

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092829** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.05.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/28* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.05.14

(54) **КОМПОЗИЦИИ ТОФАЦИТИНИБА С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

(31) 18174120.8

(72) Изобретатель:

(32) 2018.05.24

Ногейрас Ньето Луис, Альварес

(33) EP

Фернандес Лисардо, Кумар Рохит (ES)

(86) PCT/EP2019/062390

(87) WO 2019/224058 2019.11.28

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

СИНТОН Б.В. (NL)

(57) Настоящее изобретение относится к композиции таблетка-в-таблетке для перорального введения тофацитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

A1

202092829

202092829

A1

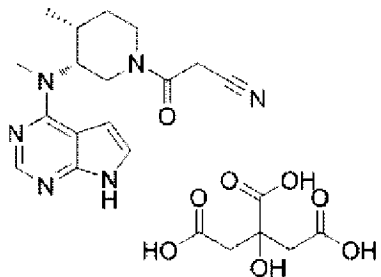
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-565759EA/050

КОМПОЗИЦИИ ТОФАЦИТИНИБА С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Предпосылки создания изобретения

Тофацитиниб или (3R,4R)-4-метил-3-(метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)-β-оксо-1-пиперидинпропаннитрил, цитратная соль (1:1), формулы:



представляет собой обратимый ингибитор киназ семейства Janus-киназ (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы 2 (ТyK2)). Тофацитиниб раскрыт в WO2001042246.

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с умеренным-тяжелым активным ревматоидным артритом, у которых наблюдается неадекватный ответ или непереносимость метотрексата. Он продается как таблетки с пролонгированным высвобождением под торговой маркой XELJANZ XR® (Pfizer Products Inc.). Таблетки основаны на технологии осмотического насоса, где осмотическое давление используется для доставки тофацитиниба с контролируемой скоростью. Инструкции по применению для таблеток XELJANZ XR® описывают таблетку как “розовую овальную покрытую пленкой таблетку с пролонгированным высвобождением с просверленным отверстием на одном конце кромки таблетки”.

Таблетка XELJANZ XR® представляет собой лекарственную форму с контролируемым высвобождением, которая обеспечивает более благоприятные фармакокинетические профили (например, снижение пикового колебания уровней концентрации лекарственного средства), уменьшая таким образом побочные эффекты и обеспечивая лучшее соблюдение пациентом режима лечения.

Профиль высвобождения лекарственного средства XELJANZ XR® очень сложен, сочетая кинетику разного порядка. Лекарственная форма XELJANZ XR® описана в WO2014147526; лекарственная форма представляет собой осмотический насос, состоящий из полупроницаемого покрытия, полученного из нерастворимого полимера, ацетата целлюлозы, и ядра, содержащего тофацитиниба цитрат, сорбит, гидроксипропилцеллюлозу, коповидон и стеарат магния. Градиент концентрации растворенного вещества, который обеспечивает осмотическую силу, управляющую доставкой лекарственного средства через просверленное отверстие, может поддерживаться постоянным, когда в ядре таблетки присутствует насыщение растворенного вещества. По мере выхода содержимого таблетки концентрация растворенного вещества снижается, также как и градиент и

осмотическая сила, приводящие к высвобождению лекарственного средства.

Типичный размер отверстия в осмотических насосах составляет от 600 мкм до 1 мм. Отверстие с номинальным диаметром 600 мкм обычно имеет допуск по диаметру ± 100 мкм и допустимую эллиптичность от 1,0 до 1,5. Хотя отверстия с такими характеристиками и допусками могут быть получены механическими средствами, не существует механического метода, способного работать при высоких скоростях производства, совместимых с процессами фармацевтического производства.

Напротив, лазерное сверление таблеток может обеспечить производительность до 100000 таблеток/час с необходимыми допусками по размерам и косметическим внешним видом. В результате, лазерное сверление стало предпочтительной технологией для получения отверстий такого типа.

