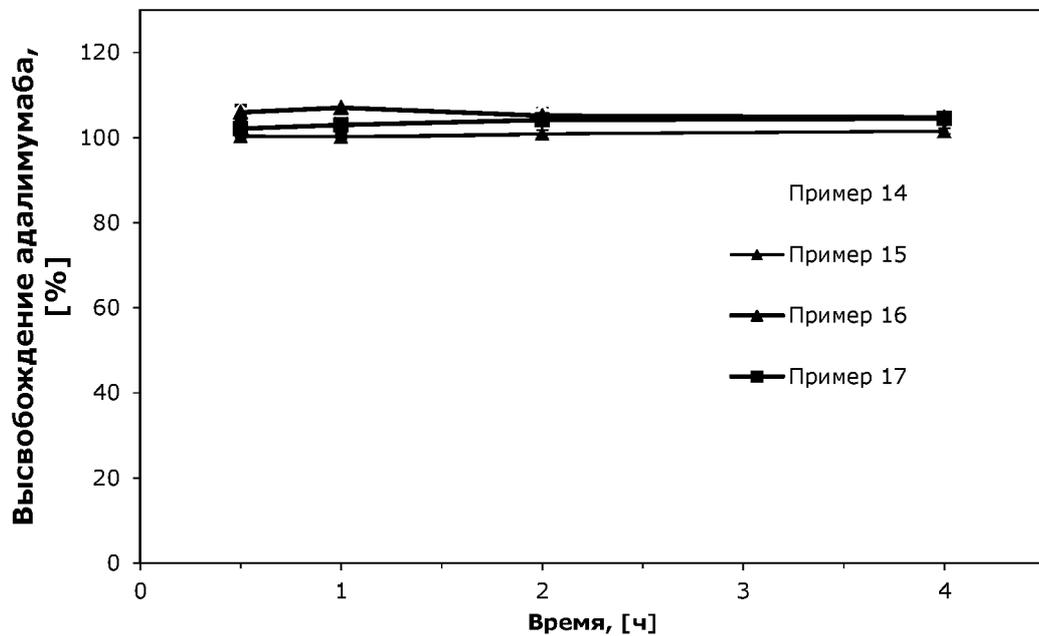


Фиг. 4

(A)

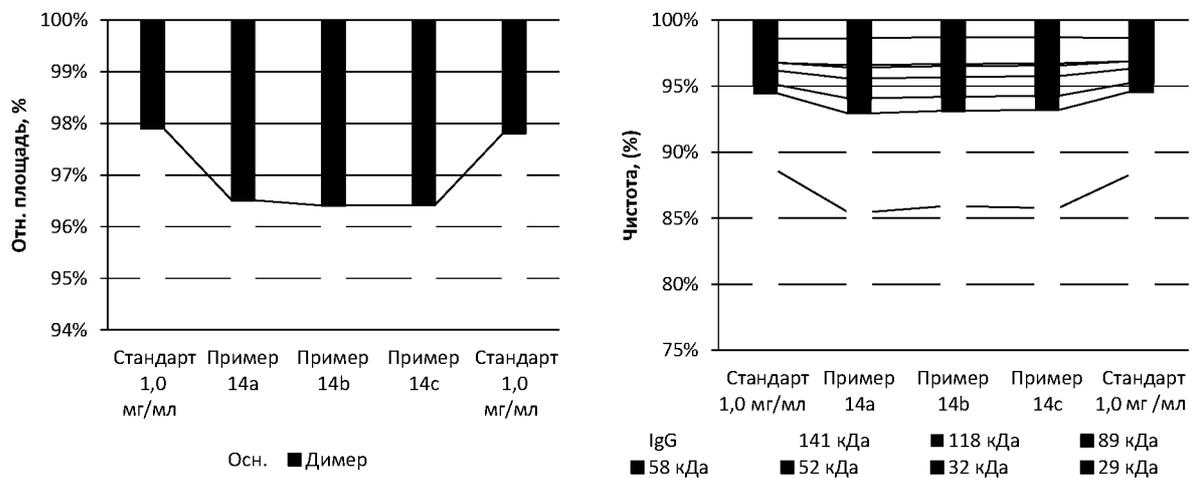
Состав	Концентрация адалимумаба в суспензии (мг/мл)	Предотвращающий слипание агент (%)	Достигнутая нагрузка (%)	Высушивание
Пример 14	50	10% Syloid® 244 FP	0,86	24ч/40°С
Пример 15	25	10% Syloid® 244 FP	1,40	24ч/40°С
Пример 16	25	10% ГМС	1,53	24ч/40°С
Пример 17	25	20% Syloid® 244 FP	1,24	24ч/40°С

