(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 489 140**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2012** **E 12703240 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 2663310**

(54) Título: **Formas de dosificación oral para liberación modificada que comprenden tasocitinib**

(30) Prioridad:

27.01.2011 EP 11000677

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.09.2014

(73) Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE

(72) Inventor/es:

STEFAN, RALPH y
SIEVERT, FRANK

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 489 140 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

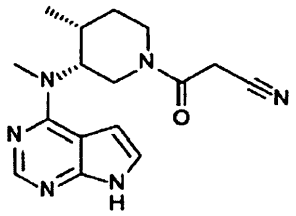
DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación oral para liberación modificada que comprenden tasocitinib

Antecedentes

La invención se refiere esencialmente a formas de dosificación oral que comprenden una sustancia farmacéuticamente activa, preferentemente 3-{(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}3-oxo-propionitrilo, adecuada para liberación modificada y a procedimientos de preparación de tales formas de dosificación oral.

El 3-{(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}3-oxo-propionitrilo tiene aparentemente la fórmula química $C_{16}H_{20}N_6O$ y se informa en el documento WO 03/048126 como un inhibidor de proteínas cinasas, tales como la enzima cinasa de Janus 3 (en lo sucesivo también denominada "JAK3") y como tal se ha afirmado que es útil en terapia como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos, xenotrasplante, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes tipo I y complicaciones de diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunitarios, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras indicaciones en las que la inmunosupresión sería deseable (véase el documento WO 03/048126), y se conoce bajo el INN tasocitinib, que se ha cambiado recientemente a tofacitinib. El 3-{(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}3-oxo-propionitrilo tiene aparentemente la estructura química de fórmula (I):



fórmula (I).

A este respecto se observa que el compuesto según la fórmula (I) parecería que se refiere a 3-{(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}3-oxo-propionitrilo (= tasocitinib) o sus solvatos o hidratos, además de sales farmacéuticas aceptables de los mismos que se dice que se obtienen según los procedimientos que se explican resumidamente en el documento WO 02/096909. La forma de monocitrato se ha descrito aparentemente en el documento WO 03/048162.

Mientras que la técnica anterior (documentos WO 03/048162, WO 02/096909) menciona que tasocitinib podría formularse en composiciones farmacéuticas, no se han desvelado formulaciones específicas.

Cuando se formula tasocitinib, diversos factores fisiológicos tales como pH gastrointestinal, actividades enzimáticas, tasas de tránsito gástrico e intestinal influyeron aparentemente de forma negativa en importantes parámetros de tasocitinib. Como solución a este problema se sugirió una formulación de liberación inmediata, preparada por compactación en seco, ya que los parámetros farmacocinéticos conocidos de tasocitinib enseñaron al experto que una forma de dosificación de liberación inmediata sería beneficiosa. Además, se informó que las formulaciones de tasocitinib de dosis especialmente bajas generalmente sufrieron la dificultad de proporcionar una uniformidad de contenido suficiente.

Por tanto, existe la necesidad de proporcionar formas de dosificación farmacéuticas y procedimientos para la fabricación de estas formas de dosificación farmacéuticas que comprendan tasocitinib, que no sufran los inconvenientes anteriormente mencionados. Preferentemente debe proporcionarse una forma de dosificación oral que tenga propiedades mejoradas como uniformidad del contenido, solubilidad, perfil de disolución, tasas de disolución bien definidas, predecibles y reproducibles, estabilidad y biodisponibilidad. Una forma de dosificación oral tal debe ser producible a gran escala de una forma económicamente beneficiosa.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona una forma de dosificación oral para la liberación modificada que puede vencer los inconvenientes anteriores, comprendiendo la forma de dosificación oral para liberación modificada

(a) tasocitinib (= tofacitinib), y

(b) un material no erosionable seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres metacrílicos, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato.

Se encontró que las formas de dosificación de la presente invención, a pesar de la alta solubilidad de tasocitinib, tienen la ventaja de que tasocitinib se libera gradualmente durante un periodo relativamente largo de manera que el fármaco se

mantiene en la corriente sanguínea durante un largo tiempo y a una concentración uniforme. Esto permite la administración, por ejemplo, solo una vez al día. La administración de las formas de dosificación oral de la presente invención produce poca fluctuación de los niveles en sangre, que significa que pueden evitarse periodos de sobredosis terapéutica transitorios seguidos de un periodo de dosis insuficiente terapéutica. Por consiguiente, las formas de dosificación de la presente invención proporcionan particularmente una liberación constante de tasocitinib, preferentemente durante un periodo de tiempo prolongado, que evita fluctuaciones del nivel en sangre del fármaco en el paciente.

Además, la forma de dosificación de la presente invención se libera en el tubo gastrointestinal del paciente, pero no en el estómago, con el fin de evitar un “estómago nervioso” o náuseas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de fabricación de las formas de dosificación oral de la presente invención, preferentemente en forma de un comprimido de liberación modificada.

Descripción detallada de la invención

A continuación se dan explicaciones referentes a la forma de dosificación farmacéutica de la presente invención. Sin embargo, estas explicaciones también se aplican a los procedimientos de fabricación de la forma de dosificación farmacéutica, tal como el comprimido de liberación modificada de la presente invención, y al uso de la presente invención.

Dentro de la presente solicitud generalmente se usa el término “liberación modificada” como se define por la USP. Preferentemente, formas de dosificación de liberación modificada son aquellas cuyas características de liberación de fármaco realizan objetivos terapéuticos o de conveniencia no ofrecidos por las formas de liberación inmediata. Generalmente, las formas de liberación inmediata (LI) liberan al menos el 70 % del fármaco en el plazo de 1 hora o menos. El término “liberación modificada” puede comprender liberación retardada, liberación prolongada, liberación sostenida, liberación diferida y/o liberación controlada.

La liberación retardada normalmente indica que el fármaco (es decir, tasocitinib) no está siendo liberado inmediatamente después de la administración, pero un tiempo después, preferentemente menos del 10 % es liberado en el plazo de dos horas después de la administración.

La liberación prolongada normalmente indica que el fármaco (es decir, tasocitinib) se proporciona para absorción durante un periodo de tiempo más largo que las forma de LI, preferentemente durante aproximadamente 2 a 24 horas, en particular durante 3 a 12 horas.

La liberación sostenida normalmente indica una liberación inicial del fármaco (es decir, tasocitinib) suficiente para proporcionar una dosis terapéutica poco después de la administración, preferentemente en el plazo de dos horas después de la administración, y luego una liberación gradual después de un periodo de tiempo diferido, preferentemente durante aproximadamente 3 a 18 horas, en particular durante 4 a 8 horas.

La liberación diferida normalmente indica una liberación de fármaco lenta (es decir, tasocitinib), de manera que las concentraciones en plasma se mantienen a un nivel terapéutico durante un periodo de tiempo de entre 6 y 36 horas, preferentemente entre 8 y 24 horas.

Las formas de dosificación de liberación controlada normalmente liberan el fármaco (es decir, tasocitinib) a una tasa constante y proporcionan concentraciones en plasma que siguen esencialmente invariables con el tiempo.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la presente invención es una forma de dosificación de liberación diferida.

En particular, la forma de dosificación oral de la presente invención muestra una liberación de fármaco inferior al 10 % en el plazo de 2,0 horas. Además, la forma de dosificación oral de la presente invención muestra una liberación de fármaco superior al 80 % en el plazo de 3,0 a 12,0 horas, preferentemente entre 4,0 y 8,0 horas.

Generalmente, dentro de la presente solicitud el perfil de liberación se determina según el procedimiento de liberación de la USP 31-NF26, aparato II (paletas). Las mediciones se llevan a cabo en preferentemente 900 ml de HCl 0,1 N a 37 ºC, en el que la velocidad de agitación fue 75 rpm y volviendo a tamponar después de 2 horas a pH 6,8.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la presente invención es una forma de dosificación oral sólida, en particular una forma de dosificación por vía oral sólida.

El término tasocitinib (componente (a)) como se usa en la presente invención se refiere al compuesto como se muestra en la fórmula I (base libre) o a su forma ácida o su forma básica. Esto significa, “tasocitinib” como se usa en la presente invención también se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se describen en el documento WO 02/096909. Los ácidos, que se

usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, son preferentemente aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicos, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato (preferentemente monotartrato y bitartrato), succinato, malato (preferentemente monomalato), maleato, oxalato (preferentemente monooxalato), fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

El término “tasocitinib” también se refiere a sales de adición de base estereoespecíficas de fórmula (I). Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de base farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de fórmula I que son ácidos en la naturaleza son aquellas que forman sales de base no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de base no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de tales cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metal alcalino (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amonio o de amina solubles en agua, tales como N-metilglucamina-(meglumina), y las sales de alcanol inferior-amonio y otras sales de base de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

En la forma de dosificación oral de la presente invención, tasocitinib como principio activo (componente (a)) puede proporcionarse en forma amorfa, preferentemente como citrato de tasocitinib amorfo, en forma cristalina o como una mezcla de ambas formas. Preferentemente, tasocitinib está presente en forma cristalina, en el que la modificación cristalina es como se describe en el documento WO 03/048162. En una realización particularmente preferida de la presente invención, tasocitinib se proporciona como citrato o hemicitrato. La más preferida es la forma cristalina del citrato o hemicitrato de tasocitinib.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la presente invención comprende del 1,0 al 60 % en peso, más preferentemente del 2,0 al 30 % en peso, todavía más preferentemente del 3,0 al 20 % en peso, en particular del 4,0 al 15 % en peso de tasocitinib, basado en el peso total de la forma de dosificación oral y basado en el peso de tasocitinib en forma de la base libre, es decir, como se muestra en la fórmula (I) anterior.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la presente invención comprende 1,0 a 100 mg, más preferentemente 2,0 a 50 mg, todavía más preferentemente 3,0 a 20 mg, en particular 4,0 a 12 mg de tasocitinib, basados en el peso total de la forma de dosificación oral y basados en el peso de tasocitinib en forma de la base libre, es decir, como se muestra en la fórmula (I) anterior.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención puede comprender solo tasocitinib como agente farmacéutico activo.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica de la invención puede comprender tasocitinib en combinación con otro(s) agente(s) farmacéutico(s) activo(s).