Для этой технологии также требуется система “принято-отбраковано” для проверки, соответствует ли просверленное отверстие на поверхности таблетки спецификациям. Режим отбраковки активируется, как только видеосистема обнаруживает неправильную таблетку, что также приводит к удалению одной или двух таблеток перед отбракованной единицей. Состояние отбраковки отключается только тогда, когда система подтверждает, что пять таблеток подряд соответствуют критерию соответствия. Дополнительный датчик обнаружения после продувки проверяет, что таблетки не проходят через систему, когда условие отбраковки установлено на “включено”.

Таким образом, необходимая технология производства систем доставки на основе осмотического насоса является значительно дорогостоящей, что является недостатком и экономическим барьером для многих компаний.

WO 2012/100949 представляет пероральную лекарственную форму для модифицированного высвобождения, включающую тофацитиниб и незэродируемый материал. В этой заявке на патент заявлена монолитная таблетка, содержащая незэродируемый материал и другие компоненты, такие как порообразователи. Основным недостатком систем доставки такого типа является трудность проникновения воды через материал, что приводит к медленной скорости гидратации. Это может привести к неполному растворению лекарственного вещества, если центр ядра таблетки остается несмоченным.

WO 2014/174073A1 раскрывает композицию с замедленным высвобождением для перорального введения, включающую тофацитиниб, гидрофильный полимер и подщелачивающий агент. Подщелачивающий агент предложен для снижения растворимости API при кислых значениях pH с получением композиции с не зависящим от pH высвобождением. Подщелачивание ядра таблетки направлено на уменьшение высвобождения активного ингредиента при низких значениях pH, когда он более растворим; однако снижение растворимости активного ингредиента за счет подщелачивания ядра таблетки может ограничивать высвобождение лекарственного средства при высоких значениях pH (например, в тонком кишечнике), влияя на биодоступность лекарственного вещества.

По-прежнему существует потребность в поиске дополнительной пероральной композиции тофацитиниба, которая преодолевает проблемы предшествующего уровня техники и является биоэквивалентной коммерческой таблетке тофацитиниба XELJANZ XR®.

Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к системе доставки таблетка-в-таблетке, которая способна обеспечить скорость высвобождения при растворении тофацитиниба, аналогичную коммерческим таблеткам с осмотическим насосом.

Первый аспект изобретения относится к фармацевтической таблетке с контролируемым высвобождением, включающей:

а) внутреннюю таблетку, включающую тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, и рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения;

б) внешнюю таблетку, окружающую указанную внутреннюю таблетку, включающую рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения;

при этом указанный внешний слой не содержит тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

Профиль растворения продаваемых на рынке таблеток тофацитиниба, обеспечиваемый осмотическим насосом, очень сложен: первоначально он показывает короткое время задержки, при котором высвобождение лекарственного средства не происходит. Это короткое время задержки соответствует диффузии воды через полупроницаемую мембрану и гидратации ядра таблетки. После этого происходит кинетическое высвобождение нулевого порядка из-за устойчивого градиента концентрации растворенного вещества между ядром таблетки и средой растворения. Градиент концентрации растворенного вещества, который обеспечивает осмотическую силу, направляющую доставку лекарственного средства через просверленное отверстие, может поддерживаться постоянным, в то время как насыщение растворенного вещества происходит в ядре таблетки. По мере выхода содержимого таблетки концентрация растворенного вещества снижается, а вместе с этим и градиент и осмотическая сила, обеспечивающая высвобождение лекарственного средства. В конечном итоге, как следствие уменьшения концентрации растворенного вещества в ядре таблетки, профиль растворения показывает кинетику высвобождения первого порядка через 3 часа.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что эта система таблетка-в-таблетке может обеспечивать высвобождение лекарственного средства при растворении, подобное тому, которое обеспечивает система осмотического насоса. Более того, технология, необходимая для изготовления систем доставки лекарственных средств таблетка-в-таблетке дешевле и эффективнее, чем технология, используемая для получения систем осмотических насосов.

