

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290701 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.10

(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.27

(54) КОМПОЗИЦИИ ТОФАЦИТИНИБА С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

(31) 19194282.0

(32) 2019.08.29

(33) EP

(86) PCT/EP2020/074032

(87) WO 2021/038014 2021.03.04

(71) Заявитель:
СИНТОН Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Альварес Фернандес Лисардо,
Ногейрас Ньето Луис, Кумар Рохит
(ES)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к монолитной таблетированной композиции для перорального введения тофацитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

202290701

A1

A1

202290701

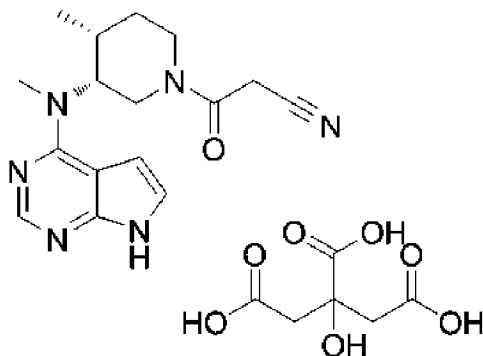
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573523EA/032

КОМПОЗИЦИИ ТОФАЦИТИНИБА С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Уровень техники

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:



является обратимым ингибитором семейства янус-киназы (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 (TyK2)). Тофацитиниб описан в WO 2001042246.

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с активным ревматоидным артритом от умеренной до тяжелой степени, у которых наблюдали отсутствие адекватного ответа на метотрексат или непереносимость метотрексата. Данный препарат продается в виде таблеток с пролонгированным высвобождением под торговой маркой XELJANZ XR® (Pfizer Products Inc.). Таблетки основаны на технологии осмотического насоса, при этом осмотическое давление используется для доставки тофацитиниба с контролируемой скоростью. Инструкция по применению таблетки XELJANZ XR® описывает таблетку как “розовую овальную таблетку с пролонгированным высвобождением, покрытую пленочной оболочкой, с просверленным отверстием на одном конце таблеточной ленты”.

Таблетка XELJANZ XR® представляет собой лекарственную форму с контролируемым высвобождением, которая обеспечивает более благоприятные фармакокинетические профили (например, снижение пиковых колебаний уровней концентрации лекарственного средства), что снижает побочные эффекты и обеспечивает лучшее соблюдение пациентом режима лечения.

Профиль высвобождения лекарственного средства XELJANZ XR® является очень сложным, сочетая кинетику разного порядка. Композиция XELJANZ XR® описана в WO2014147526; композиция представляет собой осмотический насос, состоящий из покрытия из нерастворимого полимера, ацетата целлюлозы, а также ядра, содержащего цитрат тофацитиниба, сорбит, гидроксиэтилцеллюлозу, коповидон и стеарат магния. Это покрытие является таким, что тофацитиниб по существу полностью доставляется через отверстие для доставки, в отличие от доставки путем проникновения через покрытие. Градиент концентрации растворенного вещества, который обеспечивает осмотическую силу, обуславливающую доставку лекарственного средства через просверленное

отверстие, может поддерживаться постоянным, когда ядро таблетки насыщено растворенным веществом. По мере выхода содержимого таблетки снижается концентрация растворенного вещества, а также градиент и осмотическая сила, вызывающие высвобождение лекарственного средства.

Типичный размер отверстия в осмотических насосах находится в диапазоне 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 можно получить механическими средствами, не существует механического метода, способного работать с высокой производительностью, совместимой с процессами фармацевтического производства.

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

Для данной технологии также требуется система “прием-отбраковка”, чтобы проверить, соответствует ли просверленное отверстие на поверхности таблетки спецификациям. Режим отбраковки активируется, как только система технического зрения обнаруживает бракованную таблетку, что также приводит к исключению одной или двух таблеток перед отбракованной таблеткой. Состояние “отбраковка” отключается только тогда, когда система проверит, что пять таблеток подряд соответствуют критерию нормы. Дополнительный датчик присутствия, после продувки, проверяет, что таблетки не проходят через систему, когда состояние “отбраковка” соответствует режиму “включено”.

Следовательно, требуемая технология производства осмотических насосных систем доставки является значительно более дорогой, что является недостатком и экономическим барьером для многих компаний.

WO 2012/100949 обеспечивает лекарственную форму для перорального применения с модифицированным высвобождением, содержащую тофацитиниб и неразрушаемый материал. В данной патентной заявке заявлена монолитная таблетка, содержащая неразрушаемый материал и другие компоненты, такие как порообразователи. Основным недостатком этого типа систем доставки является сложность проникновения воды через материал, что приводит к низкой скорости гидратации. В результате, это может привести к неполному растворению лекарственного вещества, если центр ядра таблетки остается неувлажненным.