(B)



5

(C)

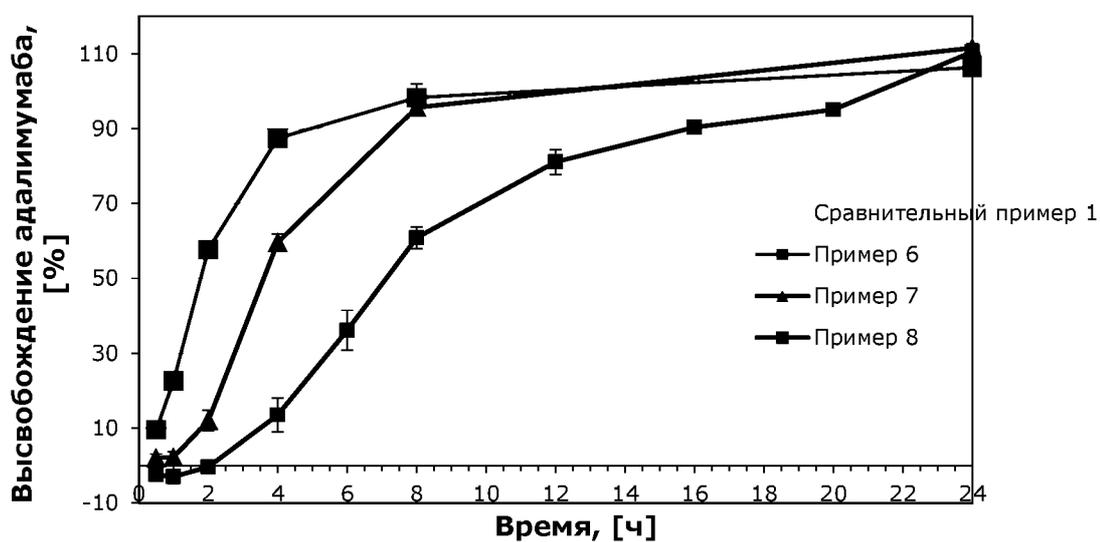


Фиг. 5

(A)