Система таблетка-в-таблетке по настоящему изобретению объединяет две структуры или механизма контролируемого высвобождения: две таблетки, включающие

pH-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения. Растворение можно регулировать для достижения желаемого профиля путем выбора из таких полимеров; внутренняя таблетка содержит тофацитиниб или его соль, предпочтительно цитратную соль, и pH-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения. Эту внутреннюю таблетку покрывает внешняя таблетка, которая действует как внешний слой, сформулированный как плацебо, этот внешний слой содержит pH-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения, который определяет итоговое время задержки профиля растворения.

Внутренняя таблетка в основном меняет профиль растворения через 2 часа. Содержимое контролируемого высвобождения во внутренней таблетке модулирует скорость растворения активного ингредиента.

Внутренняя таблетка включает всю дозу тофацитиниба. Слово тофацитиниб используют в настоящей заявке для обозначения свободного основания тофацитиниба, а также его фармацевтически приемлемых солей.

Предпочтительной солью для использования является цитратная соль.

Свободное основание тофацитиниба, а также его фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно тофацитиниба цитрат, предпочтительно используют в количестве от 10 до 80%, более предпочтительно от 15 до 70%, еще более предпочтительно от 20 до 60% по массе в расчете на общую массу внутренней таблетки.

В настоящем изобретении тофацитиниб высвобождается из композиции контролируемым образом так, что по меньшей мере 60% тофацитиниба высвобождается через 4 часа и по меньшей мере 80% тофацитиниба высвобождается через 6 часов.

В настоящем изобретении внутренняя таблетка содержит по меньшей мере один pH-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения. Термин pH-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения означает контролирующий высвобождение полимер, который образует гель при контакте с водой независимо от pH воды. Такие полимеры известны в данной области и включают полиэтиленоксид (например, Polyox® 1105 WSR (молекулярная масса: 900000 г/моль), гидроксипропилметилцеллюлозу (например, сорт с низкой вязкостью (LV) Methocel® K100 Premium), гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт (например, Parteck® SRP 80), гуаровую камедь, каррагинан и их комбинации. Предпочтительными pH-независимыми гелеобразующими полимерами для контроля высвобождения являются растворимые полимеры, такие как полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливиниловый спирт, более предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлоза и полиэтиленоксид, еще более предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлоза. Количество pH-независимого гелеобразующего полимера для контроля высвобождения во внутренней таблетке предпочтительно составляет от 10% до 50%, более предпочтительно от 20% до 40%, еще более предпочтительно 25% - 35% по массе в расчете на общую массу внутренней таблетки.

pH-Независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения по

настоящему изобретению предпочтительно имеет вязкость 10 сПз или более, более предпочтительно 25сПз или более, еще более предпочтительно от 20 до 500сПз, наиболее предпочтительно 24-300сПз, в растворе, содержащем 2% полимера в дистиллированной воде при $22,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$, измеренную с использованием вискозиметра Fungilab.

Внутренняя таблетка содержит дополнительные эксципиенты, такие как разбавители, смазывающие вещества, связующие или буферные агенты.

В случае, если внутренняя таблетка изготовлена с использованием процесса грануляции, эти эксципиенты могут присутствовать внутригранулярно или внегранулярно.

Разбавители представляют собой эксципиенты, которые используют для увеличения насыпного объема таблетки. Комбинируя разбавитель с активным фармацевтическим ингредиентом, конечному продукту придают соответствующую массу и размер, чтобы облегчить изготовление и обращение с ним. Связующие вещества удерживают вместе эксципиенты, которые присутствуют в таблетке. Связующие вещества обеспечивают получение таблеток и гранул с желаемой или необходимой механической прочностью.

Внутренняя таблетка по настоящему изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере один разбавитель.

Разбавители предпочтительно используют в количестве от 10% до 75%, более предпочтительно 20-65%, еще более предпочтительно 25%-50% по массе в расчете на общую массу внутренней таблетки. Подходящие примеры разбавителей для использования в соответствии с настоящим изобретением включают лактозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу(МСС), фосфаты и их комбинации.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения используемые разбавители представляют собой лактозу, микрокристаллическую целлюлозу или их смеси.