В WO 2014/174073A1 описана композиция с замедленным высвобождением для перорального введения, содержащая тофацитиниб, гидрофильный полимер и подщелачивающий агент. Подщелачивающий агент предназначен для снижения растворимости активного фармацевтического ингредиента при кислых значениях pH с получением композиции с независимым от pH высвобождением. Подщелачивание ядра таблетки направлено на снижение высвобождения активного ингредиента при низких значениях pH, когда он более растворим; однако снижение растворимости активного

ингредиента в результате подщелачивания ядра таблетки может ограничивать высвобождение лекарственного средства при высоких значениях pH (например, в тонком кишечнике), оказывая влияние на биодоступность лекарственного вещества.

До сих пор существует потребность в обнаружении новой композиции тофацитиниба для перорального применения, которая решает задачи предшествующего уровня техники и является биоэквивалентной коммерческой таблетке тофацитиниба XELJANZ XR®.

Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к монолитной таблетке, которая способна обеспечить скорость высвобождения растворения тофацитиниба, аналогичную имеющимся в продаже таблеткам с осмотическим насосом.

Используемый в настоящем документе термин “монолитная таблетка” относится к таблетке, содержащей набухающую гидрофильную матрицу, которая доставляет лекарственное средство контролируемым образом в течение длительного периода времени.

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

а) ядро, содержащее тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и pH-независимый гелеобразующий полимер с контролируемым высвобождением;

б) покрытие в количестве от 1,5% до 10,0% по массе относительно общей массы таблетки, содержащее водонерастворимый полимер и порообразователь в массовом соотношении от 90:10 до 60:40 соответственно.

Профиль растворения, обеспечиваемый осмотическим насосом имеющихся в продаже таблеток с тофацитинибом, первоначально характеризуется коротким временем задержки, когда высвобождение лекарственного средства не происходит. Данное короткое время задержки соответствует диффузии воды через полупроницаемую мембрану и гидратации ядра таблетки. После этого происходит кинетическое высвобождение нулевого порядка вследствие устойчивого градиента концентрации растворенного вещества между ядром таблетки и средой растворения. Градиент концентрации растворенного вещества, который обеспечивает осмотическую силу, обеспечивающую доставку лекарственного средства через просверленное отверстие, может поддерживаться постоянным, в то время как в ядре таблетки происходит насыщение растворенным веществом. По мере выхода содержимого таблетки, концентрация растворенного вещества снижается, и соответственно градиент и осмотическая сила вызывают высвобождение лекарственного средства. В конечном итоге, вследствие снижения концентрации растворенного вещества в ядре таблетки, профиль растворения показывает кинетическое высвобождение первого порядка через 3 часа.

Технология гидрофильных матриц широко используется для пероральной контролируемой доставки различных лекарственных средств. Кроме того, сочетание барьерной мембраны и гидрофильной матричной системы использовалось в качестве

стратегии для модулирования высвобождения лекарственного средства из гидрофильных матриц и снижения общей вариабельности высвобождения. Однако для хорошо растворимых соединений трудно использовать эту технологию и добиться высвобождения нулевого порядка. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что, в случае тофациниба, нанесение покрытия с определенным количеством покрытия (определяемым по приросту массы всей таблетки), которое включает нерастворимый в воде полимер и порообразователь в определенном соотношении, приводит к высвобождению нулевого порядка.

Монолитная таблетка по настоящему изобретению обеспечивает высвобождение растворенного лекарственного средства, аналогичное осмотической насосной системе, посредством создания множества пор, которые обеспечивают постоянную диффузию тофацитиниба через покрытие. Кроме того, технология, необходимая для производства монолитной таблетки, является более дешевой и в той же степени эффективной, что и технология получения осмотических насосных систем.

Монолитная таблетка по настоящему изобретению включает ядро и покрытие. Ядро состоит из тофацитиниба и pH-независимого гелеобразующего полимера с контролируемым высвобождением, при этом покрытие состоит из водонерастворимого полимера и порообразователя.

Неожиданно было обнаружено, что массовое соотношение нерастворимого в воде полимера и порообразователя покрытия, а также увеличение массы таблетки, оказывают значительное влияние на профиль растворения монолитной таблетки по настоящему изобретению. Для точной корректировки растворения можно изменять вязкость полимеров.

Ядро фармацевтической таблетки с контролируемым высвобождением по изобретению содержит полную дозу тофацитиниба. Слово “тофацитиниб” используется в настоящем документе для обозначения свободного основания тофацитиниба, а также его фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительной используемой солью является цитратная соль.

Свободное основание тофацитиниба, а также его фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно цитрат тофацитиниба, предпочтительно используются в количестве от 3% до 15%, более предпочтительно от 4% до 12%, наиболее предпочтительно от 7% до 10% по массе от общей внутренней массы таблетки.