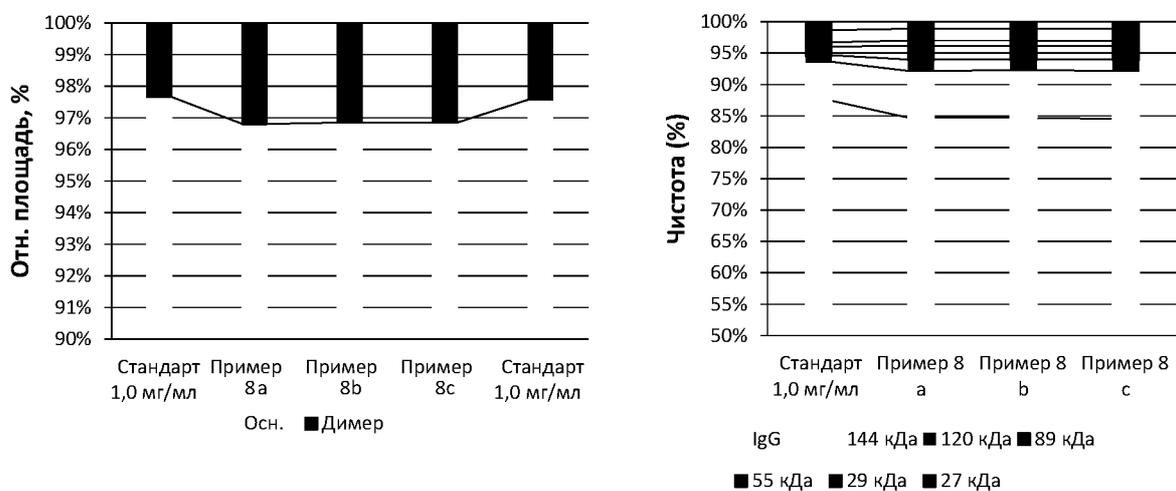
Партия	Ядро	Достигнутое увеличение массы полимера (%)	Итоговая нагрузка адалimumабом (%)
Сравнительный пример 1	Suglets	н/о	2,196
Пример 6	Сравнительный пример 1	6,89	2,02
Пример 7	Сравнительный пример 1	14,63	1,85
Пример 8	Сравнительный пример 1	23,14	1,80

(B)



5

(C)



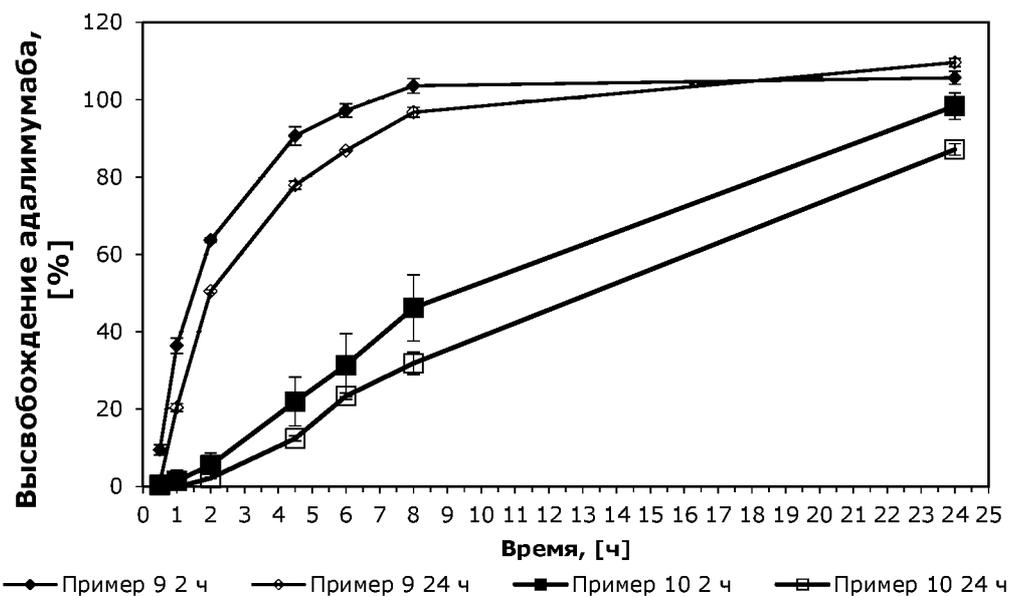
Фиг. 6

(A)

Партия	Пластификатор ¹⁾	Усилитель коалесценции (Lauroglycol™ 90) (%)	Условия отверждения	Достигнутое увеличение массы полимера (%)	Итоговая нагрузка адалимумабом (%)
Пример 9	25% ТЭЦ	0	2 ч/60°C, печь	16,32	1,94
			24 ч/60°C, печь	17,12	1,93
Пример 10	25% ДБС	0	2 ч/60°C, печь	17,71	1,83
			24 ч/60°C, печь	16,95	1,84
Пример 11	25% ДБС	10	1 ч/60°C, печь	11,73	1,68
			2,5 ч/60°C, печь	11,38	1,69
			24 ч/60°C, печь	11,56	1,68

