

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042324**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.03

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)

(21) Номер заявки
201792290

(22) Дата подачи заявки
2016.04.14

(54) **ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ РИБОЦИКЛИБ**

(31) **62/148,240**

(56) WO-A1-2014097125
EP-A1-2742940
WO-A1-2012064805

(32) **2015.04.16**

(33) **US**

(43) **2018.02.28**

(86) **PCT/IB2016/052136**

(87) **WO 2016/166703 2016.10.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Гурураджан Биндхумадхаван,
Грандери Арно, Коста Руи (CH)**

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

(57) Изобретение направлено на таблетку рибоциклиба для перорального приема, включающую его соль (соли). Один вариант осуществления согласно изобретению направлен на таблетку рибоциклиба с высоким содержанием лекарственного средства с профилем немедленного высвобождения. Один вариант осуществления согласно изобретению направлен на покрытую оболочкой таблетку рибоциклиба. Один другой вариант осуществления согласно изобретению направлен на покрытые оболочкой таблетированные лекарственные формы рибоциклиба, где оболочка представляет собой перспективную влагонепроницаемую барьерную оболочку (например, оболочка Opadry® amb II, где оболочка основана на PVA).

B1

042324

042324

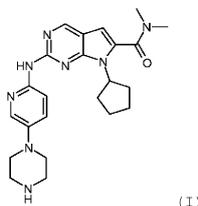
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к таблетированной лекарственной форме рибоциклиба и/или его фармацевтически приемлемых солей, а также способам лечения с ее использованием.

Предшествующий уровень техники

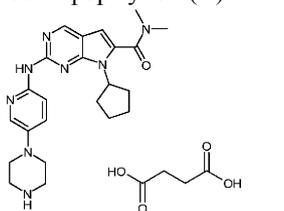
Соединение формулы (I)



(I)

известно как рибоциклиб. Его химическим названием является 7-циклопентил-N,N-диметил-2-{{[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид, и его синтез конкретно описан в WO 2010/020675 A1, пример 74.

Сукцинатная соль рибоциклиба описана формулой (II)



(II)

и описана в WO 2012/064805.

Рибоциклиб и его фармацевтически приемлемые соль (соли) имеют ценные фармакологические свойства и могут применяться, например, (1) в качестве ингибиторов циклин-зависимых киназ (в частности, циклин-зависимых киназ, выбранных из CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 и CDK9); и (2) в качестве модуляторов и/или ингибиторов киназы-3 гликогенсинтазы (GSK-3).

Рибоциклиб также известен под кодовым названием LEE011.

Краткое содержание сущности изобретения

Настоящее раскрытие направлено на лекарственные формы рибоциклиба для перорального приема, включающие его соль (соли) и/или сольват (сольваты). Один вариант осуществления согласно настоящему раскрытию направлен на таблетированные лекарственные формы рибоциклиба с высоким содержанием лекарственного средства с профилем немедленного высвобождения. Один вариант осуществления согласно настоящему раскрытию направлен на покрытые оболочкой таблетированные лекарственные формы рибоциклиба. Один другой вариант осуществления согласно настоящему раскрытию направлен на покрытые оболочкой таблетированные лекарственные формы рибоциклиба, где оболочка представляет собой перспективную влагонепроницаемую барьерную оболочку (например, оболочка Opadry® amb II, где оболочка основана на PVA).

Краткое описание чертежей

Изобретение иллюстрируют посредством ссылки на сопроводительные чертежи, описанные ниже.

Фиг. 1A и 1B отображают блок-схему способа изготовления таблеток рибоциклиба. Таблетки, не покрытые оболочкой, получают согласно стадиям 1-8. Таблетки, покрытые оболочкой, получают согласно стадиям 1-9.

Фиг. 2 показывает изображения таблеток, изготовленных с использованием Opadry® (на стандартной НРМС-основе) и с использованием Opadry® amb II (перспективного влагонепроницаемого барьерного (AMB) материала для покрытия оболочкой на основе PVA).

Фиг. 3 показывает данные по динамической сорбции паров (ДСП) для таблеток рибоциклиба, покрытых оболочкой с использованием стандартного Opadry® и Opadry® amb II.

Фиг. 4 показывает профиль растворимости таблеток рибоциклиба (LEE011), покрытых оболочкой с использованием Opadry® amb II, полученный с использованием вращающейся корзинки при 100 об/мин с использованием среды растворения, имеющей различные значения pH при 37°C.

Подробное описание изобретения

Настоящее раскрытие относится к твердой таблетированной дозированной форме рибоциклиба или его фармацевтически приемлемой соли для перорального приема. Такая лекарственная форма имеет очень хорошие рабочие характеристики способа и высокую стабильность.