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

В настоящем изобретении, ядро таблетки содержит, по меньшей мере, один pH-независимый гелеобразующий полимер с контролируемым высвобождением. Термин pH-независимый гелеобразующий полимер с контролируемым высвобождением означает полимер с контролируемым высвобождением, который образует гель при контакте с

водой независимо от значения pH воды. Такие полимеры известны в данной области техники и включают полиэтиленоксид (например, (молекулярная масса: 900000 г/моль; Polyox® 1105 WSR)), гидроксипропилметилцеллюлозу (например, Methocel® K100 Premium с низкой степенью вязкости (LV)), гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт (например, Parteck® SRP 80), гуаровую камедь, каррагинан и их сочетания. Предпочтительным pH-независимым гелеобразующим полимером с контролируемым высвобождением являются растворимые полимеры, такие как полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливиниловый спирт и их сочетания. Более предпочтительными pH-независимыми гелеобразующими полимерами с задержанным высвобождением являются полиэтиленоксид и гидроксипропилметилцеллюлоза, еще более предпочтительными pH-независимыми гелеобразующими полимерами с контролируемым высвобождением являются гидроксипропилметилцеллюлоза. Количество pH-независимого гелеобразующего полимера с контролируемым высвобождением в ядре таблетки предпочтительно составляет от 10% до 50%, более предпочтительно от 10% до 40%, еще более предпочтительно от 10% до 30% по массе от общей массы ядра таблетки.

pH-независимый гелеобразующий полимер с контролируемым высвобождением по настоящему изобретению предпочтительно имеет вязкость 10 сП или больше, более предпочтительно 20 сП или больше, еще более предпочтительно от 20 до 500 сП, наиболее предпочтительно от 24 до 300 сП в растворе, содержащем 2% полимера в дистиллированной воде при температуре $22,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$, измеренное с использованием ротационного вискозиметра Fungilab.

Ядро таблетки может содержать дополнительные вспомогательные вещества, такие как разбавители, связующие вещества, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, или буферные вещества.

Разбавители представляют собой вспомогательные вещества, которые используются для увеличения общего объема таблетки. Комбинируя разбавитель с активным фармацевтическим ингредиентом, конечный продукт приобретает достаточную массу и размер для облегчения ее производства и обработки.

Ядро таблетки по настоящему изобретению предпочтительно содержит, по меньшей мере, один разбавитель. Разбавители предпочтительно используются в количестве от 40 до 90%, более предпочтительно от 50 до 80%, наиболее предпочтительно от 60 до 80% по массе от общей массы ядра таблетки. Подходящие примеры разбавителей, используемых в соответствии с настоящим изобретением, включают лактозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу (МСС), фосфаты и их сочетания.

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

Связующие вещества удерживают вместе вспомогательные вещества,

присутствующие в таблетке. Связующие вещества обеспечивают получение таблеток и гранул с желаемой или требуемой механической прочностью.

Связующие вещества, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и натрийкарбоксиметилцеллюлозу. Связующие вещества предпочтительно используются в количестве от 1% до 10% по массе от общей массы ядра таблетки. Предпочтительным связующим веществом является гидроксипропилцеллюлоза, повидон или коповидон.

Ядро таблетки может также содержать смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению. Смазывающие вещества обычно используются для уменьшения трения скольжения. В частности, для снижения трения на границе между поверхностью таблетки и стенкой штампа при выталкивании и уменьшения износа пуансонов и штампов. Подходящие смазывающие вещества, используемые в соответствии с настоящим изобретением, включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, бегенат глицерина, гидрогенизированное растительное масло и стеарилфумарат натрия. Смазывающие вещества предпочтительно используются в суммарном количестве от 0,05% до 5%, более предпочтительно от 0,5% до 2%, наиболее предпочтительно от 0,8% до 1,5% по массе от общей массы ядра таблетки. Предпочтительным смазывающим веществом является стереат магния.

Вещества, способствующие скольжению, улучшают поток продукта в результате уменьшения трения между частицами. Подходящим примером является коллоидный диоксид кремния. Вещества, способствующие скольжению, предпочтительно используются в суммарном количестве от 0,05% до 5%, более предпочтительно от 0,2% до 2%, наиболее предпочтительно от 0,2% до 1,0% по массе от суммарной массы ядра таблетки.

Ядро таблетки также может содержать один или несколько буферных веществ. Буферные вещества обычно используются для поддержания постоянного значения pH. Они могут представлять собой кислотные или основные вещества. Подходящими кислотными буферными веществами являются винная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота и лимонная кислота. Подходящими основными буферными веществами являются карбонат натрия, ацетат натрия и цитрат калия.

В настоящем изобретении ядро таблетки покрыто оболочкой, которая содержит, по меньшей мере, один водонерастворимый полимер и, по меньшей мере, один порообразователь.