Связующие вещества, которые подходят для использования в соответствии с настоящим изобретением, включают повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и натрий карбоксилметилцеллюлозу. Связующие вещества предпочтительно используют внутригранулярно в количестве от 1% до 5% по массе в расчете на общую массу композиции. Предпочтительное связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу, повидон или коповидон.

Внутренняя таблетка может также содержать смазывающее вещество и/или глйдант. Смазывающие вещества обычно используют для уменьшения трения при скольжении. В частности, для уменьшения трения на границе раздела между поверхностью таблетки и стенкой матрицы во время выталкивания и уменьшения износа пуансонов и матриц. Подходящие смазывающие вещества для использования в соответствии с настоящим изобретением включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, глицерилбегенат, гидрогенизированное растительное масло и

стеарилфумарат натрия. Смазывающие вещества предпочтительно используют в общем количестве от 0,05% до 5% по массе в расчете на общую массу внутренней таблетки. Предпочтительным смазывающим веществом является стеарат магния.

Глиданты увеличивают поток продукта за счет уменьшения трения между частицами. Подходящим примером является коллоидный диоксид кремния. Глиданты предпочтительно используют в общем количестве от 0,05% до 5% по массе в расчете на общую массу внутренней таблетки.

Внутренняя таблетка может также содержать один или несколько буферных агентов. Буферные агенты обычно используют для поддержания постоянного pH. Они могут быть кислотными или щелочными агентами. Подходящими кислотными буферными агентами являются винная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота и лимонная кислота. Подходящими щелочными буферными агентами являются карбонат натрия, ацетат натрия и цитрат калия.

В настоящем изобретении внешняя таблетка содержит по меньшей мере один pH-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения. pH-Независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения во внешней таблетке может быть таким же или отличаться от pH-независимого гелеобразующего полимера для контроля высвобождения во внутренней таблетке. В предпочтительном варианте осуществления pH-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения является одинаковым для внутренней и внешней таблетки. Как и в случае внутренней таблетки, предпочтительный полимер представляет собой растворимый полимер, более предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу. Количество pH-независимого гелеобразующего полимера для контроля высвобождения во внешней таблетке предпочтительно составляет от 3% до 35%, более предпочтительно от 5% до 25%, еще более предпочтительно 10% - 20%, наиболее предпочтительно 12% - 18% по массе от общей массы внешней таблетки.

Внешняя таблетка также может содержать дополнительные фармацевтические эксципиенты, как описано выше для внутренней таблетки, такие как разбавители, связующие вещества и т.д.

В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один разбавитель, как описано выше для внутренней таблетки, присутствует во внешней таблетке. Разбавители предпочтительно используют в количестве от 10% до 95%, более предпочтительно 30% - 90%, еще более предпочтительно 50% - 90% по массе в расчете на общую массу внешней таблетки. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения используемые разбавители представляют собой лактозу, микрокристаллическую целлюлозу или их смеси.

Внешняя таблетка также может содержать смазывающее вещество и/или глидант, как описано выше для внутренней таблетки.

В отличие от внутренней таблетки, внешняя таблетка не содержит тофацитиниб. Должно быть понятно, что это исключение тофацитиниба не запрещает присутствие

следовых или других случайных количеств тофацитиниба во внешней таблетке.

Помимо фармацевтических эксципиентов, на скорость высвобождения может влиять массовое соотношение внутренней таблетки и внешнего ядра. В предпочтительном варианте осуществления массовое соотношение внутренней таблетки и внешней таблетки составляет по меньшей мере 1:1, соответственно, более предпочтительно оно находится в диапазоне от 1:1 до 1:5, еще более предпочтительно от 1:2 до 1:4.

Внутренняя таблетка и внешняя таблетка обычно имеют одинаковую форму, предпочтительно круглую, в том числе плоскую круглую или выпуклую круглую форму таблетки.

В предпочтительном варианте осуществления внутренняя таблетка и внешняя таблетка имеют следующие композиции.