Se prefiere que la composición farmacéutica de la invención comprenda solo tasocitinib como agente farmacéutico activo.

El comprimido de liberación modificada de la presente invención contiene además un material no erosionable seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato (b). Generalmente, el material no erosionable es adecuado como agente de control de la liberación.

En una primera realización, el material no erosionable puede describirse como que proporciona un andamiaje (matriz) para incorporar el principio activo y para formar una barrera física, que impide que el principio activo se libere inmediatamente de la forma de dosificación. Así, el material no erosionable tiene el efecto de que el principio activo puede liberarse del andamiaje de manera continua. La liberación del fármaco de la matriz puede ser adicionalmente por disolución controlada, además de mecanismos controlados de difusión. En esta primera realización, el material no erosionable sirve de material formador de matriz.

En una segunda realización, el material no erosionable puede describirse como un material formador de cubierta. Preferentemente, en esa realización la forma de dosificación oral es un comprimido. La cubierta que modifica la liberación engloba preferentemente el fármaco que contiene núcleo de comprimido.

En una tercera realización, el material no erosionable puede describirse como un recubrimiento que modifica la liberación en un sistema de múltiples pellets unitarias (MUPS).

Generalmente (es decir, para las tres realizaciones anteriormente descritas), la forma de dosificación oral de la presente invención comprende además un material no erosionable seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato (b). Materiales no erosionables son materiales que pueden proporcionar propiedades de liberación modificada, preferentemente debido a su

solubilidad limitada, más preferentemente debido a su solubilidad limitada en condiciones acuosas a pH 5,0. Preferentemente, el polímero no erosionable tiene una solubilidad en agua inferior a 33 mg/l a una temperatura de 25 ºC a un pH de 5,0, más preferentemente inferior a 22 mg/l, todavía más preferentemente inferior a 11 mg/l, especialmente de 0,01 a 5 mg/l. La solubilidad en agua se determina según el procedimiento de elución en columna de la Directiva de sustancias peligrosas (67/548/CEE), Anexo V, Capítulo A6. El valor de pH se determina según Ph. Eur. 6.0, 2.2.3. El valor de pH del medio acuoso normalmente se logra mediante la adición de HCl (o NaOH), si fuera necesario.

La solubilidad del material no erosionable puede ser independiente del pH o dependiente del pH. Se prefieren ambas realizaciones. Si el material no erosionable es dependiente del pH, se prefiere que el material no erosionable tenga una solubilidad en agua a 25 ºC a un pH de 7,0 superior a 33 g/l, más preferentemente de 50 g/l a 10.000 g/l, todavía más preferentemente de 100 g/l a 5.000 g/l, en particular de 200 g/l a 2.000 g/l.

El material no erosionable es un polímero no erosionable seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato. El polímero no erosionable normalmente tiene un peso molecular promedio en peso que oscila de 30.000 a 3.000.000 g/mol, preferentemente de más de 50.000 a 2.500.000 g/mol, más preferentemente de más de 125.000 a 2.000.000 g/mol, todavía más preferentemente de 250.000 a 2.200.000 g/mol, particularmente preferido de 400.000 a 1.500.000 g/mol. Además, una disolución al 2 % en peso/peso del polímero no erosionable en agua a pH 7,0 tiene preferentemente una viscosidad superior a 2 mPa·s, más preferentemente superior a 5 mPa·s, particularmente superior a 8 mPa·s y hasta 850 mPa·s, cuando se mide a 25 ºC. La viscosidad se determina según Ph. Eur., 6ª edición, Capítulo 2.2.10. En la definición anterior, el término “disolución” puede también referirse a una disolución parcial (en caso de que el polímero no se disuelva completamente en la disolución). El peso molecular promedio en peso se determina preferentemente por electroforesis en gel.

Se prefiere adicionalmente que el polímero no erosionable tenga una temperatura de fusión inferior a 220 ºC, más preferentemente de entre 25 ºC y 200 ºC. En una realización particularmente preferida, la temperatura de fusión está entre 35 ºC y 190 ºC. La determinación de la temperatura de fusión se lleva a cabo según Ph. Eur., 6ª edición, Capítulo 2.2.15.

Los polímeros no erosionables son

1. Etilcelulosa, preferentemente etilcelulosa que tiene un peso molecular promedio de 150.000 a 300.000 g/mol y/o un grado de sustitución promedio que oscila de 1,8 a 3,0, preferentemente de 2,2 a 2,6. Esta realización se usa preferentemente para MUPS o comprimidos de núcleo/cubierta;

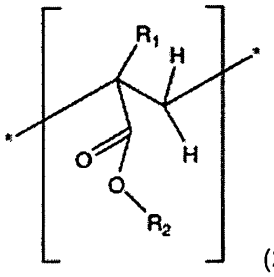
2. Éster de celulosa, preferentemente acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Esta realización se usa preferentemente para comprimidos de núcleo/cubierta;

3. Copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, preferentemente acrilato de etilo-metacrilato de metilo y ácido metacrílico-metacrilato de metilo. Particularmente se prefiere acrilato de etilo-metacrilato de metilo-etilmetacrilato de trimetilamonio-cloruro, por ejemplo Eudragit® RL PO (Röhm) y Eudragit® RS PO (Röhm).

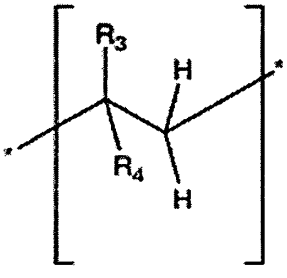
4. Polivinil acetato o copolímeros de polivinil acetato, preferentemente ftalato de polivinil acetato; y mezclas de los mismos.

El polimetacrilato usado en la invención muestra preferentemente los parámetros anteriormente indicados (por ejemplo, peso molecular promedio en peso, solubilidad, etc.).

En una realización preferida, el polímero metacrílico no erosionable (b) es un polímero que consiste en las estructuras según las fórmulas generales (2) y (3).



(2)



(3),

en las que en las fórmulas (2) y (3)

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o un grupo etilo, particularmente preferido un grupo metilo;

R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4, particularmente preferido un grupo metilo, grupo etilo o butilo;

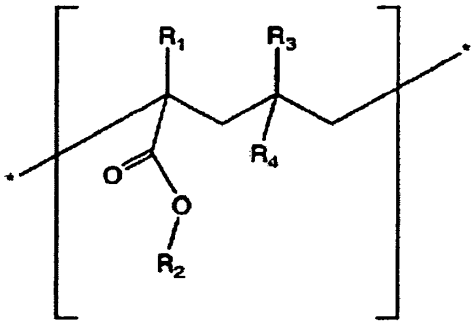
R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R4 es un grupo orgánico, preferentemente un ácido carboxílico o un derivado del mismo, particularmente preferido un grupo según la fórmula -COOH, -COOR5,

R5 es un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido, preferentemente un grupo metilo, etilo, propilo o butilo, o $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_3^+$halógeno$^-$ (en particular Cl^-) como grupo alquilo sustituido.

El polímero metacrílico (b) según las fórmulas (2) y (3) normalmente comprende estructuras con una relación molar de 1 : 40 a 40 : 1. La relación preferida de las estructuras de fórmula (2) con respecto a las estructuras de fórmula (3) es de 2 : 1 a 1 : 1, particularmente 1 : 1. Si R_4 es $-COO\ -CH_2-CH_2-N(CH_3)_3^+Cl^-$, la relación de estructuras según la fórmula (2) con respecto a las estructuras de fórmula (3) es preferentemente 20 : 1 a 40 : 1.

En caso de una copolimerización alternante con una relación de 1 : 1, esto produce un polímero preferido según la fórmula (2+3)

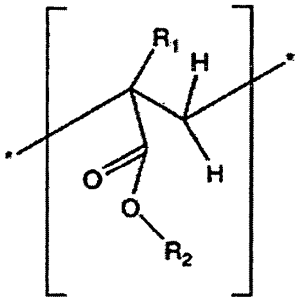


(2+3)

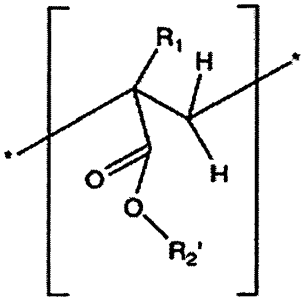
Los polimetacrilatos según las fórmulas (2) y (3) como se han mencionado anteriormente son particularmente preferidos, en los que R_1 y R_3 son metilo, R_2 es metilo y/o etilo y R_4 es hidrógeno o $-COO-CH_2-CH_2-N(CH_3)_3^+Cl^-$. Una relación particularmente preferida de las estructuras según la fórmula (2) con respecto a las estructuras según la fórmula (3) es 1 : 1 ó 1 : 20. Un polímero correspondiente tiene preferentemente un peso molecular promedio en peso de 20.000 a 250.000 g/mol, más preferido de 30.000 a 180.000 g/mol.

En una realización particularmente preferida en la fórmula (2) (o en la fórmula (2+3) también), como se indica anteriormente, R_2 es tanto un grupo metilo como un grupo butilo, por lo que la relación grupo metilo con respecto a butilo es preferentemente 1 : 1.

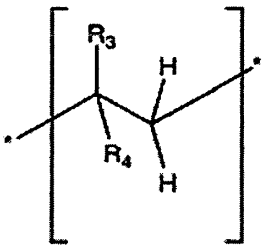
Además, el polímero metacrílico puede ser preferentemente un polímero ternario que comprende las estructuras según las fórmulas generales (2a), (2b) y (3)



(2a)



(2b)



(3),

en las que R_1 y R_3 son hidrógeno o alquilo, particularmente metilo, R_2 es metilo, R_2' es etilo y R_4 es $-COO-CH_2-CH_2-N(CH_3)_3^+Cl^-$.

El material no erosionable (b) seleccionado de etilcelulosa, ésteres de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato está contenido en el comprimido en una cantidad del 5 al 80 % en peso, preferentemente del 10 al 50 % en peso, lo más preferentemente del 15 al 40 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación oral. Si se usa demasiado poco material no erosionable, las

formulaciones pueden romperse durante el paso del tubo gastrointestinal y esto puede conducir, a su vez, a una liberación prematura de una gran porción del contenido del fármaco. Si se usa demasiado formador de matriz, hay un riesgo de que algo del fármaco se encapsule y no se libere del comprimido.