Термин “водонерастворимый полимер”, используемый в настоящем документе, относится к полимеру, характеризующемуся растворимостью в воде ниже 0,05 г/100 мл воды, измеренной при температуре 20°C и давлении 1 атм. Нерастворимый в воде полимер функционирует для контролируемого высвобождения лекарственного средства, находящегося в ядре. Термин “порообразователь”, используемый в настоящем документе, относится к веществу, добавляемому к раствору покрытия, который имеет низкую

летучесть или у которого отсутствует летучесть по сравнению с растворителем, благодаря чему он остается частью покрытия после процесса нанесения покрытия, но который является достаточно набухающим в воде, или растворимым в воде, благодаря чему в используемой водной среде он образует заполненный водой, или набухший в воде, канал или “пору”, обеспечивающую проникновение воды и высвобождение лекарственного средства, находящегося в ядре.

Подходящими водонерастворимыми полимерами для покрытия являются этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, сополимеры метакрилового эфира, поливинилацетаты. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, водонерастворимый полимер представляет собой этилцеллюлозу.

Подходящим порообразователем для таблетки по настоящему изобретению являются гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, поливиниловый спирт, повидон, мальтодекстрин, сахараиды, такие как глюкоза, изомальт, сахароза, полиолы, такие как мальтит, ксилит. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, порообразователем является гидроксипропилметилцеллюлоза.

Предпочтительное массовое соотношение водонерастворимого полимера и порообразователя в покрытии составляет от 90:10 до 40:60. Более предпочтительно массовое соотношение водонерастворимого полимера и порообразователя составляет от 90:10 до 70:30. Наиболее предпочтительно массовое соотношение водонерастворимого полимера и порообразователя составляет от 90:10 до 75:25.

Кроме того, таблетка по изобретению имеет покрытие в количестве от 1,5% до 10,0% по массе от общей массы таблетки, и она демонстрирует профиль растворения, аналогичный и биоэквивалентный имеющейся в продаже таблетке с тофацитинибом XELJANZ XR®.

Предпочтительно процент увеличения общей массы таблетки составляет от 5% до 10%, более предпочтительно от 2% до 8% по массе, наиболее предпочтительно от 4% до 6% по массе и максимально предпочтительно от 3% до 5% по массе.

Покрытие может быть получено путем смешивания порообразователя с водой с получением гомогенного раствора. Полученный раствор смешивают с водонерастворимым полимером; необязательно добавляют другие вспомогательные вещества, такие как пластификатор, красители и т.д., с получением однородной суспензии.

Типично, подходящей коммерческой основой покрытия является Surelease®. Surelease® представляет собой водную дисперсию этилцеллюлозы, содержащую от 17% до 20% этилцеллюлозы, пластификаторы и стабилизаторы, которая готова к смешиванию с раствором порообразователя с получением гомогенной суспензии. Полученную суспензию распыляют на таблетки.

В предпочтительном варианте осуществления, таблетка содержит:

1. Ядро, содержащее:

а. Тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно цитрат тофацитиниба, в количестве от 3% до 15% по массе от общей массы ядра;

б. Гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от 10% до 50% по массе от общей массы ядра;

с. Один или несколько разбавителей в количестве от 40% до 90% по массе от общей массы ядра;

д. Вещество, способствующее скольжению, в количестве от 0,2% до 1,0% по массе от общей массы ядра;

е. Смазывающее вещество в количестве от 0,05% до 5% по массе от общей массы ядра; и

2. Покрытие, содержащее этилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу в массовом соотношении от 90:10 до 60:40 по массе от общей массы таблетки.

В более предпочтительном варианте осуществления, таблетка содержит:

1. Ядро, содержащее:

а. Тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно цитрат тофацитиниба, в количестве от 3% до 15% по массе от общей массы ядра;

б. Гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от 10% до 50% по массе от общей массы ядра;

с. Микрокристаллическую целлюлозу и моногидрат лактозы в количестве от 40% до 90% по массе от общей массы ядра;

д. Коллоидный диоксид кремния в количестве от 0,2% до 1,0% по массе от общей массы ядра;

е. Стеарат магния в количестве от 0,05% до 5% по массе от общей массы ядра; и

2. Покрытие, содержащее этилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу в массовом соотношении от 90:10 до 60:40.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления, таблетка по изобретению содержит:

1. Ядро, содержащее:

а. Тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно цитрат тофацитиниба, в количестве от 5% до 10% по массе от общей массы ядра;

б. Гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от 10% до 20% по массе от общей массы ядра;

с. Один или несколько разбавителей в количестве от 60% до 80% по массе от общей массы ядра; предпочтительно лактозу

д. Коллоидный диоксид кремния в количестве от 0,5% до 1,0% по массе от общей массы ядра;

е. Стеарат магния в количестве от 1% до 3% по массе от общей массы ядра; и

2. Покрытие, содержащее этилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу в массовом соотношении от 90:10 до 60:40.

Таблетка по настоящему изобретению может быть изготовлена с использованием

обычных способов и оборудования, хорошо известных в данной области техники; путем прямого прессования, влажной грануляции или сухой грануляции. В предпочтительном варианте осуществления, таблетку по изобретению получают прямым прессованием.