Внутренняя таблетка включает, в расчете на общую массу внутренней таблетки:

- a. Тофацитиниба цитрат в количестве от 20 до 60% по массе;
- b. pH-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу, в количестве от 20 до 40% по массе;
- c. Разбавители в количестве от 25% до 50% по массе;

и при этом указанная внешняя таблетка включает, в расчете на общую массу внешней таблетки:

- a. pH-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу, в количестве от 10% до 20% по массе;
- b. Разбавители в количестве от 50 до 90% по массе.

В более предпочтительном варианте осуществления внутренняя таблетка и внешняя таблетка имеют следующие композиции.

Внутренняя таблетка включает, в расчете на общую массу внутренней таблетки:

- a. Тофацитиниба цитрат в количестве от 20 до 60% по массе;
- b. pH-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу, в количестве от 20% до 40% по массе;
- c. МСС в количестве от 10 до 40% по массе;
- d. Лактозу в количестве от 10 до 40% по массе;
- e. Необязательно другие фармацевтические эксципиенты;

и при этом указанная внешняя таблетка включает, в расчете на общую массу внешней таблетки:

- a. pH-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу, в количестве от 10% до 20% по массе;
- b. МСС в количестве от 25 до 45% по массе;
- c. Лактозу в количестве от 25 to 45% по массе;
- d. Необязательно другие фармацевтические эксципиенты.

Внутреннюю и внешнюю таблетку можно изготовить с использованием обычных способов и оборудования, хорошо известных в данной области: прямое прессование, влажное гранулирование или сухое гранулирование. В предпочтительном варианте

осуществления внутреннюю таблетку получают способом сухого гранулирования, а внешнюю таблетку путем прямого прессования.

Таблетку по настоящему изобретению можно получить с использованием обычных способов таблетка-в-таблетке или прессования. Внутреннюю таблетку сначала получают с использованием любого удобного метода таблетирования, такого как прямое прессование или сухое гранулирование, хотя сухое гранулирование является предпочтительным, поскольку оно улучшает свойства сыпучести конечной смеси; кроме того, этот способ не требует использования растворителей, которые могут участвовать в химических реакциях, снижающих стабильность лекарственного вещества. Предварительную смесь, которая содержит тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно цитратную соль, рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу, и необязательно другие фармацевтические эксципиенты, подвергают сухому гранулированию. Эти фармацевтически приемлемые эксципиенты можно выбрать из разбавителей, предпочтительно МСС и лактозы, глидантов, предпочтительно коллоидного диоксида кремния, и смазывающих веществ, предпочтительно стеарата магния. Гранулы смешивают с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, например, разбавителем(разбавителями), предпочтительно лактозой и МСС, глидантами, предпочтительно коллоидным диоксидом кремния, или смазывающими веществами, предпочтительно стеаратом магния, и прессуют с получением внутренней таблетки. Затем во второй пуансон для изготовления таблеток большего размера частично загружают часть композиции эксципиентов, содержащей по меньшей мере один рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу, и необязательно другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. Полученную ранее внутреннюю таблетку помещают и центрируют в частично загруженном пуансоне; наконец, затем вторую часть композиции эксципиентов загружают в пуансон, покрывая внутреннюю таблетку, которая будет формировать внешнюю таблетку, и весь материал прессуют с образованием спрессованного барьерного слоя вокруг внутренней таблетки. Таблеточные прессы, которые можно использовать в таких способах, известны в данной области как альтернативные таблеточные прессы или прессы для получения таблетка-в-таблетке.

Композиция таблетки в соответствии с настоящим изобретением является биоэквивалентной *in vitro* и *in vivo* коммерчески доступным таблеткам тофацитиниба цитрата.

Фиг. 1 показывает схему изготовления лекарственной формы.

Фиг. 2 показывает профиль растворения *in vitro* композиций таблеток в соответствии с настоящим изобретением по сравнению с коммерчески доступными таблетками.

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующим примером.