La forma de dosificación oral de la invención comprende opcionalmente adicionalmente un material formador de poros (c). El término “agente de canalización” se usa en la materia frecuentemente sinónimamente a material formador de poros de la presente invención. Como el material formador de poros es generalmente soluble en el tubo gastrointestinal y se extrae la forma de dosificación oral, el material formador de poros puede describirse como que tiene el efecto de formar poros, tales como pequeño orificios dentro del comprimido, a través de los cuales el principio activo puede liberarse de la matriz del comprimido de una manera controlada. Así, la liberación del principio activo generalmente depende de disolver el material formador de poros y así formar una matriz porosa de capilares de forma que el fármaco pueda extraerse de la matriz.

La sustancia formadora de poros normalmente tiene una solubilidad en agua superior a 50 mg/l, preferentemente superior a 100 mg/l, a una temperatura de 25 ºC y pH 5,0, más preferido superior a 250 mg/l y particularmente preferido superior a 25 g/l. La solubilidad en agua de la sustancia formadora de poros puede oscilar hasta 2,5 kg/l. La solubilidad en agua se determina según el procedimiento de elución en columna de la Directiva de sustancias peligrosas (67/548/CEE), Anexo V, Capítulo A6.

Las sustancias formadoras de poros pueden seleccionarse de sustancias inorgánicas, preferentemente de sales inorgánicas tales como NaCl, KCl, Na_2SO_4. Además, las sustancias formadoras de poros pueden seleccionarse de sustancias orgánicas, en particular de sustancias orgánicas que son sólidas a 30 ºC y que tienen la solubilidad en agua anteriormente mencionada. Ejemplos adecuados son PEG, particularmente PEG, que tiene un peso molecular promedio en peso de 2.000 a 10.000 g/mol.

Además, también son adecuados polivinilpirrolidona, preferentemente que tiene un peso molecular promedio en peso de 5.000 a 29.000 g/mol, PEG con un peso molecular promedio en peso de 380 - 4800, poli(óxido de etileno) con un peso molecular promedio en peso inferior a 100.000 y una viscosidad inferior a 20 mPa·s, alcoholes de azúcar como manitol, sorbitol, xilitol, isomalta y mono o disacáridos, como lactosa, como sustancias formadoras de poros.

El material formador de poros está normalmente contenido en el comprimido en una cantidad del 1 al 50 % en peso, preferentemente del 2 al 40 % en peso, lo más preferentemente del 5 al 30 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

El comprimido de la presente invención puede comprender además al menos un excipiente (d) seleccionado de solubilizantes (d1), cargas (d2), disgregantes (d3), lubricantes (d4), tensioactivos (d5), deslizantes (d6), agentes antiadherentes (d7), plastificantes (d8) y mezclas de los mismos.

La composición de la invención objeto preferentemente comprende uno o más solubilizantes, preferentemente solubilizantes hidrófilos. Generalmente, el término “solubilizante” significa cualquier excipiente orgánico que pueda mejorar la solubilidad y/o disolución del componente farmacéutico activo. Generalmente, el término “solubilizante hidrófilo” significa cualquier excipiente orgánico que posea grupos hidrófilos y pueda mejorar la solubilidad y/o disolución del componente farmacéutico activo. Preferentemente, el solubilizante hidrófilo puede reducir el tiempo de disolución de una composición farmacéutica el 5 %, más preferentemente el 20 %, según el procedimiento de liberación USP 31-NF26, usando el aparato 2 (paletas), en comparación con la misma composición farmacéutica que comprende hidrogenofosfato de calcio en lugar del solubilizante hidrófilo.

Los solubilizantes están seleccionados, por ejemplo, del grupo de excipientes inorgánicos u orgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen preferentemente polímeros, oligómeros de bajo peso molecular y productos naturales.

Preferentemente, el solubilizante hidrófilo es un compuesto soluble en agua que tiene una solubilidad en agua superior a 10 mg/l, más preferentemente superior a 20 mg/l, todavía más preferentemente superior a 50 mg/l, a una temperatura de 25 ºC. La solubilidad del solubilizante hidrófilo podría ser, por ejemplo, hasta 1.000 mg/l o hasta 300 mg/ml a una temperatura de 25 ºC. La solubilidad en agua se determina según el procedimiento de elución en columna de la Directiva de sustancias peligrosas (67/548/CEE), Anexo V, Capítulo A6.

En una realización preferida, el solubilizante es un polímero hidrófilo que tiene preferentemente la solubilidad en agua anteriormente mencionada. Generalmente, el término “polímero hidrófilo” engloba polímeros que comprenden grupos polares. Ejemplos de grupos polares son hidroxi, amino, amido, carboxi, carbonilo, éter, éster y sulfonato. Los grupos amido son particularmente preferidos.

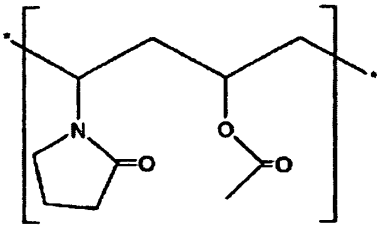
El polímero hidrófilo normalmente tiene un peso molecular promedio en peso que oscila de 1.000 a 250.000 g/mol, preferentemente de 2.000 a 100.000 g/mol, particularmente de 4.000 a 75.000 g/mol. Además, una disolución al 2 % en peso/peso del polímero hidrófilo en agua pura tiene preferentemente una viscosidad de 1 a 20 mPa·s, más

preferentemente de 2 a 8 mPa·s a 25 ºC. La viscosidad se determina según la Farmacopea Europea (denominada en lo sucesivo Ph. Eur.), 6ª edición, Capítulo 2.2.10.

Además, el polímero hidrófilo usado como solubilizante hidrófilo tiene preferentemente una temperatura de transición vítrea (T_g) o un punto de fusión de 25 ºC a 200 ºC, más preferentemente de 90 ºC a 170 ºC. La temperatura de transición vítrea, T_g, es la temperatura a la que el polímero hidrófilo se vuelve frágil al enfriarse y blando al calentarse. Esto significa, por encima de T_g, los polímeros hidrófilos se reblandecen y son capaces de deformación plástica sin fractura. La temperatura de transición vítrea o el punto de fusión se determinan con un Mettler-Toledo® DSC 1, en el que se aplica una tasa de calentamiento de 10 ºC por minuto y una tasa de enfriamiento de 15 ºC por minuto. El procedimiento de determinación se basa esencialmente en Ph. Eur. 6.1, sección 2.2.34. Para la determinación de T_g, el polímero se calienta dos veces (es decir, se calienta, se enfría, se calienta).

Más preferentemente, como solubilizantes hidrófilos se usan derivados de celulosa (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), que tiene preferentemente un peso molecular promedio en peso de 20.000 a 90.000 g/mol, y/o preferentemente una relación de grupos metilo del 10 al 35 %, y preferentemente una relación de grupos hidroxipropilo del 1 al 35 %; hidroxipropilcelulosa (HPC), que tiene preferentemente un peso molecular promedio en peso de 40.000 a 100.000 g/mol), polivinilpirrolidona, que tiene preferentemente un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 60.000 g/mol, copolímeros de polivinilpirrolidonas, preferentemente copolímeros que comprenden unidades de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo, Povidon® VA 64; BASF), que tienen preferentemente un peso molecular promedio en peso de 40.000 a 75.000 g/mol, éteres de polioxietilenalquilo, copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, que tienen preferentemente un contenido de polietileno del 70 al 90 % en peso y/o que tienen preferentemente un peso molecular promedio en peso de 1.000 a 50.000 g/mol, en particular de 3.000 a 25.000 g/mol, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, que tiene preferentemente un peso molecular promedio en peso que oscila de 1.000 a 50.000 g/mol. El peso molecular promedio en peso se determina preferentemente por electroforesis en gel.

En particular, como solubilizantes hidrófilos pueden usarse polivinilpirrolidona y copolímeros de polivinilpirrolidona, en particular copolímeros que comprenden unidades de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, que tienen la estructura



Es particularmente preferido que los tipos anteriormente mencionados de polímeros hidrófilos cumplan los requisitos funcionales (peso molecular, viscosidad, T_g, punto de fusión, propiedades no semi-permeables), como se ilustra anteriormente.

En la composición farmacéutica de la presente invención, al menos uno de los solubilizantes hidrófilos anteriormente mencionados está presente. Alternativamente puede emplearse una combinación de dos o más solubilizantes hidrófilos.

Normalmente, los solubilizantes pueden usarse en una cantidad del 0,1 al 20 % en peso, preferentemente del 1 al 15 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

Generalmente se usan cargas para rellenar el volumen para una dosis administrable oral apropiada cuando están presentes bajas concentraciones de los componentes farmacéuticos activos (aproximadamente el 30 % en peso o menos). Cargas preferidas de la invención son fosfato de calcio, sacarosa, carbonato cálcico, silicato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, glucopiranosilmanitol, sulfato de calcio, dextrato, dextrina, dextrosa, aceite vegetal hidrogenado y/o derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina. Una composición farmacéutica según la invención puede comprender una sal inorgánica como carga. Preferentemente, esta sal inorgánica es fosfato de dicalcio, preferentemente en forma del dihidrato (dicafos).

El fosfato de dicalcio dihidratado es insoluble en agua, no higroscópico, pero todavía hidrófilo. Sorprendentemente, este comportamiento contribuye a una alta estabilidad durante el almacenamiento de la composición.

Normalmente pueden usarse cargas en una cantidad del 0 al 60 % en peso, preferentemente del 5 al 40 % en peso, basado en el peso total de la composición.

La composición oral de la presente invención puede comprender además uno o más de un disgregante. En una realización preferida de la invención, el comprimido no contiene un disgregante.

Generalmente, los disgregantes son compuestos que pueden promover la ruptura de una composición sólida en trozos

más pequeños cuando la composición se pone en contacto con un líquido, preferentemente agua.