Таблетка согласно настоящему раскрытию имеет профиль немедленного высвобождения. Эти таблетки высвобождают по меньшей мере 75% (Q) (где Q относится к критериям приемки, определяемым USP глава <711>) активного вещества через 45 мин в условиях стандартного теста на растворимость. В варианте осуществления, таблетки высвобождают по меньшей мере 75% активного вещества через 45 мин при использовании вращающейся корзинки при 100 об/мин, с использованием 900 мл HCl с pH 1

в качестве среды растворения при 37°C. В одном другом варианте осуществления, таблетки высвобождают по меньшей мере 75% активного вещества через 45 мин при использовании вращающейся корзинки при 100 об/мин, с использованием 900 мл с HCl pH 2 в качестве среды растворения при 37°C. В одном другом варианте осуществления, таблетки высвобождают по меньшей мере 75% активного вещества через 45 мин при использовании вращающейся корзинки при 100 об/мин, с использованием 900 мл ацетатного буфера с pH 4,5 в качестве среды растворения при 37°C. В одном другом варианте осуществления, таблетки высвобождают по меньшей мере 75% активного вещества через 45 мин при использовании вращающейся корзинки при 100 об/мин, с использованием 900 мл фосфатного буфера с pH 6,8 в качестве среды растворения при 37°C.

Таблетки согласно настоящему раскрытию могут быть покрытыми оболочкой или не покрытыми оболочкой.

Таблетки согласно настоящему раскрытию имеют высокое содержание лекарственного средства, равное по меньшей мере 40, 45, 50, 55 или 60%, при измерении процентного содержания в м/м рибоциклиба сукцината в сердцевине таблетки.

Таблетки согласно настоящему раскрытию имеют высокое содержание лекарственного средства, равное по меньшей мере 32, 40, 44, 47 или 52%, при измерении процентного содержания в м/м свободного основания рибоциклиба в сердцевине таблетки.

% рибоциклиба сукцината (м/м) составляет по меньшей мере 40% сердцевины таблетки. В одном варианте осуществления, % рибоциклиба сукцината (м/м) составляет по меньшей мере 50% сердцевины таблетки. В одном другом варианте осуществления, % рибоциклиба сукцината (м/м) составляет по меньшей мере 55% сердцевины таблетки. В одном другом варианте осуществления, % рибоциклиба сукцината (м/м) составляет около от 55% до 65% сердцевины таблетки. В одном другом варианте осуществления, % рибоциклиба сукцината (м/м) составляет около 60% сердцевины таблетки.

При измерении в расчете от свободного основания рибоциклиба, % рибоциклиба (м/м) составляет по меньшей мере 32% сердцевины таблетки. В одном варианте осуществления, % рибоциклиба (м/м) составляет по меньшей мере 40% сердцевины таблетки. В одном другом варианте осуществления, % рибоциклиба (м/м) составляет по меньшей мере 44% сердцевины таблетки. В одном другом варианте осуществления, % рибоциклиба (м/м) составляет около от 44% до 52% сердцевины таблетки. В одном другом варианте осуществления, % рибоциклиба (м/м) составляет около 47% сердцевины таблетки.

Сердцевину таблетки также именуют "центральной частью таблетки".

В таблетке, не покрытой оболочкой, центральная часть таблетки является целой таблеткой. В таблетке, покрытой оболочкой, центральной частью таблетки является часть таблетки, за исключением оболочки.

Таблетированная лекарственная форма согласно раскрытию может содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, обычно используемые в фармацевтических лекарственных формах, в частности, эксципиенты для перорального введения, например, в качестве наполнителей, связующих веществ, разрыхлителей и смазывающих веществ.

Наполнители, например, могут представлять собой целлюлозу, маннит, дикальция фосфат, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, по отдельности или в их комбинации.

Связующие вещества, например, могут представлять собой гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон, по отдельности или в их комбинации.

Разрыхлители, например, могут представлять собой сшитый поливинилпирролидон, сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, гликолат натрия крахмала, по отдельности или в их комбинации.

Смазывающие вещества, например, могут представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту, тальк, диоксид кремния, стеарилфумарат натрия, по отдельности или в их комбинации.

В качестве примера, фиг. 1A и 1B показывают блок-схему способа изготовления таблеток рибоциклиба. Таблетки без покрытия оболочкой изготавливают согласно стадиям 1-8. Таблетки, покрытые оболочкой, изготавливают согласно стадиям 1-9.