Пример 1

В таблице 1 представлена фармацевтическая композиция примера 1;

Пример #1. Лекарственная форма с контролируемым высвобождением, состоящая из дозированной формы таблетка-в-таблетке, содержащей НРМС 2208, 100 сПз (Methocel 100K LV Premium®).

2,66 г Тофацитиниба цитрата, 2,25 г гидроксипропилметилцеллюлозы (Methocel 100 K LV Premium®), 0,75 г микрокристаллической целлюлозы, 0,75 г моногидрата лактозы и 0,04 г безводного диоксида кремния точно отвешивали и просеивали через сито 1,0 мм для деагломерации. После этого компоненты помещали в контейнер и перемешивали при 72 об/мин в течение 10 минут с использованием диффузионного смесителя, получая смесь (1). 0,04 г Стеарата магния точно отвешивали и просеивали через сито 0,5 мм для деагломерации. Затем смесь (1) смешивали со стеаратом магния при 72 об/мин в течение 3 минут с использованием диффузионного смесителя с получением однородной смеси (2). Смесь (2) прессовали с получением блоков массой примерно 650 мг. Блоки затем измельчали и просеивали через сито 1,0 мм с получением однородных гранул (3).

0,49 г Микрокристаллической целлюлозы и 0,49 г моногидрата лактозы точно отвешивали и просеивали через сито 1,0 мм для деагломерации. Компоненты помещали в контейнер вместе с гранулами (3) и перемешивали при 72 об/мин в течение 10 минут с использованием диффузионного смесителя, получая в результате однородную смесь (4). 0,04 г Стеарата магния точно отвешивали и просеивали через сито 0,5 мм для деагломерации. После этого стеарат магния смешивали с предыдущей смесью (4) при 72 об/мин в течение 3 минут с использованием диффузионного смесителя, получая в результате однородную смесь (5). В завершение, эту смесь прессовали, получая 5-мм круглые таблетки массой 50 мг (6).

6,75 г Гидроксипропилметилцеллюлозы (Methocel 100 K LV Premium®), 7,76 г микрокристаллической целлюлозы, 7,76 г моногидрата лактозы и 0,11 г безводного диоксида кремния точно отвешивали и просеивали через сито 1,0 мм для деагломерации. Компоненты помещали в контейнер и перемешивали при 72 об/мин в течение 10 минут с использованием диффузионного смесителя с получением смеси (7). 0,11 г Стеарата магния отвешивали, просеивали через сито 0,5 мм для деагломерации и смешивали с предыдущей смесью (7) при 72 об/мин в течение 3 минут с использованием диффузионного смесителя, получая в результате однородную смесь (8).

Заключительное прессование включало помещение ранее полученной 5-мм таблетки массой 50 мг (5) между 150 мг ранее полученной смеси (8) так, чтобы эта смесь (8) соответствовала внешнему слою композиции таблетки-в-таблетке. И 5-мм таблетки (5) и смесь (8) прессовали для получения 8-мм таблетка-в-таблетке.

Таблица 1

Ингредиент	Пример 1	
	мг/таблетка	%масс/об
Внутренняя таблетка		
Тофацитиниба цитрат*	17,76	8,88%

Methocel K100 LV*	15	7,50%
Микрокристаллическая целлюлоза*	5	2,50%
Моногидрат лактозы*	5	2,50%
Коллоидный диоксид кремния*	0,25	0,13%
Стеарат магния*	0,25	0,13%
Микрокристаллическая целлюлоза	3,25	1,62%
Моногидрат лактозы	3,25	1,62%
Стеарат магния	0,25	0,13%
ИТОГО <i>внутренняя таблетка</i>	50,0	25,0%
Внешняя таблетка		
Methocel K100 LV	22,5	11,25%
Микрокристаллическая целлюлоза	63	31,50%
Моногидрат лактозы	63	31,50%
Коллоидный диоксид кремния	0,75	0,38%
Стеарат магния	0,75	0,38%
ИТОГО <i>внутренняя таблетка</i>	150,0	75,0%
ИТОГО таблетка-в-таблетке	200,0	100,0%