Disgregantes preferidos son carboximetilalmidón de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilglicolato de sodio (por ejemplo Explotab), polisacárido de hinchamiento, por ejemplo, polisacárido de soja, carragenina, agar, pectina, almidón y derivados de los mismos, proteína, por ejemplo formaldehído - caseína, bicarbonato sódico o mezclas de los mismos. La crospovidona es particularmente preferida como disgregante. Además, se prefiere particularmente una combinación de crospovidona y agar.

Normalmente pueden usarse disgregantes en una cantidad del 0 al 20 % en peso, preferentemente del 1 al 10 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación oral está libre de cualquier disgregante.

La forma de dosificación oral de la presente invención podría comprender además uno o más de un tensioactivo (d4). Preferentemente se usa laurilsulfato de sodio como tensioactivo.

Normalmente pueden usarse tensioactivos en una cantidad del 0,05 al 2 % en peso, preferentemente del 0,1 al 1,5 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

Adicionalmente, la forma de dosificación oral de la presente invención puede comprender un lubricante (d5), un deslizante (d6) y/o un agente antiadherente (d7).

En una realización preferida de la presente invención puede usarse un lubricante. Los lubricantes se emplean generalmente para reducir la fricción dinámica. El lubricante es preferentemente un estearato, polvo de talco o ácido graso, más preferentemente ácido hexanodioico o un estearato de metal alcalinotérreo, tal como estearato de magnesio. El lubricante está adecuadamente presente en una cantidad del 0,1 al 3 % en peso, preferentemente aproximadamente del 0,5 al 1,5 % en peso del peso total de la composición. Preferentemente, el lubricante se aplica en una etapa de lubricación final durante la preparación del polvo. El lubricante aumenta generalmente la fluidez del polvo.

El deslizante puede ser, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil®). Preferentemente, el agente deslizante está presente en una cantidad del 0 al 8 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 3 % en peso del peso total de la composición. Preferentemente, el dióxido de silicio tiene un área superficial específica de 50 a 400 m^2/g, medida por adsorción de gas según Ph. Eur., 6ª edición, Capítulo 2.9.26. Procedimiento de múltiples puntos, determinación volumétrica.

El agente antiadherente es, por ejemplo, talco y puede estar presentes en cantidades del 0,05 al 5 % en peso, más preferentemente en una cantidad del 0,5 al 3 % en peso del peso total de la composición.

Además, en una realización preferida la composición farmacéutica de la presente invención comprende además uno o más plastificantes (d8). Los “plastificantes” son normalmente compuestos que pueden reducir la temperatura de transición vítrea (T_g) del material no erosionable, preferentemente el polímero no erosionable, preferentemente de reducir T_g de 1 a 50 ºC, especialmente de 5 a 30 ºC. Los plastificantes (d8) son normalmente compuestos de bajo peso molecular (que tienen un peso molecular de 50 a 500 g/mol) y comprenden al menos un grupo hidrófilo.

Ejemplos de plastificantes adecuados son sebacetato de dibutilo (DBS), Myvacet® (monoglicéridos acetilados), triacetina (GTA), ésteres de ácido cítrico, como citrato de acetiltrietilo (ATEC) o citrato de trietilo (TEC), propilenglicol, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, o mezclas de los mismos.

El uso combinado del polímero no erosionable seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato (b) y la sustancia formadora de poros (c) y opcionalmente el plastificante (d8) puede modificar preferentemente la tasa de liberación de fármaco. El uso de plastificantes es particularmente preferido en la tercera realización referente a un sistema de múltiples pellets unitarias (MUPS).

Con referencia a los excipientes farmacéuticamente aceptables anteriormente mencionados, la solicitud generalmente se refiere a “Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete”, editado por H. P. Fiedler, 5ª edición, Editio Cantor Verlag, Aulendorf y ediciones anteriores, y “Handbook of Pharmaceutical Excipients”, tercera edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, EE.UU., y Pharmaceutical Press, Londres.

En el comprimido según la presente invención, el material no erosionable seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato (b), el material formador de poros (c) y/o el al menos un excipiente (d) tienen preferentemente una superficie de 0,2 a 10 m^2/g, preferentemente de 0,3 a 8 m^2/g, lo más preferentemente de 0,4 a 5 m^2/g, como se mide por adsorción de gas según Ph. Eur., 6ª edición, Capítulo 2.9.26, Procedimiento de múltiples puntos, determinación volumétrica.

En el comprimido de la invención, el al menos un material no erosionable seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato (b), el material formador de poros (c) y/o el (los) excipiente(s) generalmente muestran un comportamiento plástico, tal como un comportamiento dúctil. Este comportamiento puede describirse por la presión de fluencia del material. Los materiales de los componentes (a), (b) y/o (c) generalmente tienen una presión de fluencia inferior a 150 MPa, preferentemente inferior a 100 MPa, lo más preferentemente inferior a 75 MPa. Si la presión de fluencia es superior a 150 MPa, el material es demasiado frágil y se producen dificultadas en ser comprimido en un comprimido, que lleva el riesgo de que el comprimido se rompa o desmenuce. La presión de fluencia puede determinarse de una representación de Heckel. Según Heckel, hay una relación lineal entre la porosidad relativa (densidad inversa) de un polvo y la presión aplicada. La pendiente de la regresión lineal es la constante de Heckel, un parámetro dependiente del material inversamente proporcional a la presión de fluencia media (la mínima presión requerida para producir deformación del material que se somete a compresión). Así, la presión de fluencia se obtiene midiendo el valor recíproco de la pendiente de la representación de Heckel.

En este contexto se observa generalmente que, debido a la naturaleza de los excipientes farmacéuticos, no puede excluirse que un cierto compuesto cumpla los requisitos funcionales de más de una de las clases de excipientes anteriormente mencionadas. Sin embargo, con el fin de permitir una distinción inequívoca y terminología en la presente solicitud, el mismo compuesto farmacéutico puede solo incorporarse como una de las clases de excipientes funcionales presentadas anteriormente. Por ejemplo, si se usa celulosa microcristalina como carga, no puede clasificarse adicionalmente como un disgregante (aunque la celulosa microcristalina tenga algunas propiedades de disgregante).

Como se ha explicado anteriormente, la presente invención se refiere a tres realizaciones preferidas de la forma de dosificación oral sólida. Por tanto, la presente invención se refiere además a tres realizaciones preferidas de un procedimiento para producir dichas formas de dosificación oral.

En la primera realización preferida, la presente invención se refiere a una forma de dosificación de matriz, preferentemente un comprimido matricial. El comprimido matricial se produce preferentemente mediante un procedimiento que comprende las etapas de

(1-I) proporcionar (y opcionalmente combinar) los componentes (a), (b), opcionalmente c), y opcionalmente (d),

(1-II) opcionalmente aglomerar los componentes de la etapa (I) para dar gránulos,

(1-III) comprimir la mezcla resultante de la etapa (I) o (II) en comprimidos; y

(1-IV) opcionalmente recubrir los comprimidos, preferentemente con una película adecuada (e) en la que el material no erosionable (b) está seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato.

En esta primera realización preferida de la invención, la forma de dosificación comprende preferentemente tasocitinib, un material no erosionable, un material formador de poros, una carga, un deslizante y un lubricante. En otra realización preferida, la composición comprende del 5 al 20 % en peso de tasocitinib, del 25 al 60 % en peso de material no erosionable, del 10 al 40 % en peso de un material formador de poros, del 10 al 40 % en peso de una carga, del 1 al 10 % en peso de un deslizante y del 1 al 10 % en peso de un lubricante, basado en el peso total de la forma de dosificación.

En una segunda realización preferida de la invención, la forma de dosificación oral está en forma de un comprimido, que comprende un núcleo y una cubierta, en la que el núcleo comprende los componentes (a) y opcionalmente (c) y/o (d), y en la que la cubierta comprende los componentes (b) y opcionalmente (c) y/o (d).

El comprimido de la invención se produce preferentemente mediante un procedimiento que comprende las etapas de

(2-I) mezclar los componentes (a) y opcionalmente (c) y/o (d),

(2-II) opcionalmente aglomerar los componentes de la etapa (I) para dar gránulos,

(2-III) comprimir la mezcla en comprimidos, y

(2-IV) recubrir los comprimidos con un recubrimiento que comprende los componentes (b) y opcionalmente (c) y/o (d) en el que el material no erosionable (b) está seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato.

(2-V) Opcionalmente, los comprimidos resultantes pueden recubrirse con película con una película adecuada (e).

Los procedimientos preferidos de la primera y segunda realización se describen a continuación en más detalle.

En la etapa (1-I) o (2-I), los componentes (a), (b), (c) y/o (d) pueden proporcionarse en forma micronizada. La

micronización puede llevarse a cabo moliendo, tal como en un molino de chorro de aire. Preferentemente, el tamaño de partícula medio (D50) de tasocitinib (a) es de 20 a 120 µm y de los componentes (b), (c) y/o (d) es de 30 a 150 µm.

Opcionalmente, los componentes del comprimido de la invención se combinan con el fin de proporcionar una formulación que tenga una distribución homogénea de tasocitinib (a) dentro de la formulación. La combinación puede llevarse a cabo con dispositivos de mezcla convencionales, por ejemplo, en una mezcladora de caída libre como Turbula® T10B (Bachofen AG, Suiza). La combinación puede llevarse a cabo, por ejemplo, durante 1 minuto a 30 minutos, preferentemente durante 2 minutos a menos de 10 minutos.

Generalmente, la etapa (1-II) o (2-II) de "aglomeración" los componentes (a) a (d) (componentes (c) y (d) opcionales) se refiere a un procedimiento en el que las partículas se unen entre sí, dando así partículas mayores. Las uniones pueden producirse por fuerzas físicas, preferentemente fuerzas de van der Waals. La unión de partículas no se produce preferentemente mediante reacciones químicas.

La aglomeración (II) puede llevarse a cabo en diferentes dispositivos. Por ejemplo, la aglomeración puede llevarse a cabo por un dispositivo de granulación, preferentemente por un dispositivo de granulación en seco. Más preferentemente, la aglomeración puede llevarse a cabo por combinación intensa. Por ejemplo, la aglomeración puede llevarse a cabo combinando en una mezcladora de caída libre o una mezcladora de recipiente. Un ejemplo de una mezcladora de caída libre adecuada es Turbula® T10B (Bachofen AG, Suiza). Generalmente, la combinación se lleva a cabo durante un tiempo, siendo suficientemente largo para que se produzca la aglomeración. Normalmente, la combinación se lleva a cabo durante 10 minutos a 2 horas, preferentemente durante 15 minutos a 60 minutos, más preferentemente de 20 minutos a 45 minutos.