В одном варианте осуществления, таблетки рибоциклиба с сердцевиной имеют внутреннюю фазу, содержащую рибоциклиб или его соль (соли) и внешнюю фазу.

Материал для покрытия оболочкой.

Таблетки рибоциклиба согласно настоящему раскрытию представляют собой таблетки с немедленным высвобождением и могут быть покрыты оболочкой с использованием любых материалов для покрытия оболочкой с немедленным высвобождением. Например, материал для покрытия оболочкой может представлять собой Opadry®, Opadry® 200, Opadry® amb II, Opadry® fx™, Opadry® II, Opalux® или их смеси. Все из Opadry®, Opadry® 200, Opadry® amb II, Opadry® fx™, Opadry® II и Opalux® являются доступными для приобретения от Colorcon, Inc.

В одном варианте осуществления, материалом для покрытия оболочкой является Opadry®. Opadry® представляет собой материал НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозы) для покрытия оболочкой и имеет следующий состав: НРМС (Pharmacoat 603) 71,4%, полиэтиленгликоль 7,15%, тальк 7,15% и оксид

железа 14,3%.

В одном другом варианте осуществления, материал для покрытия оболочкой представляет собой Opadry® amb II. Opadry® amb II представляет собой материал для покрытия оболочкой на основе PVA (поливинилового спирта) и имеет следующий состав: поливиниловый спирт 45,52%, оксид железа 32%, тальк 20%, лецитин (соевый) 2% и ксантановая камедь 0,48%.

Когда таблетки, содержащие рибоциклиб, покрыты оболочкой из Opadry® amb II, таблетки показывают улучшенные характеристики внешнего вида и не имеют по существу дефектов растрескивания.

Настоящее изобретение дополнительно описано в следующем примере. Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют изобретение и не должны рассматриваться как ограничивающие объем притязаний прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1. Таблетки, не покрытые оболочкой, содержащие 50 и 200 мг рибоциклиба.

Табл. 1 ниже показывает подробно композицию не покрытых оболочкой таблеток, содержащих 50 и 200 мг рибоциклиба. Эти таблетки изготавливают согласно стадиям 1-8 блок-схемы способа (фиг. 1A, 1B).

Таблица 1
Композиция на единицу дозированной формы

| Ингредиент | Композиция на единицу [мг/единицу] | | |
|--|------------------------------------|-------------|----|
| | 50 | 200 | |
| | Рибоциклиба | Рибоциклиба | мг |
| Внутренняя фаза | | | |
| Рибоциклиба (LEE011) | | | |
| сукцинат ¹ | 63,600 | 254,40 | |
| Микрокристаллическая целлюлоза/Целлюлоза, микрокристаллическая | 16,860 | 67,44 | |
| Гидроксипропилцеллюлоза | 12,030 | 48,12 | |
| Кросповидон | 7,300 | 29,20 | |
| Коллоидный диоксид кремния/Диоксид кремния, коллоидный безводный | 0,530 | 2,12 | |
| Стеарат магния ² | 1,590 | 6,36 | |
| Внешняя фаза | | | |
| Кросповидон | 3,210 | 12,84 | |
| Коллоидный диоксид кремния/Диоксид кремния, коллоидный безводный | 0,265 | 1,06 | |
| Стеарат магния ² | 2,115 | 8,46 | |
| Масса таблетки | 107,500 | 430,00 | |

¹ Солевой фактор равен 1,272. Количество лекарственного вещества увеличивается, если содержание составляет ≤ 99,5% с соответствующим снижением содержания микрокристаллической целлюлозы.

² Растительное происхождение.

Пример 2. Таблетки, не покрытые оболочкой, содержащие 100, 150 и 300 мг рибоциклиба.

Табл. 2 ниже показывает подробно композицию не покрытых оболочкой таблеток, содержащих 100, 150 и 300 мг рибоциклиба. Эти таблетки изготавливают согласно стадиям 1-8 блок-схемы способа (фиг. 1A, 1B).