*Внутригранулярные компоненты

Описанная выше лекарственная форма была получена в соответствии со способом, показанным на Фиг. 1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая таблетка с контролируемым высвобождением, включающая:
 - а) внутреннюю таблетку, включающую тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения;
 - б) внешнюю таблетку, окружающую указанную внутреннюю таблетку, включающую рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения;
при этом указанный внешний слой не содержит тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.
2. Фармацевтическая таблетка с контролируемым высвобождением по пункту 1, где тофацитиниб присутствует в форме тофацитиниба цитрата.
3. Композиция с контролируемым высвобождением по пункту 1 или 2, где тофацитиниб высвобождается из композиции контролируемым образом так, что по меньшей мере 60% тофацитиниба цитрата высвобождается через 4 часа и по меньшей мере 80% тофацитиниба цитрата высвобождается через 6 часов.
4. Таблетка по любому из пунктов 1-3, где указанный тофацитиниб присутствует в количестве от 20 до 60% по массе в расчете на общую массу внутренней таблетки.
5. Таблетка по любому из пунктов 1-4, где указанный рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения присутствует во внешней таблетке в количестве от 10% до 20% по массе в расчете на общую массу внешней таблетки.
6. Таблетка по любому из пунктов 1-4, где указанный рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения присутствует во внутренней таблетке в количестве от 20 до 40% по массе в расчете на общую массу внешней таблетки.
7. Таблетка по любому из пунктов 1-6, где указанный рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения в указанной внутренней таблетке и в указанной внешней таблетке, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленоксида, поливинилового спирта и их комбинации.
8. Таблетка по пункту 6, где указанный рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения в указанной внутренней таблетке включает гидроксипропилметилцеллюлозу.
9. Таблетка по пункту 5, где указанный рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения в указанной внешней таблетке включает гидроксипропилметилцеллюлозу.
10. Таблетка по любому из пунктов 1-9, где указанная внутренняя таблетка дополнительно включает разбавитель в количестве от 25-50% по массе в расчете на общую массу внутренней таблетки.
11. Таблетка по любому из пунктов 1-10, где указанная внешняя таблетка дополнительно включает разбавитель в количестве от 50-90% по массе в расчете на

общую массу внешней таблетки.

12. Таблетка по пункту 10 и/или 11, где указанный разбавитель выбран из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, фосфаты, гидроксипропилцеллюлозу, крахмал и их комбинации.

13. Таблетка по любому из пунктов 1-12, где указанная внутренняя таблетка и/или указанная внешняя таблетка дополнительно включает смазывающее вещество.

14. Таблетка по любому из пунктов 1-13;

где указанная внутренняя таблетка включает, в расчете на общую массу внутренней таблетки:

- а. Тофацитиниба цитрат в количестве от 20 до 60% по массе;
- б. Гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от 20% до 40% по массе;
- с. Разбавители в количестве от 25% до 50% по массе;

и где указанная внешняя таблетка включает, в расчете на общую массу внешней таблетки:

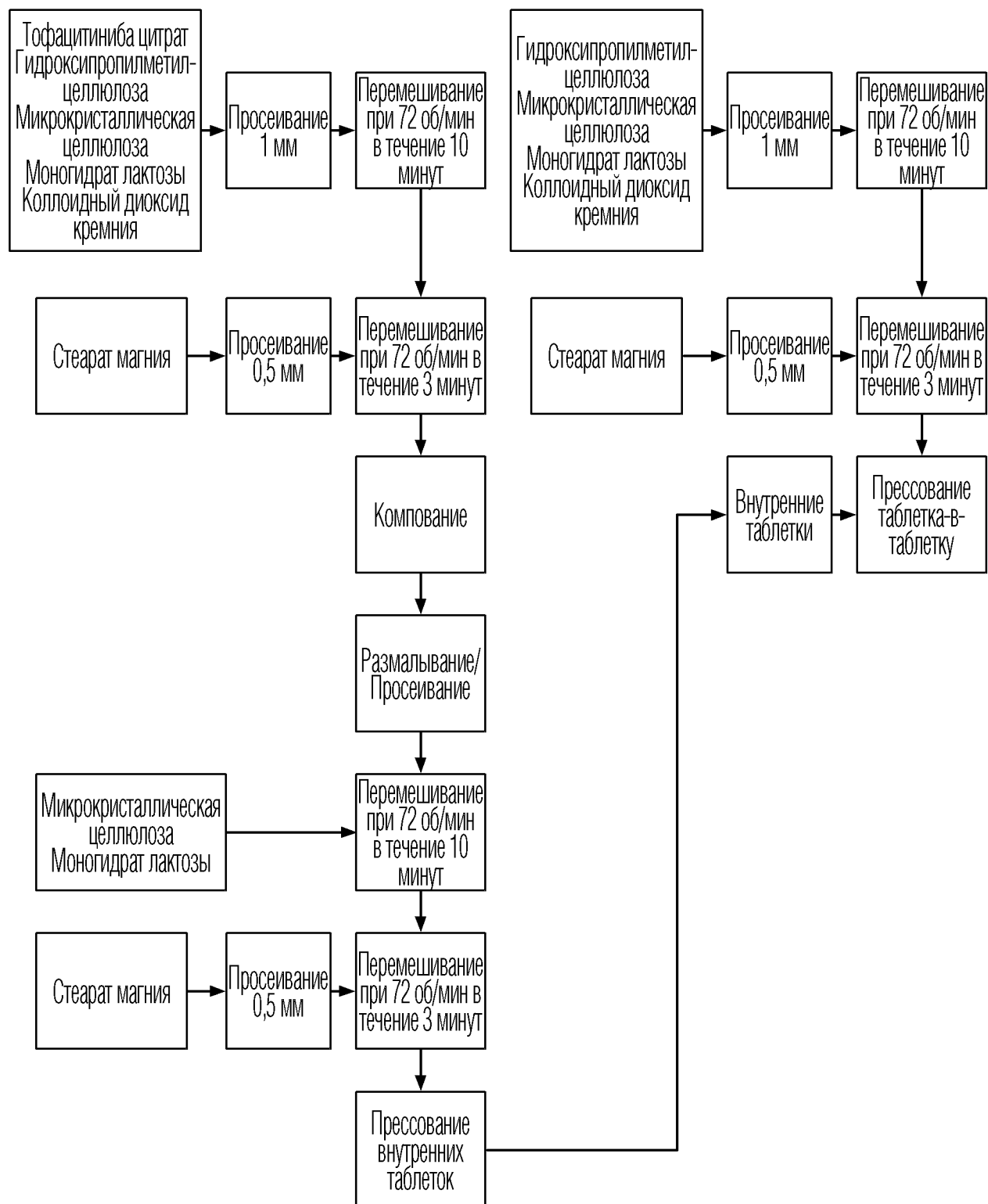
- а. Гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от 10% до 20% по массе;
- б. Разбавители в количестве от 50 до 90% по массе.

15. Таблетка по пункту 14, где разбавители представляют собой микрокристаллическую целлюлозу, лактозу или их комбинацию.

16. Таблетка по любому из предшествующих пунктов, в которой массовое отношение внутренней таблетки к указанной внешней таблетке находится в диапазоне от 1:2 до 1:4.

17. Способ получения таблетки по пункту 1-16, который включает наложение прессованного барьерного слоя вокруг таблетки, содержащей тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и рН-независимый гелеобразующий полимер, для формирования внешней таблетки, окружающей указанную таблетку, при этом прессованный барьерный слой включает рН-независимый гелеобразующий полимер для контроля высвобождения.

ФИГ. 1



ФИГ. 2

Показаны профили растворения XELJANZ XR® и примера #1

1-ый ряд (0ч - 1ч: 250мл SGF pH=1,2 10 распадается в минуту)

2-ой ряд (1ч - 4ч: 250мл SIF pH=6,8 10 распадается в минуту)

3-ий ряд (4ч - 8ч: 250мл SIF pH=6,8 10 распадается в минуту)