En una posible realización, la etapa de aglomeración puede llevarse a cabo como una etapa de compactación en seco. En una realización preferida, la etapa de compactación en seco se lleva a cabo por compactación con rodillos. Alternativamente, por ejemplo, puede usarse precompresión. Si se aplica compactación con rodillos, la fuerza de compactación normalmente oscila de 1 a 30 kN/cm, preferentemente de 2 a 20 kN/cm, más preferentemente de 2 a 10 kN/cm. La anchura de hueco del compactador de rodillos normalmente es de 0,8 a 5 mm, preferentemente 1 a 4 mm, más preferentemente 1,5 a 3,2 mm, especialmente 1,8 a 3,0 mm. Después de la etapa de compactación, el comprimido recibido se granula preferentemente. Preferentemente, la etapa de granulación se lleva a cabo por un equipo de tamizado elevado, por ejemplo, Comil· U5 (Quadro Engineering, EE.UU.). Alternativamente, la compactación y granulación pueden llevarse a cabo dentro de un dispositivo.

En una realización preferida, la etapa de aglomeración se lleva como procesamiento del fundido, en particular granulación del fundido. Para esto, la mezcla de componentes (a), (b), opcionalmente (c) y opcionalmente (d) se funden. En una realización preferida, las condiciones de fusión pueden elegirse preferentemente de forma que aseguren que tasocitinib se obtiene de una forma no cristalina.

Las condiciones de fusión específicas pueden depender de los compuestos (a), (b), opcionalmente (c) y opcionalmente (d). Normalmente se usan temperaturas de 40 ºC a 200 ºC, preferentemente de 60 ºC a 180 ºC. Preferentemente, tasocitinib (a), el material no erosionable seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato (b) y los componentes opcionales (c) y (d) en sus relaciones respectivas pueden elegirse para lograr una mezcla eutéctica. De esta forma puede disminuirse la necesidad de altas temperaturas para la fusión.

En otra realización, la etapa de enfriamiento puede realizarse con condiciones de enfriamiento elegidas de forma que el tasocitinib no cristalino siga en una forma no cristalina. El tasocitinib no cristalino puede detectarse por XRD o DSC.

Además, la mezcla anteriormente fundida puede granularse, tanto en estado fundido como después de haberse enfriado.

El procesamiento del fundido puede llevarse a cabo, por ejemplo, por un procedimiento de extrusión. Por tanto, la etapa de fusión y la etapa de granulación pueden considerarse preferentemente como procedimientos de extrusión del fundido. Generalmente, el procedimiento de extrusión debe poder proporcionar partículas esencialmente esféricas. Extrusoras adecuadas son, por ejemplo, extrusoras alimentadas por husillo (axial o de placa final, domo y radial) o extrusoras de gravedad (rodillo cilíndrico, rodillo de engranaje o radial). Se prefieren extrusoras alimentadas por husillo.

Por tanto, la granulación puede llevarse a cabo, por ejemplo, por una mezcladora de alto cizallamiento - preferentemente calentable - (por ejemplo Diosna® P1/6). En este caso, la etapa de proporcionar, la etapa de fusión y la etapa de granulación pueden considerarse como un procedimiento con diferentes secuencias de parámetros especiales. La primera secuencia puede ser la etapa de proporcionar sin calentar, la segunda secuencia puede ser una mezcla de la etapa de proporcionar y la etapa de fusión con calentamiento, la secuencia tres puede incluir partes de la etapa de fusión y la etapa de granulación. Parámetros preferidos de las secuencias pueden ser dependientes de los componentes elegidos (a), (b) y opcionalmente (c) y (d).

En una realización preferida, la granulación puede llevarse a cabo con una extrusora de husillo del fundido (por ejemplo ThermoFisher® Eurolab 16) en la que la etapa de proporcionar y la etapa de granulación pueden unificarse en un procedimiento continuo. Generalmente puede aplicarse un gradiente de temperatura, preferentemente entre 70 ºC y 200 ºC.

En otra posible realización, la etapa de aglomeración se conduce como granulación en húmedo. En esta realización, la mezcla de componentes (a), (b), opcionalmente (c) y opcionalmente (d) se humedece con un líquido de granulación o se suspende en un líquido de granulación. El líquido de granulación comprende preferentemente además un aglutinante. Preferentemente, el líquido de granulación, que contiene un aglutinante, es una disolución o una suspensión, preferentemente una disolución. Líquidos adecuados para preparar el líquido de granulación son, por ejemplo, agua, alcoholes y mezclas de los mismos. Se prefiere una mezcla de agua y etanol.

La etapa de proporcionar y de aglomeración pueden llevarse a cabo en aparatos de granulación conocidos, por ejemplo, en un Diosna® P1/6 o en un Glatt® GPCG 3.

En una realización preferida, las condiciones de aglomeración en la etapa (1-II) o (2-II) se eligen de forma que la composición farmacéutica aglomerada resultante comprenda un tamaño de partícula medio en volumen (D50) de 5 a 500 µm, más preferentemente de 20 a 250 µm, adicionalmente más preferentemente de 50 a 200 µm.

La densidad aparente de la composición farmacéutica aglomerada preparada mediante el procedimiento de la presente invención generalmente oscila de 0,1 a 0,85 g/ml, preferentemente de 0,25 a 0,85 g/ml, más preferentemente de 0,3 a 0,75 g/ml.

En una realización preferida, la composición tiene una densidad aparente de 0,5 a 0,8 g/ml cuando se usa para la compresión directa y 0,1 a 0,5 cuando se usa para la compactación en seco.

El factor de Hausner de la composición aglomerada (o granulada) es inferior a 1,3, preferentemente inferior a 1,2 y lo más preferentemente inferior a 1,15. La composición farmacéutica aglomerada resultante de la etapa (iii) de la invención posee preferentemente relaciones de Hausner en el intervalo de 1,02 a 1,5, preferentemente de 1,05 a 1,4, más preferentemente entre 1,08 y 1,3. La relación de Hausner es la relación de densidad relativa con densidad aparente. La densidad aparente y la densidad relativa se determinan según USP 24, Prueba 616 “Densidad aparente y densidad relativa”.

La etapa de compresión (1-III) o (2-III) puede llevarse a cabo en una prensa giratoria, por ejemplo, en una Fette® 102i (Fette GmbH, Alemania) o una Riva® piccola (Riva, Argentina). Si se aplica una prensa giratoria, la fuerza de compactación principal normalmente oscila de 1 a 50 kN, preferentemente de 2 a 40 kN, más preferentemente de 3,5 a 30 kN. Los comprimidos resultantes normalmente tienen una dureza de 30 a 100 N, preferentemente de 50 a 85 N.

La cubierta de los comprimidos de la segunda realización preferida de la presente invención se aplica en la etapa de procedimiento (2-IV). Dicha etapa comprende el recubrimiento del núcleo de comprimido con un recubrimiento que comprende preferentemente los componentes (b) y opcionalmente (c) y/o (d). Preferentemente, el recubrimiento comprende los componentes (b), (c) y un plastificante.

El procedimiento de recubrimiento se lleva a cabo generalmente en un procedimiento continuo en una recubridora de bandeja o una secadora de lecho fluidizado. El procedimiento de recubrimiento se lleva a cabo preferentemente en una recubridora de bandeja, por ejemplo, en una Lödige LHC 25 (Lödige GmbH, Alemania). Si se aplica una recubridora de bandeja, la presión de pulverización normalmente oscila de 0,8 - 2 bar, preferentemente de 1 - 1,5 bar. La temperatura del producto varía según el polímero aplicado. Normalmente, la temperatura del producto se ajusta a 20 - 40 ºC, preferentemente de 32 - 38 ºC.

El recubrimiento normalmente tiene un espesor de 0,01 a 2 mm, preferentemente de 0,1 a 1,5 mm, más preferentemente de 0,2 a 1 mm.

Después de haber recibido los comprimidos, en ambos procedimientos preferidos el comprimido podría recubrirse con película (etapa 1-IV o 2-V).

En la presente invención son posibles los siguientes tres tipos de recubrimientos de película:

e1) recubrimiento de película sin efectuar la liberación del principio activo (preferido),

e2) recubrimientos de película resistentes a los jugos gástricos,

e3) recubrimientos de retardo.

Se prefieren recubrimientos de película sin efectuar la liberación del principio activo. Generalmente, dicho recubrimiento puede ser soluble en agua (que tiene preferentemente una solubilidad en agua a 25 ºC superior a 250 mg/ml). Con

recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, la solubilidad depende del pH de los alrededores. Los recubrimientos de retardo son normalmente no solubles (que tienen preferentemente una solubilidad en agua a 25 ºC inferior a 10 mg/ml).

Generalmente, los recubrimientos de película e1) se prepararon usando derivados de celulosa, poli(met)acrilato, polivinilpirrolidona, poli(acetato-ftalato de vinilo) y/o Shellac o cauchos naturales tales como carragenina.

Ejemplos preferidos de recubrimientos, que no efectúan la liberación del principio activo, incluyen metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP) y mezclas de las mismas. Estos polímeros tienen generalmente una mediana del peso molecular de 10.000 a 150.000 g/mol.

Un polímero preferido es HPMC, lo más preferentemente una HPMC que tiene una mediana del peso molecular de 10.000 a 150.000 g/mol y una mediana del nivel de sustitución de residuos -OCH_3- de 1,2 a 2.

Ejemplos de recubrimientos resistentes a los jugos gástricos e2) son acetato-ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP y poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP). Ejemplos de recubrimientos de retardo e3) son etilcelulosa (EC, comercialmente disponible, por ejemplo, como Surelease®) y poli(met)acrilato (comercialmente disponible, por ejemplo, como Eudragit® RL o RS y L/S).