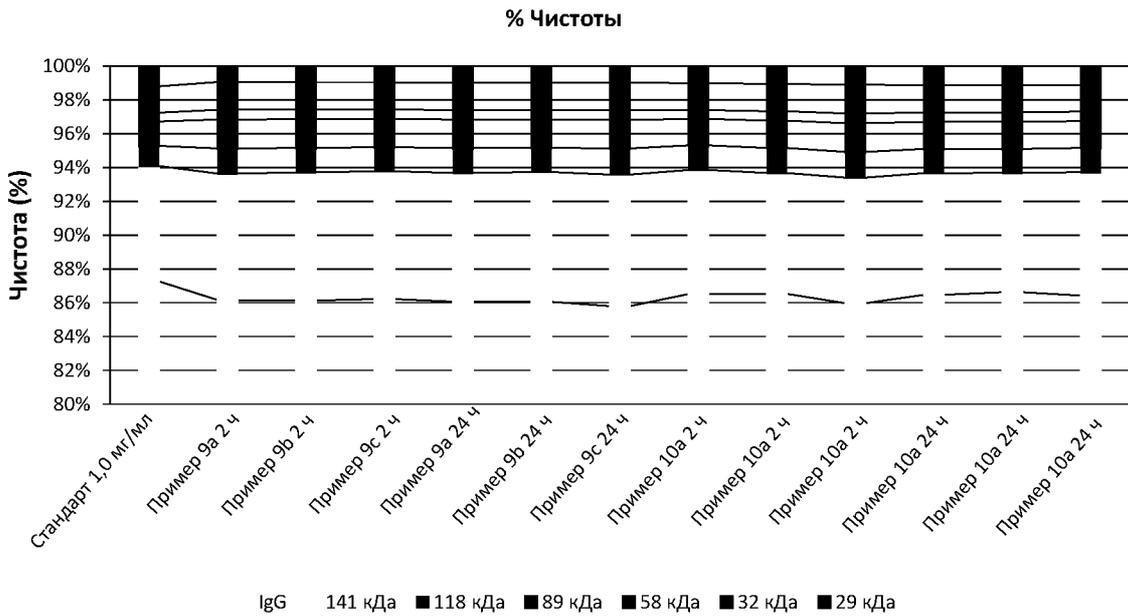
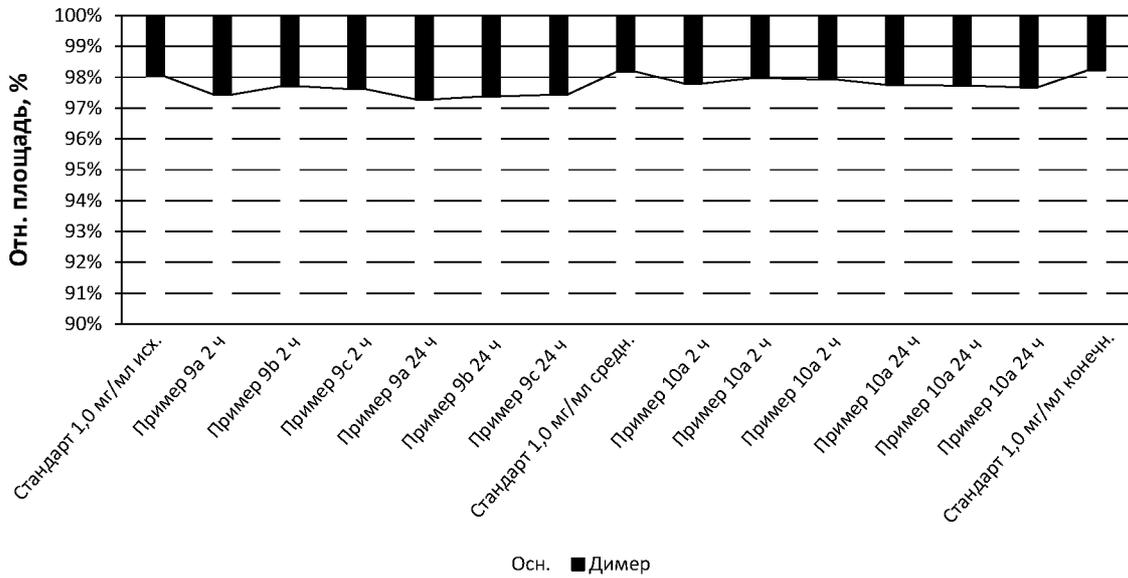
5