Таблица 2
Композиция на единицу дозированной формы

| Ингредиент | Композиция на единицу [мг/единицу] | | |
|--|------------------------------------|-------------|-------------|
| | 100 мг | 150 мг | 300 мг |
| | Рибоциклиба | Рибоциклиба | Рибоциклиба |
| Внутренняя фаза | | | |
| Рибоциклиба (LEE011) | | | |
| сукцинат ¹ | 127,2 | 190,8 | 381,6 |
| Микрокристаллическая целлюлоза/Целлюлоза, микрокристаллическая | 33,72 | 50,58 | 101,16 |
| Гидроксипропилцеллюлоза | 24,06 | 36,09 | 72,18 |
| Кросповидон | 14,60 | 21,9 | 43,8 |

| | | | |
|--|---------------|--------------|---------------|
| Коллоидный диоксид кремния/Диоксид кремния, коллоидный безводный | 1,06 | 1,59 | 3,18 |
| Стеарат магния ² | 3,18 | 4,77 | 9,54 |
| Внешняя фаза | | | |
| Кросповидон | 6,420 | 9,63 | 19,26 |
| Коллоидный диоксид кремния/Диоксид кремния, коллоидный безводный | 0,53 | 0,795 | 1,59 |
| Стеарат магния ² | 4,23 | 6,345 | 12,69 |
| Масса таблетки | 215,00 | 322,5 | 645,00 |

¹ Солевой фактор равен 1,272. Количество лекарственного вещества увеличивается, если содержание составляет ≤ 99,5% с соответствующим снижением содержания микрокристаллической целлюлозы.

² Растительное происхождение.

Пример 3. Покрытые (оболочкой из Opadry® amb II) таблетки, содержащие 50 и 200 мг рибоциклиба.

Табл. 3 ниже показывает подробно композицию покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 50 и 200 мг рибоциклиба. Эти таблетки изготавливали согласно стадиям 1-9 блок-схемы способа (фиг. 1А, 1В). Материалом для покрытия оболочкой является Opadry® amb II, который доступен для приобретения и представляет собой перспективное влагонепроницаемое барьерное (АМВ) покрытие на основе PVA.

Таблица 3
Композиция на единицу дозированной формы

| Ингредиент | Композиция на единицу [мг/единицу] | |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| | 50 мг Рибоциклиба | 200 мг Рибоциклиба |
| Внутренняя фаза | | |
| Рибоциклиба (LEE011) | | |
| сукцинат ¹ | 63,600 | 254,40 |
| Микрокристаллическая целлюлоза/Целлюлоза, микрокристаллическая | | |
| Гидроксипропилцеллюлоза | 16,860 | 67,44 |
| Кросповидон | 12,030 | 48,12 |
| Кросповидон | 7,300 | 29,20 |
| Коллоидный диоксид кремния/Диоксид кремния, коллоидный безводный | 0,530 | 2,12 |
| Стеарат магния ² | 1,590 | 6,36 |
| Внешняя фаза | | |
| Кросповидон | 3,210 | 12,84 |
| Коллоидный диоксид кремния/Оксид кремния, коллоидный безводный | 0,265 | 1,06 |
| Стеарат магния ² | 2,115 | 8,46 |
| Масса сердцевин | 107,500 | 430,00 |
| Масса таблеток | | |
| Оболочка³ | | |
| Смесь для покрытия оболочкой, белая ⁴ | 0,774 | 3,096 |
| Смесь для покрытия оболочкой, желтая ⁴ | 2,537 | 10,148 |
| Смесь для покрытия оболочкой, красная ⁴ | 0,774 | 3,096 |
| Смесь для покрытия оболочкой, черная ⁴ | 0,215 | 0,860 |
| Очищенная вода ⁵ | Qs | Qs |
| Масса таблеток с пленочной оболочкой | 111,800 | 447,20 |

¹ Солевой фактор равен 1,272. Количество лекарственного вещества увеличивается, если содержание составляет ≤ 99,5% с соответствующим снижением содержания микрокристаллической целлюлозы.

² Растительное происхождение.

³ Избыток покрытия оболочкой получают, чтобы компенсировать потери во время способа покрытия оболочкой.

⁴ Смесь для покрытия оболочкой представляет собой продукт, доступный для приобретения.

⁵ Удаляют в процессе обработки.

Пример 4. Покрытые (оболочкой из Opadry® amb II) таблетки, содержащие 100, 150 и 300 мг рибоциклиба.

Табл. 4 ниже показывает подробно композицию покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 100, 150 и 300 мг рибоциклиба. Эти таблетки изготавливают согласно стадиям 1-9 блок-схемы способа (фиг. 1А, 1В). Материалом для покрытия оболочкой является Opadry® amb II, который доступен для приобретения и представляет собой перспективное влагонепроницаемое барьерное (AMB) покрытие на основе PVA.