El recubrimiento e) puede estar libre de principio activo. Sin embargo, también es posible que el recubrimiento contenga principio activo (tasocitinib). En tal caso, esa cantidad de principio activo serviría de dosis inicial. En tal caso, el recubrimiento e) comprende preferentemente del 1 al 45 % en peso, preferentemente del 5 al 35 % en peso, lo más preferentemente del 10 al 30 % en peso de tasocitinib, basado en la cantidad total de tasocitinib contenida en el comprimido. En esta realización, el recubrimiento es preferentemente un recubrimiento que no efectúa la liberación de tasocitinib.

En caso de que el recubrimiento de película no contenga tasocitinib (que se prefiere), normalmente tiene un espesor de 2 µm a 100 µm, preferentemente de 20 a 60 µm. En caso de que un recubrimiento contenga tasocitinib, el espesor del recubrimiento es normalmente 10 µm a 2 mm, más preferentemente de 50 a 500 µm.

Por consiguiente, en otra realización, la invención objeto se refiere a un comprimido en el que del 1 al 45 % en peso, preferentemente del 5 al 35 % en peso, lo más preferentemente del 10 al 30 % en peso de la cantidad total del tasocitinib contenido en el comprimido, están presentes como dosis iniciales que tienen liberación inmediata, y del 55 al 99 % en peso, preferentemente del 65 al 95 % en peso, lo más preferentemente del 70 al 90 % en peso del principio activo, están presentes en el comprimido como una formulación de liberación modificada.

La tercera realización preferida de la presente invención se refiere a un sistema de múltiples pellets unitarias (MUPS). Como el nombre implica, este tipo de forma de dosificación comprende más de una unidad discreta. Normalmente, tales sistemas comprenden 2 a 50, preferentemente 3 a 30 unidades discretas. Normalmente, tales unidades discretas son esferoides recubiertos. Preferentemente, tales esferoides recubiertos están envasados en cápsulas, preferentemente cápsulas de gelatina dura. Alternativamente, tales esferoides recubiertos están comprimidos en comprimidos.

Por tanto, otro sujeto de la presente invención es un procedimiento para fabricar una forma de dosificación de liberación modificada oral que comprende tasocitinib, que comprende las etapas de

(3-I) proporcionar un núcleo de pellet,

(3-II) pulverizar una disolución o suspensión que comprende el componente (a) y opcionalmente (d) sobre el núcleo de pella,

(3-III) pulverizar una disolución o suspensión que comprende el componente (b) y opcionalmente (c) y/o (d) sobre el pellet, preferentemente sobre el pellet resultante de la etapa (3-II),

(3-IV) opcionalmente combinar los pellets con componentes (b) y (c) y/o (d); y

(3-V) adicionalmente procesar la mezcla resultante en una forma de dosificación oral final en la que el material no erosionable (b) está seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato.

En esta realización de estratificación del pellet, la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de una forma de dosificación de liberación modificada que comprende tasocitinib, empleando un procedimiento de estratificación de pellets.

En la etapa (3-I) se proporciona un núcleo de pellet. Preferentemente, el núcleo del pellet es un llamado núcleo de pellet neutro, que significa que no comprende un principio activo. Tales núcleos de pellets se conocen en la técnica como perlas.

El núcleo de pellet puede prepararse de materiales adecuados, por ejemplo, celulosa, sacarosa, almidón o manitol o combinaciones de los mismos.

Núcleos de pellets adecuados están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Cellets® y preferentemente comprenden una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina.

Además, en una realización preferida, los núcleos de pellets comercialmente disponibles se usan como Suglets®. Aquellos núcleos de pellets preferidos comprenden una mezcla de almidón de maíz y sacarosa. La mezcla normalmente comprende del 1 al 20 % en peso de almidón de maíz y del 80 al 99 % en peso de sacarosa, en particular, aproximadamente el 8 % en peso de almidón de maíz y el 92 % de sacarosa.

En la etapa (3-II), el tasocitinib se disuelve o se suspende en un disolvente. El disolvente puede ser agua, un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente es agua o un alcohol. Lo más preferentemente, el disolvente es metanol.

La disolución o dispersión de tasocitinib puede comprender adicionalmente excipientes (d). Comprende preferentemente un solubilizante (d1) y/o un plastificante (d8). Generalmente, se observa que todos los comentarios hechos anteriormente con respecto a los excipientes (d) usados en la presente invención también se aplican a los procedimientos de la presente invención. Además, la disolución o dispersión puede comprender agentes antiadherentes y lubricantes.

La emulsión o suspensión resultante se pulveriza sobre el núcleo del pellet, preferentemente por una secadora de lecho fluidizado, por ejemplo, Glatt GPCG 3 (Glatt GmbH, Alemania).

Posteriormente se repite la etapa de pulverización. En la etapa (3-III), una disolución o suspensión que comprende el componente (b) y opcionalmente (c) y/o (d) se pulveriza sobre el pellet resultante de la etapa (3-II). En la etapa de pulverización (3-III) preferentemente se usan solubilizante (d1) y/o plastificante (d8) como excipientes.

Alternativamente, las etapas de pulverización (3-II) y (3-III) pueden combinarse. En tal caso, la disolución o dispersión de tasocitinib comprende además los componentes (b) y opcionalmente (c) y/o los excipientes (d).

En una realización preferida, las condiciones de pulverización se eligen de forma que los esferoides recubiertos resultantes tengan un tamaño de partícula medio (D50) de 10 a 1000 µm, más preferentemente de 50 a 800 µm, adicionalmente más preferentemente de 100 a 750 µm, lo más preferentemente de 250 a 650 µm.

Los esferoides recubiertos de la presente invención (es decir, la composición farmacéutica primaria) pueden usarse para preparar formas de dosificación oral sólidas adecuadas con propiedades de liberación modificada. Esto significa, la composición farmacéutica primaria puede procesarse adicionalmente para dar una “composición farmacéutica final”, es decir, para dar una forma de dosificación oral final.

Por tanto, la presente invención engloba un procedimiento para producir formas de dosificación oral que comprenden una composición farmacéutica como se recibe por el procedimiento de recubrimiento de pellet anteriormente descrito que comprende las etapas de

(3-V-i) opcionalmente mezclar los gránulos como se reciben por el procedimiento de estratificación de pellets anteriormente descrito con otros excipientes,

(3-V-ii) adicionalmente procesar la mezcla resultante en una forma de dosificación oral final.

Preferentemente, la etapa (ii) comprende

(3-V-ii-α) envasar la mezcla resultante en cápsulas,

(3-V-ii-β) envasar la mezcla resultante en sobres, o

(3-V-ii-γ) comprimir la mezcla resultante en comprimidos. Los comprimidos pueden estar recubiertos de película (e), como se ha descrito anteriormente.

Generalmente, se observa que todos los comentarios hechos anteriormente con respecto a los comprimidos de la presente invención también se aplican al procedimiento de fabricación de un comprimido tal y al uso del comprimido de la presente invención.

Por consiguiente, otros objetivos de la presente invención son comprimidos obtenibles por cualquiera de los procedimientos que se han descrito anteriormente.

Todas las explicaciones anteriormente facilitadas para el procedimiento de la presente invención también se aplican al comprimido de la presente invención.

El perfil de liberación de un comprimido no recubierto o de un comprimido recubierto, en el que el recubrimiento está libre de fármaco, normalmente muestra una constante de liberación como se ha determinado por el procedimiento USP (paletas). Preferentemente, la pendiente de la liberación inicial del fármaco es inferior al 0,6 al 0,8 % por minuto.

En otro aspecto la presente invención está relacionada con un dispositivo de liberación controlada osmótica que comprende tofacitinib, preferentemente en forma de un comprimido.

El dispositivo de liberación controlada osmótica comprende:

(A) un núcleo que comprende tofacitinib y un agente osmótico, y

(B) un recubrimiento permeable al agua que comprende un polímero no erosionable seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato.

Se observa que todas las explicaciones hechas anteriormente para realizaciones preferidas (por ejemplo, sales de tofacitinib preferidas, polímeros no erosionables preferidos, excipientes preferidos, relaciones y cantidades preferidas) también se aplican al segundo aspecto descrito más adelante.

En una realización preferida de los dispositivos de liberación controlada osmótica, el recubrimiento no soluble permeable al agua, que comprende el material no erosionable que rodea el núcleo, controla la entrada de agua al núcleo de un entorno acuoso, de manera que se produce la liberación de fármaco por extrusión de alguno o todo el núcleo al entorno de uso.

El agente osmótico contenido en el núcleo de este dispositivo puede ser un polímero hidrófilo hinchable en agua o puede ser un osmógeno. El recubrimiento es preferentemente polimérico, permeable al agua y tiene al menos un puerto de administración. Ejemplos de tales dispositivos se desvelan más completamente en la patente de EE.UU. nº 6.706.283.

Preferentemente, el agente osmótico crea una fuerza propulsora para el transporte de agua del entorno de uso al núcleo del dispositivo. Agentes osmóticos a modo de ejemplo son polímeros hidrófilos hinchables en agua. La cantidad de polímeros hidrófilos hinchables en agua presentes en el núcleo puede oscilar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 80 % en peso, preferentemente del 10 al 50 % en peso, basado en el peso total del núcleo. Materiales a modo de ejemplo incluyen polímeros de vinilo y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, poli(óxido de etileno) (POE), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(2-hidroximetacrilato de etilo), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP) y PVP reticulada, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de PVA/PVP y copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo, acetato de vinilo y similares, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de POE, croscarmelosa sódica, carragenina, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbófilo, gelatina, goma xantana y glicolato sódico de almidón. Clases típicas de agentes osmóticos adecuados son ácidos orgánicos solubles en agua, sales y azúcares que pueden absorber agua, para así efectuar un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento de alrededor. Osmógenos útiles típicos incluyen sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato sódico, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, manitol, xilitol, urea, sorbitol, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, y mezclas de los mismos. El núcleo puede incluir una amplia variedad de aditivos y excipientes que potencian el rendimiento de la forma de dosificación o que promueven la estabilidad, formación de comprimidos o procesamiento.

Tales dispositivos de administración osmótica pueden fabricarse en diversas geometrías que incluyen bicapa, en los que el núcleo comprende una capa de fármaco y una capa de agente de hinchamiento adyacentes entre sí; que incluye tricapa, en los que el núcleo comprende una capa de agente de hinchamiento “emparedada” entre dos capas de fármaco; y que incluyen concéntricas, en los que el núcleo comprende una composición de agente de hinchamiento central rodeada por la capa de fármaco.