(B)



Фиг. 6

(С)

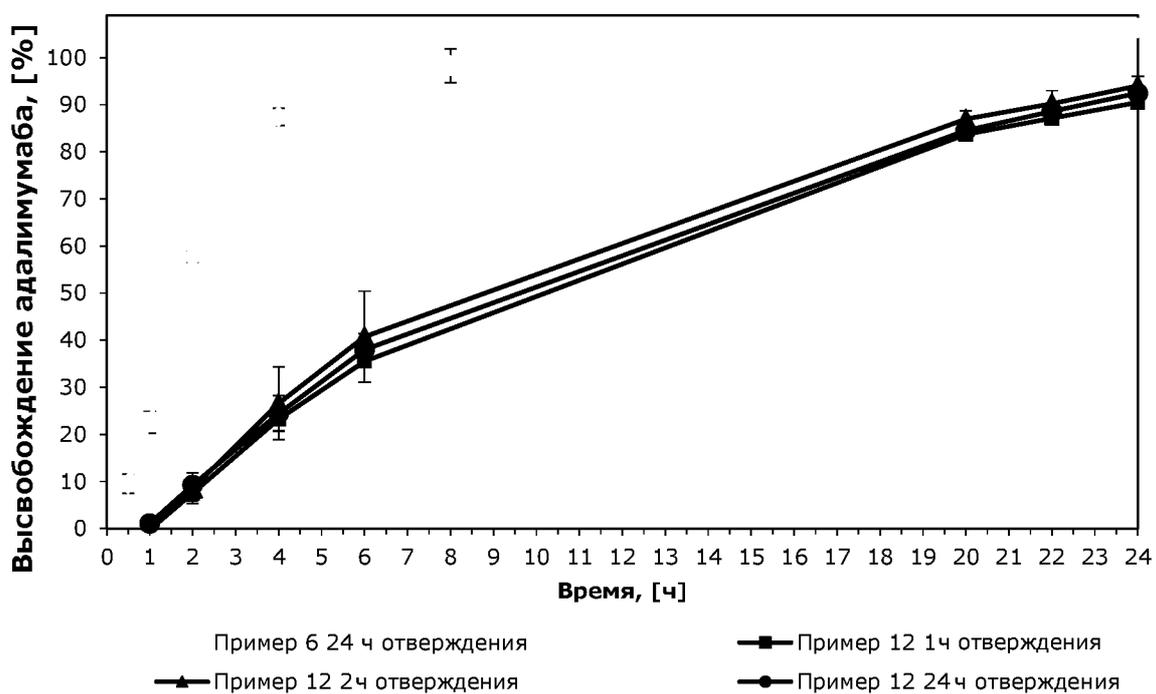


Фиг. 7

(A)