Таблица 4

| Композиция на единицу дозированной формы | | | |
|--|------------------------------------|-------------|-------------|
| Ингредиент | Композиция на единицу [мг/единицу] | | |
| | 100 мг | 150 мг | 300 мг |
| | Рибоциклиба | Рибоциклиба | Рибоциклиба |
| Внутренняя фаза | | | |
| Рибоциклиба (LEE011) | | | |
| сукцинат ¹ | 127,2 | 190,8 | 381,6 |
| Микрокристаллическая целлюлоза/Целлюлоза, микрокристаллическая | 33,72 | 50,58 | 101,16 |
| Гидроксипропилцеллюлоза | 24,06 | 36,09 | 72,18 |
| Кросповидон | 14,60 | 21,9 | 43,8 |
| Коллоидный диоксид кремния/Диоксид кремния, коллоидный безводный | 1,06 | 1,59 | 3,18 |
| Стеарат магния ² | 3,18 | 4,77 | 9,54 |
| Внешняя фаза | | | |
| Кросповидон | 6,420 | 9,63 | 19,26 |
| Коллоидный диоксид кремния/Диоксид кремния, коллоидный безводный | 0,53 | 0,795 | 1,59 |
| Стеарат магния ² | 4,23 | 6,345 | 12,69 |
| Масса сердцевин | | | |
| таблетки | 215,00 | 322,5 | 645,00 |
| Оболочка³ | | | |
| Смесь для покрытия оболочкой, белая ⁴ | 1,548 | 2,322 | 4,644 |
| Смесь для покрытия оболочкой, желтая ⁴ | 5,074 | 7,611 | 15,222 |
| Смесь для покрытия оболочкой, красная ⁴ | 1,548 | 2,322 | 4,644 |
| Смесь для покрытия оболочкой, черная ⁴ | 0,43 | 0,645 | 1,29 |
| Очищенная вода ⁵ | Qs | Qs | qs |
| Масса таблетки с пленочной оболочкой | 223,6 | 335,4 | 670,8 |

¹ Солевой фактор равен 1,272. Количество лекарственного вещества увеличивается, если содержание составляет $\leq 99,5\%$ с соответствующим снижением содержания микрокристаллической целлюлозы.

² Растительное происхождение.

³ Избыток покрытия получают, чтобы компенсировать потери во время способа покрытия оболочкой.

⁴ Смесь для покрытия оболочкой представляет собой продукт, доступный для приобретения.

⁵ Удаляют в процессе обработки.

Пример 5.

Сравнивали таблетки, содержащие рибоциклиб, покрытые различными оболочками (Opadry® (на стандартной НРМС-основе) и Opadry® amb II (перспективный влагонепроницаемый барьерный (AMB) материал для покрытия оболочкой на основе PVA)). Покрытие оболочкой проводили в устройстве Боле для покрытия в масштабе 1 кг со скоростью распыления 3 г/мин. При использовании стандартной оболочки из Opadry® наблюдали эффект связывания логотипа таблеток и дефекты растрескивания таблеток. Напротив, никакого растрескивания не наблюдали для таблеток, покрытых оболочкой из Opadry® amb II на основе PVA.

Фиг. 2 показывает изображения таблеток, изготовленных с использованием Opadry® (на стандартной НРМС-основе) и Opadry® amb II (перспективный влагонепроницаемый барьерный (АМВ) материал для покрытия оболочкой на основе PVA).

Пример 6.

Данные по динамической сорбции паров (DVS) для таблеток рибоциклиба, покрытых оболочкой с использованием стандартного Opadry® и Opadry® amb II, представлены на фиг. 3. Для обеих дозированных единиц, с 50 и 200 мг, таблетки, покрытые оболочкой из АМВ (Opadry® amb II), показывают лучшую характеристику, чем таблетки со стандартным Opadry®.

Пример 7.

Профили растворимости таблеток, содержащих рибоциклиб, покрытых оболочкой из Opadry® amb II, оценивали в средах с различными рН. Устройство: корзинка. Вращение: 100 об/мин. Объем: 900 мл. Среды: HCl рН 1, HCl рН 2, ацетатный буфер рН 4,5, фосфатный буфер рН 6,8. Фиг. 4 показывает профиль растворимости таблетки рибоциклиба, покрытой пленочной оболочкой из Opadry® amb II в средах с различными рН.

Пример 8. Покрытые (оболочкой из Opadry® amb II) таблетки, содержащие 50 и 200 мг рибоциклиба, с использованием комбинации различных смесей для покрытия оболочкой.

Табл. 5 ниже показывает подробно композицию покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 50 и 200 мг рибоциклиба, с использованием комбинации различных смесей для покрытия оболочкой, в сравнении с примером 3. Эти таблетки изготавливали согласно стадиям 1-9 блок-схемы способа (фиг. 1А, 1В). Материалом для покрытия оболочкой является Opadry® amb II, который доступен для приобретения и представляет собой перспективное влагонепроницаемое барьерное (АМВ) покрытие, на основе PVA.