El recubrimiento del dispositivo comprende un recubrimiento no erosionable (B), que preferentemente es insoluble en agua pero permeable al agua y sustancialmente impermeable al fármaco y excipientes contenidos en él. El recubrimiento contiene preferentemente uno o más pasadizos de salida o puertos en comunicación con la(s) capa(s) que contiene(n) fármaco para administrar la composición de fármaco. Preferentemente, la(s) capa(s) que contiene(n) fármaco del núcleo contienen la composición de fármaco, mientras que la capa de agente de hinchamiento consiste en un hidrogel expansible, con o sin agentes osmóticos adicionales. Cuando se pone en un medio acuoso, el dispositivo absorbe agua a través de la membrana, haciendo que la composición forme una composición acuosa dispensable y haciendo que la capa de hidrogel se expanda y presione contra la composición que contiene el fármaco, obligando a la composición a que salga de los pasadizos de salida. La composición puede hincharse, ayudando a obligar al fármaco a que salga del pasadizo. Un fármaco puede administrarse de este tipo de sistema de administración tanto disuelto como disperso en la composición que sale del pasadizo de salida.

En el caso de una geometría bicapa, el (los) puerto(s) de administración o pasadizo(s) de salida pueden localizarse en el lado del comprimido que contiene la composición de fármaco o pueden localizarse en ambos lados del comprimido o incluso en el borde del comprimido de manera que conecten tanto la capa de fármaco como la capa de agente de hinchamiento con el exterior del dispositivo. El (Los) pasadizo(s) de salida puede(n) producirse por medios mecánicos o por perforación láser o creando una región difícil de recubrir sobre el comprimido usando herramientas especiales durante la compresión del comprimido o por otros medios.

Una realización particularmente útil de un dispositivo osmótico comprende: (A) un núcleo comprimido de una sola capa que comprende: (i) tofacitinib (ii) una celulosa modificada, en particular hidroxietilcelulosa, y (iii) un agente osmótico, en el que la celulosa modificada está presente en el núcleo de aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 35 % en peso y el agente osmótico está presente de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 70 % en peso; (B) una capa permeable al agua que rodea el núcleo y que comprende un material no erosionable seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato, y al menos un pasadizo dentro de la capa para administrar el fármaco a un entorno fluido que rodea el comprimido.

Varios disgregantes tienden a formar geles a medida que se hinchan con agua, evitando así la administración del fármaco del dispositivo. Los disgregantes que no se hinchan que no gelifican proporcionan una dispersión más rápida de las partículas de fármaco dentro del núcleo a medida que el agua entra en el núcleo. Disgregantes que no se hinchan que no gelifican preferidos son resinas, preferentemente resinas de intercambio iónico. Una resina preferida es Amberlite™ IRP 88 (disponible de Rohm y Haas, Filadelfia, PA). Cuando se usa, el disgregante está presente en cantidades que oscilan de aproximadamente el 1 % - 25 % de la composición del núcleo.

Otro ejemplo de un dispositivo osmótico es una cápsula osmótica. La cubierta de la cápsula o porción de la cubierta de la cápsula puede ser semi-permeable.

El recubrimiento se realiza de modo convencional, normalmente disolviendo o suspendiendo el material de recubrimiento en un disolvente y luego recubriendo por inmersión, recubriendo por pulverización o preferentemente por recubrimiento en bandeja. Una disolución de recubrimiento preferida contiene del 5 al 15 % en peso de polímero. Disolventes típicos, útiles con los polímeros celulósicos mencionados anteriormente, incluyen acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, metilpropilcetona, éter monoetílico de etilenglicol, monoetilacetato de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglima, agua y mezclas de los mismos. Formadores de poros y no disolventes (tales como agua, glicerol y etanol) o plastificantes (tales como ftalato de dietilo) también pueden añadirse en cualquier cantidad mientras que el polímero siga siendo soluble a la temperatura de pulverización. Formadores de poros y su uso en la fabricación de recubrimientos se describen en la patente de EE.UU. nº 5.612.059.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la presente invención es adecuada para administración una vez o dos veces al día, lo más preferentemente una vez al día. Alternativamente, la forma de dosificación oral de la presente invención puede administrarse cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana.

La presente invención también proporciona el comprimido de liberación modificada de la presente invención para su uso como agente inmunosupresor para trasplantes de órganos, xenotrasplante, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes tipo I y complicaciones de diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunitarios, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia. La composición farmacéutica o la forma de dosificación oral de la presente invención puede usarse como agente inmunosupresor en un procedimiento para trasplantes de órganos o xenotrasplante, o para tratar lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes tipo I y complicaciones de diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunitarios, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica o la forma de dosificación oral en un sujeto en necesidad del mismo.

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Los siguientes compuestos comercialmente disponibles se usaron en los siguientes ejemplos:

Eudragit® L100-55 (Röhm):	copolímero aniónico de ácido metacrílico y éster etílico de ácido acrílico
Eudragit® RL PO (Röhm):	copolímero de ésteres de ácido acrílico y metacrílico que contienen grupos amonio cuaternario

Eudragit® RS PO (Röhm):	copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y un bajo contenido de éster de ácido metacrílico con grupos amonio cuaternario
Kollicoat® MAE 100P (BASF):	copolímero de ácido metacrílico
Kollidon® SR (BASF):	mezcla del 80 % de polivinil acetato hidrófobo, 19 % de polivinilpirrolidona hidrófila, 0,8 % de laurilsulfato de sodio y 0,2 % de silicato coloidal
Aerosil® 200 (Degussa):	dióxido de silicio altamente disperso
Avicel® PH1 02 (FMC):	celulosa microcristalina, con tamaño de partícula D50 de aproximadamente 100 µm
Lubritab®	aceite vegetal hidrogenado
Opadry®	recubrimiento de película
Retalac® (Meggle)	mezcla aglomerada por pulverización de 50 partes de lactosa monohidratada y 50 partes de hipromelosa

Ejemplos 1 - 3: Formulaciones que contienen un material formador de poros con solubilidad dependiente del pH

Ejemplo 1: Comprimido matricial, compresión directa

Formulación de comprimido 1:

Citrato de tasocitinib	10 mg (basado en la base libre)
Eudragit® L100-55	40 mg
Lactosa monohidratada	30 mg
Fosfato de dicalcio anhidro	30 mg
Aerosil® 200	1 mg
Estearato de magnesio	1 mg

Todos los componentes, excepto el estearato de magnesio, se combinaron en una mezcladora de caída libre durante 15 min. Entonces se añadió estearato de magnesio tamizado (500 µm) y la mezcla se combinó durante otros 5 min. La combinación final se comprimió en comprimidos.

Ejemplo 2: Comprimido matricial, granulación en húmedo

Formulación de comprimido 2:

Citrato de tasocitinib	10 mg (basado en la base libre)
Kollicoat® MAE 100P	45 mg
Lactosa monohidratada	25 mg
Avicel® PH102	17 mg
Aerosil® 200	2 mg
Estearato de magnesio	1 mg

Tasocitinib, Kollicoat® y lactosa se tamizaron (1,25 mm de malla) en el recipiente de un granulador en húmedo Diosna® P1-6 y se combinaron durante 2 min. Esta premezcla se granuló, añadiendo una cantidad adecuada de agua para obtener una mezcla que tenía una consistencia de “bola de nieve”. El gránulo húmedo se tamizó (2 mm de malla) y se secó durante 2 h a 40 ºC en una secadora solar de convección. El gránulo seco se tamizó (1,25 mm de malla) y se añadieron Avicel® y Aerosil® (ambos tamizados con 1,25 mm de malla) y la mezcla resultante se combinó durante adicionalmente 15 min en una mezcladora de caída libre. Se añadió estearato de magnesio tamizado (500 µm de malla) y la mezcla resultante se combinó en una mezcladora de caída libre durante 5 min. La combinación final se comprimió en comprimidos.

Ejemplo 3: Granulación en seco

Formulación de comprimido 3:

Tasocitinib	10 mg (basado en la base libre)
Eudragit L 100-55	40 mg
GalenIQ 800	30 mg
Fosfato de dicalcio anhidro	30 mg
Aerosil® 200	1 mg
Estearato de magnesio	1 mg

Todos los componentes, excepto Aerosil 200 y estearato de magnesio, se tamizaron (1 mm de malla) y se combinaron en una mezcladora de caída libre durante 15 min. La premezcla se compactó y la precompresión resultante se tamizó (1 mm de malla). Posteriormente se añadió Aerosil 200 sobre un tamiz (2 mm de malla) y se combinaron durante adicionalmente 10 minutos. Entonces se añadió estearato de magnesio tamizado (500 µm) y la mezcla se combinó durante otros 5 min. La combinación final se comprimió en comprimidos.

Ejemplos 4 - 5: Formulaciones que contienen un material formador de poros con solubilidad independiente del pH

Ejemplo 4: Compresión directa

Formulación de comprimido 4:

Hemicitrato de tasocitinib	10 mg (basado en la base libre)
Kollidon® SR	40 mg
Lactosa monohidratada	30 mg
Fosfato de dicalcio anhidro	30 mg
Aerosil® 200	1 mg
Estearato de magnesio	1 mg

Todos los componentes, excepto estearato de magnesio, se tamizaron (1 mm de malla) y se combinaron en una mezcladora de caída libre durante 15 min. Entonces se añadió estearato de magnesio tamizado (500 µm) y la mezcla se combinó durante otros 5 min. La combinación final se comprimió en comprimidos.

Ejemplo 5: Granulación en húmedo

Formulación de comprimido 5:

Citrato de tasocitinib	10 mg (basado en la base libre)
Eudragit® RL PO	45 mg
Lactosa monohidratada	25 mg
Avicel® PH102	17 mg
Aerosil® 200	2 mg
Estearato de magnesio	1 mg

Tasocitinib, Eudragit® y lactosa se tamizaron (1,25 mm de malla) en el recipiente de un granulador en húmedo Diosna® P1-6 y se combinaron durante 2 min. Esta pre-mezcla se granuló, añadiendo una cantidad adecuada de agua para obtener una mezcla que tenía una consistencia de “bola de nieve”. El gránulo húmedo se tamizó (2 mm de malla) y se secó durante 2 h a 40 ºC en un secador solar de convección. El gránulo seco se tamizó (1,25 mm de malla) y se añadieron Avicel® y Aerosil® (ambos tamizados con 1,25 mm de malla) y la mezcla resultante se combinó durante adicionalmente 15 min en una mezcladora de caída libre. Se añadió estearato de magnesio tamizado (500 µm de malla) y la mezcla resultante se combinó en una mezcladora de caída libre durante 5 min. La combinación final se comprimió en comprimidos.