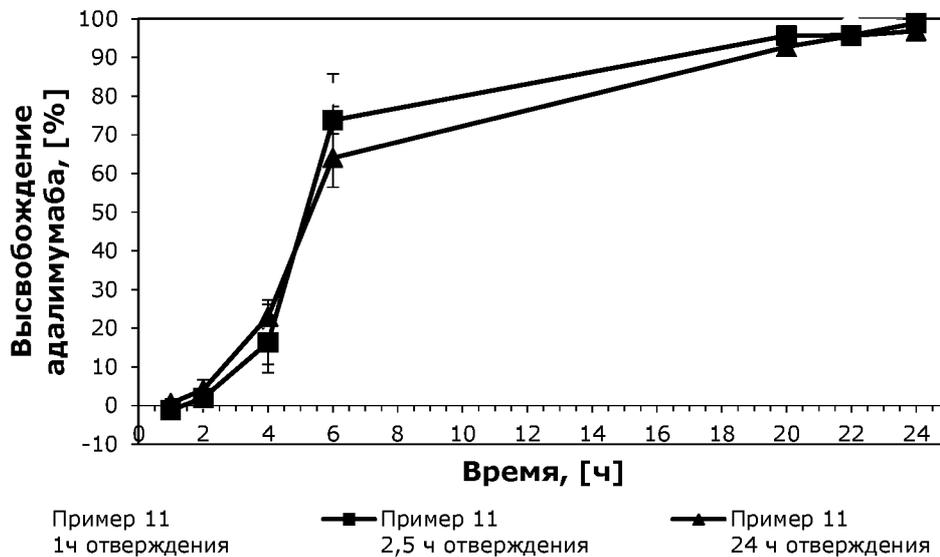
Партия	Lauroglycol™ 90 (%), на основании содержания полимера	Достигнутое увеличение массы полимера (%)	Итоговая нагрузка адалimumабом (%)
Пример 6	0	6,89	1,61
Пример 12	5	5,35	1,81

(B)

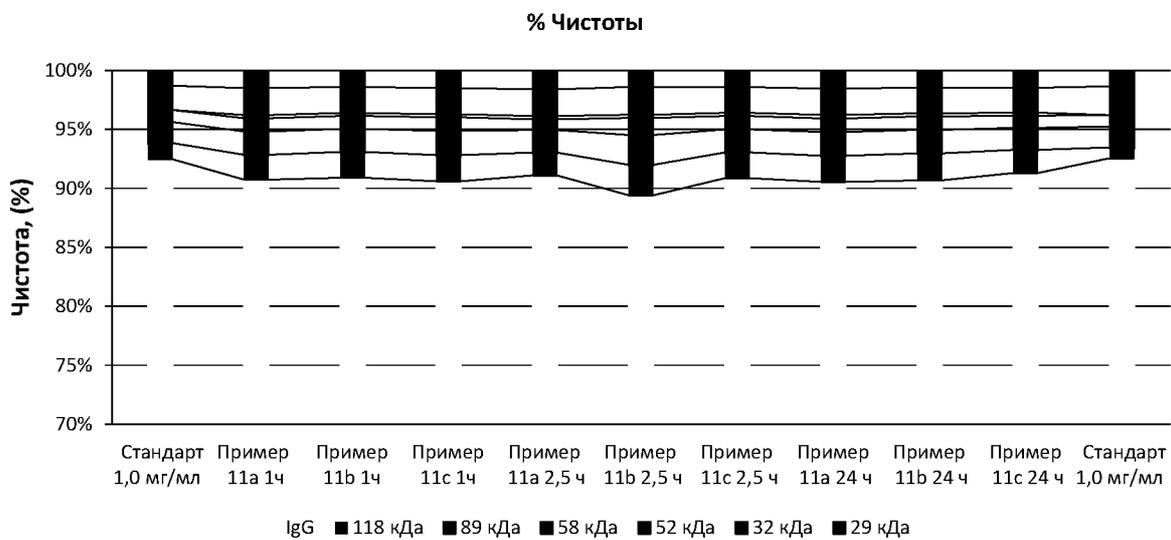
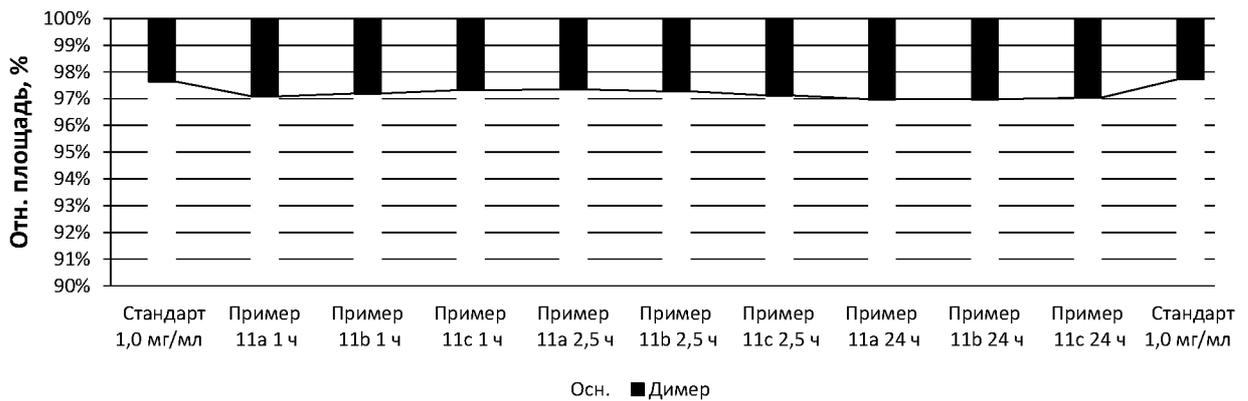