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

На фиг.1 представлена схема изготовления композиции.

На фиг.2 показан профиль растворения *in vitro* композиций таблеток в соответствии с настоящим изобретением по сравнению с имеющимися в продаже таблетками.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами. В таблице 1 показаны фармацевтические композиции примеров 1, 2 и 3.

Пример 1: Композиция с контролируемым высвобождением, содержащая 15% по массе Methocel K100 LV в ядре таблетки, с увеличенной на 5,0% массой покрытия, содержащего этилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу в соотношении 81,5:18,5.

Отвешивали 35,5 г цитрата тофацитиниба, 60,0 г Methocel K100 LV (гидроксипропилметилцеллюлоза) и 2,0 г Aerosil VV Pharma (коллоидный диоксид кремния) и деагломерировали через сито с размером ячеек 1,0 мм. Компоненты смешивали в блендере Turbula при скорости 72 об/мин в течение 10 минут с получением гомогенной смеси (1). Отвешивали 149,2 г микрокристаллической целлюлозы и 149,2 г моногидрата лактозы, деагломерировали через сито с размером ячеек 1,0 мм и затем добавляли вместе с предыдущей смесью (1); компоненты смешивали в смесителе Turbula при 72 об/мин в течение 10 минут с получением гомогенной смеси (2). Отвешивали 4 грамма стеарата магния и деагломерировали, используя сито с размером ячеек 0,5 мм, и добавляли к предыдущей смеси (2); компоненты смешивали в смесителе Turbula при 72 об/мин в течение 3 минут с получением гомогенной смеси (3). Далее данную смесь (3) прессовали в ротационной таблеточной машине с получением таблеток с соответствующей твердостью (≈ 150 Н).

Для покрытия таблеток, суспензию для покрытия получали в избыточном количестве (120%).

Отвешивали 3,4 г Methocel E5 LV и добавляли к 114,4 г дистиллированной воды, перемешивали с помощью магнитной мешалки до полного растворения с получением гомогенного раствора (4).

Затем, перед началом процесса покрытия, предыдущий раствор (4) выливали в 82,2 г Surelease® и перемешивали в течение 45 минут, в результате чего получали гомогенную суспензию (5). Потом суспензию (5) распыляли на таблетки, предварительно нагретые в машине для нанесения покрытия, до тех пор, пока таблетки не достигали увеличения массы на 5,0% по массе.

Сравнительный пример 2: Композиция с контролируемым высвобождением,

содержащая 20% по массе Methocel K100 LV в ядре таблетки, с увеличенной на 5,0% массой покрытия, содержащего этилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу в соотношении 95,0:5,0.

Отвешивали 35,5 г цитрата тофацитиниба, 80,0 г Methocel K100 LV (гидроксипропилметилцеллюлоза) и 2,0 г Aerosil VV Pharma (коллоидный диоксид кремния) и деагломерировали через сито с размером ячеек 1,0 мм. Компоненты смешивали в блендере Turbula при скорости 72 об/мин в течение 10 минут с получением гомогенной смеси (1). Отвешивали 139,2 г микрокристаллической целлюлозы и 139,2 г моногидрата лактозы, деагломерировали через сито с размером ячеек 1,0 мм и затем добавляли вместе с предыдущей смесью (1); компоненты смешивали в смесителе Turbula при 72 об/мин в течение 10 минут с получением гомогенной смеси (2). Отвешивали 4 грамма стеарата магния и деагломерировали, используя сито с размером ячеек 0,5 мм, и добавляли к предыдущей смеси (2); компоненты смешивали в смесителе Turbula при 72 об/мин в течение 3 минут с получением гомогенной смеси (3). Далее эту смесь (3) прессовали в ротационной таблеточной машине с получением таблеток с соответствующей твердостью (≈ 150 Н).

Для покрытия таблеток, суспензию для покрытия получали в избыточном количестве (120%).

Отвешивали 0,9 г Methocel E5 LV и добавляли в 106,7 г дистиллированной воды, перемешивали с помощью магнитной мешалки до полного растворения с получением гомогенного раствора (4).

Затем предыдущий раствор (4) выливали в 92,4 г Surelease® и перемешивали в течение 45 минут перед началом процесса нанесения покрытия, в результате чего получали гомогенную суспензию (5). Потом суспензию (5) распыляли на таблетки, предварительно нагретые в машине для нанесения покрытия, до тех пор, пока таблетки не достигали увеличения массы на 5,0% по массе.

Сравнительный пример 3: Лекарственная форма с контролируемым высвобождением, содержащая 20% по массе Methocel K100 LV в ядре таблетки, с увеличенной на 5,0% массой покрытия, содержащего этилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу в соотношении 55,0:45,0.