Таблица 5
Композиция на единицу дозированной формы

| Ингредиент | Композиция на единицу [мг/единицу] | |
|--|------------------------------------|-------------|
| | 50 мг | 200 мг |
| | Рибоциклиба | Рибоциклиба |
| Внутренняя фаза | | |
| Рибоциклиба (ЛЕЕ011) | | |
| сукцинат ¹ | 63,600 | 254,40 |
| Микрокристаллическая целлюлоза/Целлюлоза, микрокристаллическая | 16,860 | 67,44 |
| Гидроксипропилцеллюлоза | 12,030 | 48,12 |
| Кросповидон | 7,300 | 29,20 |
| Коллоидный диоксид кремния/Диоксид кремния, коллоидный безводный | 0,530 | 2,12 |
| Стеарат магния ² | 1,590 | 6,36 |
| Внешняя фаза | | |
| Кросповидон | 3,210 | 12,84 |
| Коллоидный диоксид кремния/Диоксид кремния, коллоидный безводный | 0,265 | 1,06 |
| Стеарат магния ² | 2,115 | 8,46 |
| Масса сердцевины таблетки | 107,500 | 430,00 |
| Оболочка³ | | |
| Смесь для покрытия оболочкой, белая ⁴ | 4,201 | 16,804 |
| Смесь для покрытия оболочкой, красная ⁴ | 0,037 | 0,146 |
| Смесь для покрытия оболочкой, черная ⁴ | 0,062 | 0,25 |
| Очищенная вода ⁵ | Qs | Qs |
| Масса таблетки с пленочным покрытием | 111,800 | 447,20 |

¹ Солевой фактор равен 1,272. Количество лекарственного вещества увеличивается, если содержание составляет $\leq 99,5\%$ с соответствующим снижением содержания микрокристаллической целлюлозы.

² Растительное происхождение.

³ Избыток покрытия получают, чтобы компенсировать потери во время способа покрытия оболочкой.

⁴ Смесь для покрытия оболочкой представляет собой продукт, доступный для приобретения.

⁵ Удаляют в процессе обработки.

Пример 9. Покрытые (оболочкой из Opadry® amb II) таблетки, содержащие 100, 150 и 300 мг рибоциклиба, с использованием комбинации различных смесей для покрытия оболочкой.

Табл. 6 ниже показывает подробно композицию покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 100, 150 и 300 мг рибоциклиба, с использованием комбинации различных смесей для покрытия оболочкой в сравнении с примером 4. Эти таблетки изготавливают согласно стадиям 1-9 блок-схемы способа (фиг. 1А, 1В). Материалом для покрытия оболочкой является Opadry® amb II, который доступен для приобретения и представляет собой перспективное влагонепроницаемое барьерное (АМВ) покрытие на основе PVA.

Таблица 6

| Ингредиент | Композиция на единицу дозированной формы | | |
|--|--|--------------|---------------|
| | Композиция на единицу [мг/единицу] | | |
| | 100 мг | 150 мг | 300 мг |
| | Рибоциклиба | Рибоциклиба | Рибоциклиба |
| Внутренняя фаза | | | |
| Рибоциклиба (LEE011) сукцинат ¹ | 127,2 | 190,8 | 381,6 |
| Микрокристаллическая целлюлоза/Целлюлоза, микрокристаллическая | 33,72 | 50,58 | 101,16 |
| Гидроксипропилцеллюлоза | 24,06 | 36,09 | 72,18 |
| Кросповидон | 14,60 | 21,9 | 43,8 |
| Коллоидный диоксид кремния/Диоксид кремния, коллоидный безводный | 1,06 | 1,59 | 3,18 |
| Стеарат магния ² | 3,18 | 4,77 | 9,54 |
| Внешняя фаза | | | |
| Кросповидон | 6,420 | 9,63 | 19,26 |
| Коллоидный диоксид кремния/Диоксид кремния, коллоидный безводный | 0,53 | 0,795 | 1,59 |
| Стеарат магния ² | 4,23 | 6,345 | 12,69 |
| Масса сердцевин таблетки | 215,00 | 322,5 | 645,00 |
| Оболочка³ | | | |
| Смесь для покрытия оболочкой, белая ⁴ | 8,402 | 12,603 | 25,206 |
| Смесь для покрытия оболочкой, красная ⁴ | 0,074 | 0,111 | 0,222 |
| Смесь для покрытия оболочкой, черная ⁴ | 0,124 | 0,186 | 0,372 |
| Очищенная вода ⁵ | Qs | Qs | Qs |
| Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой | 223,6 | 335,4 | 670,8 |

¹ Солевой фактор равен 1,272. Количество лекарственного вещества увеличивается, если содержание составляет ≤ 99,5% с соответствующим снижением содержания микрокристаллической целлюлозы.