Фиг. 8

(A)

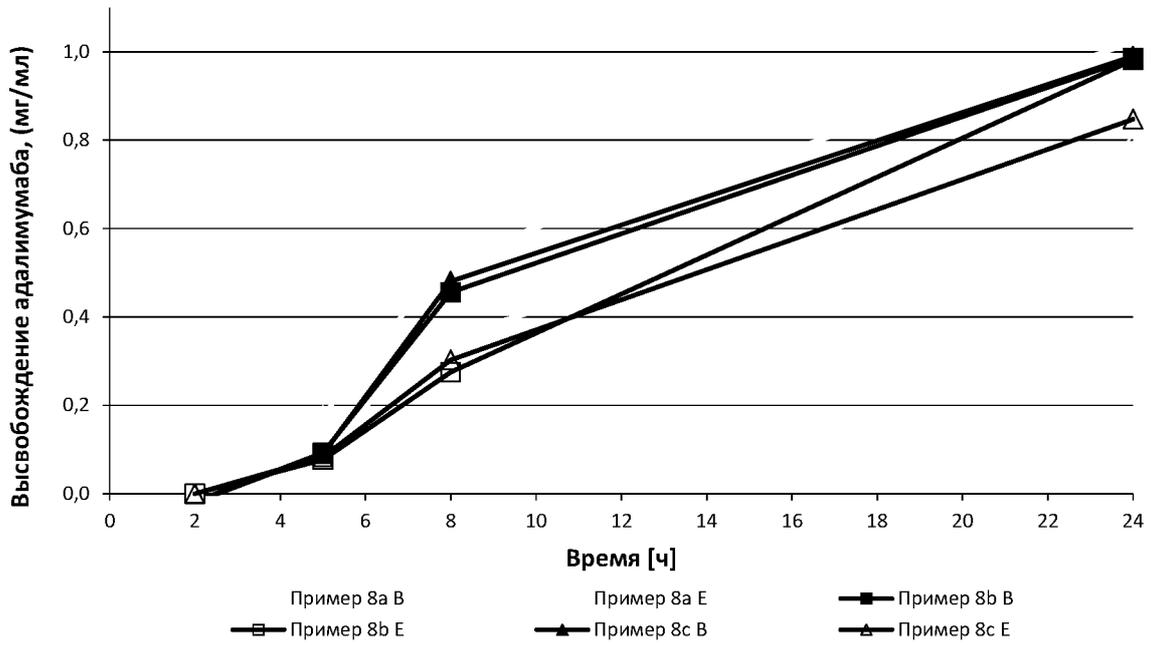


(B)



Фиг. 9

(A)



(B)

5