Отвешивали 35,5 г цитрата тофацитиниба, 80,0 г Methocel K100 LV (гидроксипропилметилцеллюлоза) и 2,0 г Aerosil VV Pharma (коллоидный диоксид кремния) и деагломерировали через сито с размером ячеек 1,0 мм. Компоненты смешивали в блендере Turbula при скорости 72 об/мин в течение 10 минут с получением гомогенной смеси (1). Отвешивали 139,2 г микрокристаллической целлюлозы и 139,2 г моногидрата лактозы, деагломерировали через сито с размером ячеек 1,0 мм и затем добавляли вместе с предыдущей смесью (1); компоненты смешивали в смесителе Turbula при 72 об/мин в течение 10 минут с получением гомогенной смеси (2). Отвешивали 4 грамма стеарата магния и деагломерировали, используя сито с размером ячеек 0,5 мм, и добавляли к предыдущей смеси (2); компоненты смешивали в смесителе Turbula при 72

об/мин в течение 3 минут с получением гомогенной смеси (3). Далее эту смесь (3) прессовали в ротационной таблеточной машине с получением таблеток с соответствующей твердостью (≈ 150 Н).

Для покрытия таблеток, суспензию для покрытия получали в избыточном количестве (120%).

Отвешивали 9,1 г Methocel E5 LV и добавляли к 131,2 г дистиллированной воды, перемешивали с помощью магнитной мешалки до полного растворения с получением гомогенного раствора (4).

Затем предыдущий раствор (4) выливали в 59,8 г Surelease® и перемешивали в течение 45 минут перед началом процесса нанесения покрытия, в результате чего получали гомогенную суспензию (5). Потом суспензию (5) распыляли на таблетки, предварительно нагретые в машине для нанесения покрытия, до тех пор, пока таблетки не достигали увеличения массы на 5,0% по массе.

Таблица 1

	Пример 1		Пример 2		Пример 3	
Ядро таблетки						
Компоненты	мг/таблетка		мг/таблетка		мг/таблетка	
Цитрат тофацитиниба	17,76		17,76		17,76	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	30		40		40	
Коллоидный диоксид кремния	1		1		1	
Микрокристаллическая целлюлоза	74,62		69,62		69,62	
Моногидрат лактозы	74,62		69,62		69,62	
Стеарат магния	2		2		2	
Общая масса ядра таблетки (мг)	200		200		200	
Таблетка с покрытием						
Компоненты	мг/таблетка	Соотношение ЕС:HPMC	мг/таблетка	Соотношение ЕС:HPMC	мг/таблетка	Соотношение ЕС:HPMC
Этилцеллюлоза	6,31	81,5	7,09	95,0	4,59	55,0

(ЕС)						
Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC)	1,43	18,5	0,37	5,0	3,76	45,0
	мг/таблетка		мг/таблетка		мг/таблетка	
Дополнительные твердые вещества из дисперсии Surelease	2,26		2,54		1,65	
Общая масса таблетки с покрытием (мг)	210		210		210	

Вышеуказанные композиции получали в соответствии с процессом, представленным на фигуре 1.

Соотношение этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилметилцеллюлозой (HPMC) составляет от 81,5 до 18,5 в примере 1, от 95,0 до 5,0 в примере 2 и от 55,0 до 45,0 в примере 3.

ЕС используется в виде суспензии Surelease (Surelease®), эта суспензия содержит ЕС и другие вспомогательные вещества (дополнительные сухие вещества).

Композиции, представленные в таблице 1, содержат один и тот же тип вспомогательных веществ в таблетке и имеют одинаковое увеличение массы таблетки на 5,0% при покрытии.

Пример 1 обеспечивает профиль растворения, аналогичный профилю растворения имеющихся в продаже таблеток с тофацитинибом XELJANZ XR®, при этом профиль растворения примера 2 является чрезвычайно медленным, а профиль растворения примера 3 слишком быстрым (без времени задержки).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая таблетка с контролируемым высвобождением, содержащая:
 - а) ядро, содержащее тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и рН-независимый гелеобразующий полимер с контролируемым высвобождением;
 - б) покрытие в количестве от 1,5% до 10,0% по массе относительно общей массы таблетки, содержащее водонерастворимый полимер и порообразователь в массовом соотношении от 90:10 до 60:40 соответственно.
2. Таблетка по п.1, отличающаяся тем, что тофацитиниб высвобождается из таблетки контролируемым образом, вследствие чего, по меньшей мере, 60% тофацитиниба высвобождается через 4 часа и, по меньшей мере, 80% тофацитиниба высвобождается через 6 часов.
3. Таблетка по п.1 или 2, отличающаяся тем, что тофацитиниб присутствует в количестве от 3% до 15% по массе от общей массы ядра таблетки.
4. Таблетка по любому из пп.1-3 отличающаяся тем, что указанный рН-независимый гелеобразующий полимер с контролируемым высвобождением присутствует в ядре в количестве от 10% до 50% по массе от общей массы ядра таблетки.
5. Таблетка по любому из пп.1-4 отличающаяся тем, что указанный рН-независимый гелеобразующий полимер с контролируемым высвобождением имеет вязкость 10 сП или больше при измерении ротационным вискозиметром в растворе, содержащем 2% полимера в дистиллированной воде при температуре $22,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$.
6. Таблетка по любому из пп.1-5 отличающаяся тем, что указанный рН-независимый гелеобразующий полимер с контролируемым высвобождением в указанном ядре выбран из группы, состоящей из полиэтиленоксида, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилового спирта и их сочетаний.
7. Таблетка по п.6, отличающаяся тем, что указанный рН-независимый гелеобразующий полимер с контролируемым высвобождением в указанном ядре представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.
8. Таблетка по любому из пп.1-7 отличающаяся тем, что указанный водонерастворимый полимер в указанном покрытии выбран из группы, состоящей из этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, сополимеров метакрилового эфира, поливинилацетатов и их сочетаний.
9. Таблетка по п.8, отличающаяся тем, что указанный водонерастворимый полимер в указанном покрытии представляет собой этилцеллюлозу.
10. Таблетка по любому из пп.1-9 отличающаяся тем, что указанный порообразователь в указанном покрытии выбран из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, полиэтиленоксида, поливинилового спирта, повидона, мальтодекстрина, сахаридов и их сочетаний.
11. Таблетка по п.10, отличающаяся тем, что указанным порообразователем в