² Растительное происхождение.

³ Избыток покрытия получают, чтобы компенсировать потери во время способа покрытия оболочкой.

⁴ Смесь для покрытия оболочкой представляет собой продукт, доступный для приобретения.

⁵ Удаляют в процессе обработки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Покрытая оболочкой фармацевтическая таблетка для перорального приема, содержащая сердцевину и оболочку таблетки, где сердцевина таблетки содержит по меньшей мере 40% (м/м) рибоциклиба сукцината, при этом оболочка содержит 45,52% поливинилового спирта (PVA), 20% талька, 2% лецитина и 0,48% ксантановой камеди, и не содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), при этом таблетка высвобождает по меньшей мере 75% рибоциклиба или его соли через 45 мин при тестировании с вращающейся корзинкой при 100 об/мин с использованием 900 мл среды растворения с pH 2 или 4,5, при 37°C, в соответствии с Фармакопеей США (USP), глава <711>.

2. Таблетка по п.1, в которой % рибоциклиба сукцината (м/м) составляет по меньшей мере 50%

сердцевины таблетки.

3. Таблетка по п.1, в которой % рибоциклиба сукцината (м/м) составляет по меньшей мере 55% сердцевины таблетки.

4. Таблетка по п.1, в которой % рибоциклиба сукцината (м/м) составляет от 55 до 65% сердцевины таблетки.

5. Таблетка по п.1, в которой % рибоциклиба (м/м) составляет около 60% сердцевины таблетки.

6. Таблетка по п.1, в которой оболочка дополнительно содержит 32% оксида железа.

7. Покрытая оболочкой фармацевтическая таблетка, содержащая сердцевину и оболочку таблетки, где сердцевина таблетки содержит:

(a) внутреннюю фазу, содержащую:

(i) рибоциклиба сукцинат;

(ii) микрокристаллическую целлюлозу;

(iii) гидроксипропилцеллюлозу;

(iv) кросповидон;

(v) коллоидный диоксид кремния;

(vi) стеарат магния; и

(b) внешнюю фазу, содержащую:

(i) кросповидон;

(ii) коллоидный диоксид кремния;

(iii) стеарат магния; и

при этом рибоциклиба сукцинат присутствует в количестве по меньшей мере 40 мас.% сердцевины таблетки и оболочка содержит 45,52% поливинилового спирта, 20% талька, 2% лецитина и 0,48% ксантановой камеди и не содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), при этом таблетка высвобождает по меньшей мере 75% рибоциклиба или его соли через 45 мин при тестировании с вращающейся корзинкой при 100 об/мин с использованием 900 мл среды растворения с pH 2 или 4,5, при 37°C, в соответствии с Фармакопеей США (USP), глава <711>.

8. Таблетка по п.7, где:

(a) внутренняя фаза содержит:

(i) 63,600 мг рибоциклиба сукцината;

(ii) 16,860 мг микрокристаллической целлюлозы;

(iii) 12,030 мг гидроксипропилцеллюлозы;

(iv) 7,300 мг кросповидона;

(v) 0,530 мг коллоидного диоксида кремния;

(vi) 1,590 мг стеарата магния; и

(b) внешняя фаза содержит:

(i) 3,210 мг кросповидона;

(ii) 0,265 мг коллоидного диоксида кремния и

(iii) 2,115 мг стеарата магния.

9. Таблетка по п.7, где:

(a) внутренняя фаза содержит:

(i) 254,40 мг рибоциклиба сукцината;

(ii) 67,44 мг микрокристаллической целлюлозы;

(iii) 48,12 мг гидроксипропилцеллюлозы;

(iv) 29,20 мг кросповидона;

(v) 2,12 мг коллоидного диоксида кремния;

(vi) 6,36 мг стеарата магния; и

(b) внешняя фаза содержит:

(i) 12,84 мг кросповидона;

(ii) 1,06 мг коллоидного диоксида кремния и

(iii) 8,46 мг стеарата магния.