указанном покрытии является гидроксипропилметилцеллюлоза.

12. Таблетка по любому из пп.1-11, отличающаяся тем, что указанное ядро дополнительно содержит одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разбавителя, вещества, способствующего скольжению, смазывающего вещества, связующего и буферного вещества.

13. Таблетка по любому из пп.1-12; отличающаяся тем, что указанные ядра включают, из расчета от общей массы ядра:

а. тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 3% до 15% по массе;

б. гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от 10 до 50% по массе;

с. разбавители в количестве от 40% до 90% по массе;

д. вещество, способствующее скольжению, в количестве от 0,2% до 1,0% по массе;

е. смазывающее вещество от 0,05% до 5% по массе;

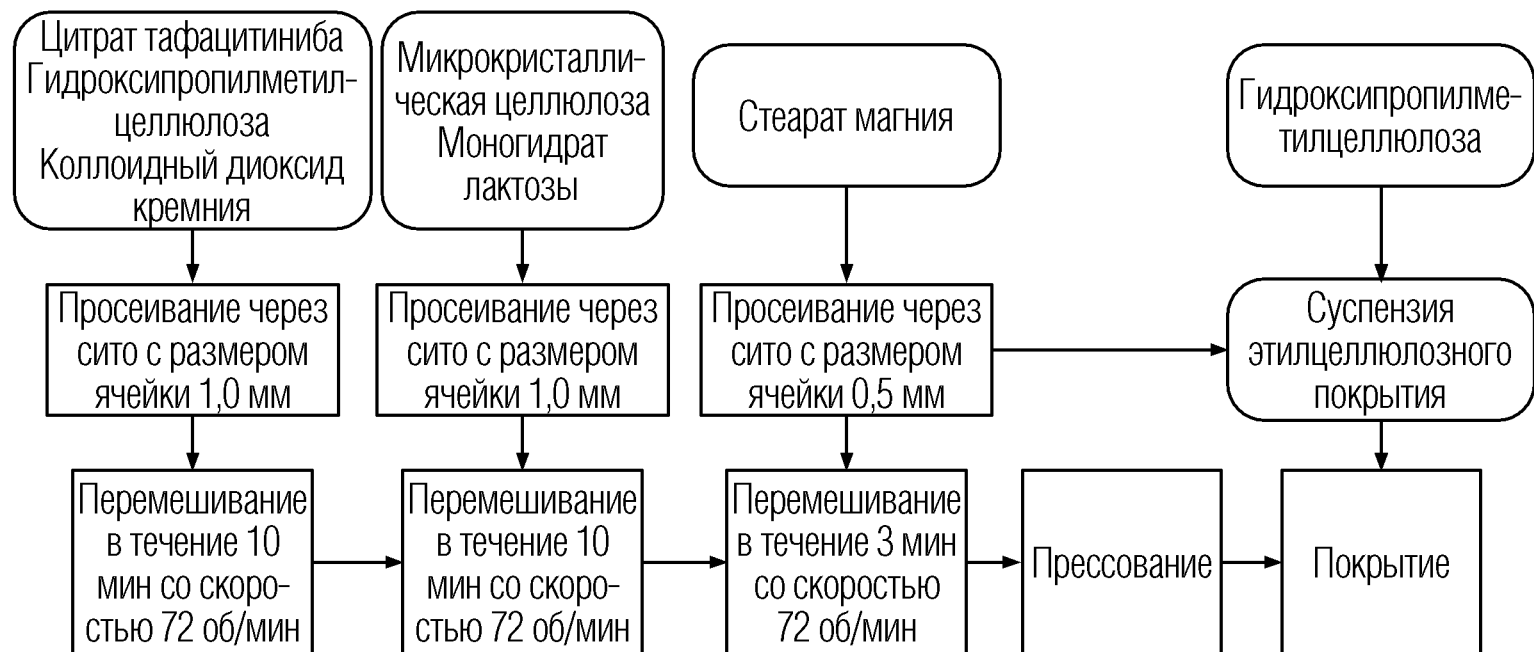
и отличающаяся тем, что указанное покрытие содержит этилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу в массовом соотношении от 90:10 до 60:40.

14. Таблетка по п.13, отличающаяся тем, что указанный разбавитель выбран из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, фосфаты, гидроксипропилцеллюлозу, крахмал и их сочетания.

15. Таблетка по любому из пп.1-14 отличается тем, что таблетка покрыта таким образом, что покрытие обеспечивает таблетке увеличение массы на 1,5% - 10% от общей массы ядра таблетки.

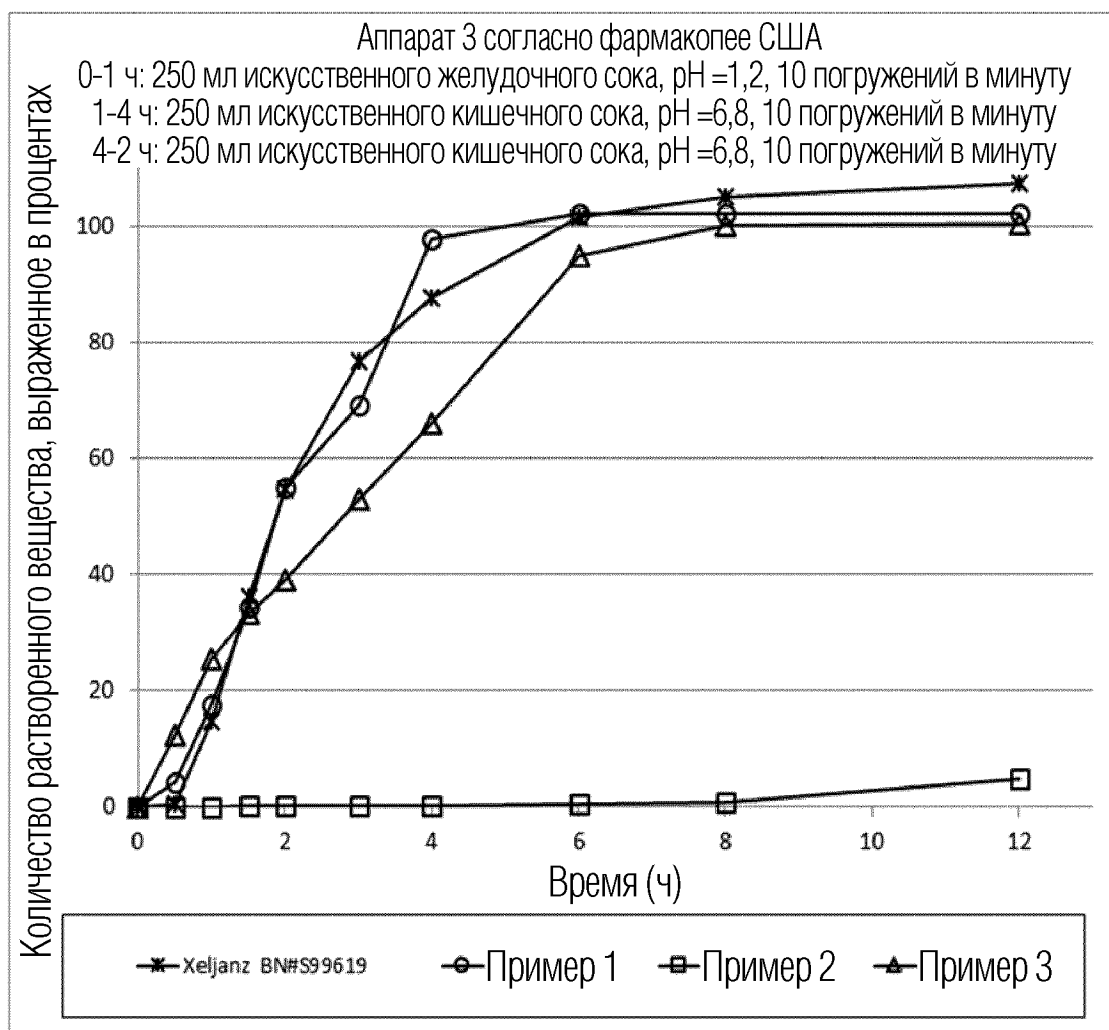
16. Таблетка по любому из пп.1-15, отличающаяся тем, что тофацитиниб находится в форме цитрата тофацитиниба.

По доверенности



ФИГ. 1

Показаны профили растворения XELJANZ XR® и примеры 1, 2 и 3.



ФИГ. 2