10. Таблетка по п.7, где:

(a) внутренняя фаза содержит:

(i) 127,2 мг рибоциклиба сукцината;

(ii) 33,72 мг микрокристаллической целлюлозы;

(iii) 24,06 мг гидроксипропилцеллюлозы;

(iv) 14,60 мг кросповидона;

(v) 1,06 мг коллоидного диоксида кремния;

(vi) 3,18 мг стеарата магния; и

(b) внешняя фаза содержит:

(i) 6,420 мг кросповидона;

(ii) 0,53 мг коллоидного диоксида кремния и

(iii) 4,23 мг стеарата магния.

11. Таблетка по п.7, где:

(a) внутренняя фаза содержит:

- (i) 190,8 мг рибоциклина сукцината;
- (ii) 50,58 мг микрокристаллической целлюлозы;
- (iii) 36,09 мг гидроксипропилцеллюлозы;
- (iv) 21,9 мг кросповидона;
- (v) 1,59 мг коллоидного диоксида кремния;
- (vi) 4,77 мг стеарата магния; и

(b) внешняя фаза содержит:

- (i) 9,63 мг кросповидона;
- (ii) 0,795 мг коллоидного диоксида кремния и
- (iii) 6,345 мг стеарата магния.

12. Таблетка по п.7, где:

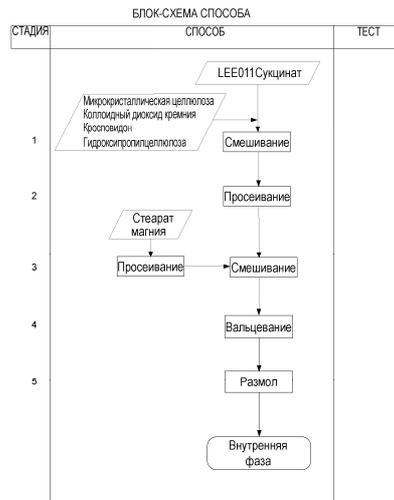
(a) внутренняя фаза содержит:

- (i) 381,6 мг рибоциклина сукцината;
- (ii) 101,6 мг микрокристаллической целлюлозы;
- (iii) 72,18 мг гидроксипропилцеллюлозы;
- (iv) 43,8 мг кросповидона;
- (v) 3,18 мг коллоидного диоксида кремния и
- (vi) 9,54 мг стеарата магния; и

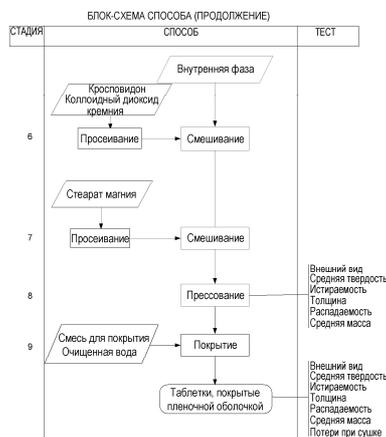
(b) внешняя фаза содержит:

- (i) 19,26 мг кросповидона;
- (ii) 1,59 мг коллоидного диоксида кремния и
- (iii) 12,69 мг стеарата магния.

13. Таблетка по п.7, в которой оболочка дополнительно содержит 32% оксида железа.



Фиг. 1А



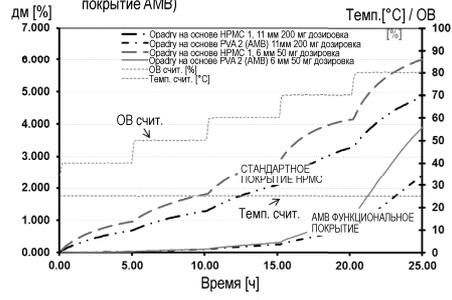
Фиг. 1В



(A) Таблетка с Oradry® (Стандартная НРМС);
 (B) Таблетка с Oradry® amb II (с АМВ покрытием на основе PVA)

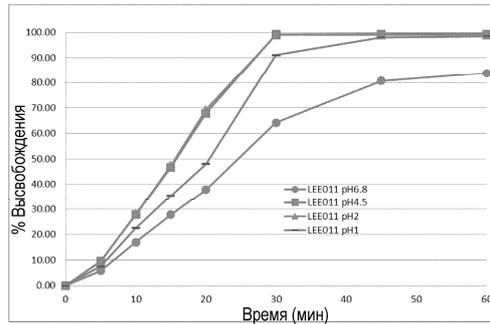
Фиг. 2

Данные ДСП для таблеток с Рибоциклимом со стандартной оболочкой Oradry® (также известной как Oradry 1, покрытие НРМС) и Oradry® amb II (также известной как Oradry 2, покрытие АМВ)



Фиг. 3

Профиль растворимости таблеток с Рибоциклимом (LEE011), покрытых оболочкой из Oradry® amb II



Фиг. 4