Ejemplo 6: Comprimido recubierto

Formulación de comprimido 6:

Núcleo del comprimido

Tasocitinib	10 mg (basado en la base libre)
StarLac®	80 mg
Fosfato de dicalcio anhidro	10 mg
Aerosil 200	1 mg
Estearato de magnesio	1 mg

Todos los excipientes, excluyendo el estearato de magnesio, se tamizaron (800 µm) y se mezclaron juntos durante 15 min en una mezcladora de caída libre. Se añadió estearato de magnesio tamizado (500 µm de malla) y la mezcla resultante se combinó en una mezcladora de caída libre durante 5 min. La combinación final se comprimió en comprimidos.

Recubrimiento de comprimidos

Etilcelulosa	20 mg
PEG 6000	1 mg
TEC	5 mg

El proceso de recubrimiento se llevó a cabo en una recubridora de bandeja, por ejemplo, en una Lödige LHC 25 (Lödige GmbH, Alemania). La presión de pulverización normalmente osciló de 1 - 1,5 bar. La temperatura del producto varía según el polímero aplicado de 32 - 38 ºC.

Ejemplo 7: MUPS

Formulación de comprimido 7:

Tasocitinib, micronizado	10 mg
Copolímero de polioxietileno-propileno	4 mg
Etilcelulosa:	15 mg
PEG 4000	4 mg
Esferas	40 mg
MCC	200 mg
Polivinilpirrolidona	10 mg
Lubritab•	5 mg
Aerosil•	2 mg
Opadry•	2,5 mg

Procedimiento:

Tasocitinib se suspendió junto con la etilcelulosa en una disolución acuosa de copolímero de polioxietileno-propileno y PEG. Las pellets de placebo se precalentaron a 38 ºC en una secadora de lecho fluidizado. Posteriormente, las pellets se recubrieron con la suspensión usando el siguiente parámetro:

Temperatura de entrada:	40-80 ºC
Temperatura del producto:	35-40 ºC
Boquilla de pulverización:	1 - 2 mm

Presión de pulverización: 1 - 2 bar

Después de sinterizar a temperatura elevada, las pellets se combinaron con MCC y Aerosil• y polivinilpirrolidona durante 25 min en una secadora de tambor. Después se añadió Lubritab• y la combinación se mezcló durante 3 minutos adicionales.

La combinación final se comprimió en una prensa giratoria Fette® 102, caracterizada por los siguientes parámetros:

Dureza: 80 -110 N

Friabilidad: inferior al 1 %.

Los comprimidos se recubrieron con película con el fin de lograr un mejor cumplimiento con una disolución acuosa de Opadry• (Colorcon®):

Temperatura de producto: 37 - 40 ºC

Temperatura del aire de suministro: 40 - 80 ºC

Diámetro de la boquilla: 1,2 mm

Presión de pulverización: 1 -3 bar

Después, los comprimidos se sinterizaron a 60 ºC durante 0,5 horas.

Ejemplo 8:

Citrato de tasocitinib 10,0 g (basado en base libre)

Eudragit® RS PO 84,0 g

API y Eudragit se tamizaron sobre un tamiz de 1000 µm y se combinaron durante 15 minutos en una mezcladora Turbula. La combinación resultante se extrudió en una extrusora ThermoFisher. 11,78 g del extruido resultante se molieron en un Comil, se tamizaron sobre 800 µm y se combinaron junto con 3,5 g de RetaLac®, 1,2 g de Tablettose 80, 0,1 g de Aerosil y 0,2 g de estearato de magnesio. La combinación resultante se comprimió a comprimidos en una prensa de comprimidos Korsch, conteniendo cada comprimido 10 mg de tasocitinib (basado en base libre).

Ejemplo 9:

Citrato de tasocitinib 1,0 g (basado en base libre)

Eudragit® RS PO 8,4 g

Granulac® 200 3,0 g

Aerosil 200 0,2 g

Estearato de magnesio 0,2 g

API, Eudragit y Granulac 200 se tamizaron sobre un tamiz de 1000 µm, se combinaron, se granularon con agua/ 2-propanol (1:1) y se secaron a 40 ºC. El gránulo resultante se tamizó sobre tamiz de 1000 µm, se combinó con Aerosil y estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió a comprimidos en una prensa Korsch, conteniendo cada comprimido 10,0 mg de tasocitinib (basado en base libre).

Ejemplo 10: Comprimido de control osmótico

Núcleo de comprimido:

Citrato de tasocitinib 10 mg (basado en la base libre)

PolyOx® WSR-N80 (Dow) 193 mg

Xilitol (nombre comercial XYLITAB® 200) 93 mg

Estearato de magnesio 2 x 2 mg

PolyOx y xilitol se combinan y se mezclan en una mezcladora de caída libre. El material combinado se pasa a través de un tamiz (800 µm). El material resultante se añade a una mezcladora, se añade el citrato de tasocitinib y la mezcla

resultante se mezcla durante 15 minutos. Se añade estearato de magnesio (2 mg) y la combinación resultante se mezcla durante otros 5 minutos. La combinación se compacta por rodillos. Los gránulos resultantes se transfieren a una mezcladora de caída libre. Se añade estearato de magnesio (2 mg) y la combinación final se mezcla durante otros 15 minutos.

Coagulante PEO WSR (Dow)	129 mg
Avicel® PH 200 (FMC)	51,6 mg
Cloruro sódico	17,2 mg
FD&C #2 Blue Lake	0,6 mg
Estearato de magnesio	1 mg

Coagulante, Avicel, cloruro sódico y FD&C se mezclan en una mezcladora de caída libre durante 15 minutos. Se añade estearato de magnesio y la combinación final para la capa hinchable se mezcla durante 15 minutos.

Los núcleos de comprimido se forman comprimiendo 600 mg (400 mg de capa que contienen tofacitinib; 200 mg de capa hinchable, usando una prensa de tres capas giratoria (por ejemplo, Elizabeth-HATA AP-55). La tolva de alimentación nº 1 se carga con la capa que contiene tofacitinib, la tolva de alimentación nº 2 está vacía y la tolva de alimentación nº 3 se carga con la capa hinchable. Se usa una fuerza de apisonamiento de 50 - 65 kg para la capa que contiene tofacitinib y la fuerza de apisonamiento de 500 - 600 kg se usa después de la tolva nº 3 y la fuerza de compresión final es aproximadamente 14 kN, produciendo comprimidos de aproximadamente 15 kP de dureza.

Recubrimiento

Polietilenglicol	8,0 mg
Agua	40 mg
Acetona	920 mg
Acetato de celulosa	32 mg

Se disuelve polietilenglicol (PEG 3350) en agua y se añade acetona a la disolución. El acetato de celulosa (CA 398-10 de Eastman Fine Chemical) se añade a la disolución y la disolución resultante se mezcla hasta que es homogénea. La disolución de recubrimiento se aplica a los núcleos de comprimido usando una recubridora de bandeja, por ejemplo, en una Lödige LHC 25 (Lödige GmbH, Alemania). La presión de pulverización normalmente oscila de 1 - 1,5 bar. La temperatura del producto varía según el polímero aplicado de 32 ºC - 38 ºC. Los comprimidos así recubiertos se secan en un horno de convección. Entonces se perfora con láser un orificio de 1200 µm de diámetro en el recubrimiento sobre el lado de la composición que contiene fármaco del comprimido para proporcionar un puerto de administración por comprimido.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación oral para liberación modificada que comprende

(a) tasocitinib, y

(b) un material no erosionable,

en la que el material no erosionable (b) está seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato.

2. Forma de dosificación oral según la reivindicación 1, en la que tasocitinib está contenido en una cantidad del 1 al 60 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

3. Forma de dosificación oral según la reivindicación 1 ó 2, en la que el material no erosionable tiene una solubilidad en agua a 25 ºC a un pH de 5,0 inferior a 33 g/l.

4. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones previas, en la que el material no erosionable tiene una solubilidad en agua a 25 ºC a un pH de 7,0 superior a 33 g/l.

5. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones previas, en la que el material no erosionable es un polímero no erosionable, que tiene preferentemente un peso molecular promedio en peso de 30.000 a 3.000.000 g/mol.

6. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones previas, en la que el material no erosionable está contenido en una cantidad del 5 al 80 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

7. Forma de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones previas, que comprende además un material formador de poros (c).

8. Forma de dosificación oral según la reivindicación 7, en la que el material formador de poros tiene una solubilidad en agua a 25 ºC y a un pH de 5,0 superior a 50 g/l.

9. Forma de dosificación oral según las reivindicaciones 7 u 8, en la que el material formador de poros está contenido en una cantidad del 1 al 50 % en peso, preferentemente del 5 al 40 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

10. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones previas, que comprende además al menos un excipiente adicional (d) seleccionado de solubilizantes, cargas, lubricantes, disgregantes, deslizantes, agentes antiadherentes, plastificantes y mezclas de los mismos.

11. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones previas en forma de un comprimido matricial.

12. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en forma de un comprimido que comprende un núcleo y una cubierta, en la que el núcleo comprende tasocitinib (a) y opcionalmente material formador de poros (c) y/o adicionalmente excipiente (d) y en la que la cubierta comprende material no erosionable (b) y opcionalmente material formador de poros (c) y/o al menos un excipiente adicional (d).

13. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en forma de un sistema de múltiples pellets unitarios.

14. Procedimiento de fabricación de un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende las etapas de

(1-I) proporcionar tasocitinib (a), material no erosionable (b), opcionalmente material formador de poros (c) y opcionalmente al menos un excipiente adicional (d),

(1-II) opcionalmente aglomerar los componentes de la etapa (I) para dar gránulos,

(1-III) comprimir la mezcla resultante de la etapa (I) o (II) en comprimidos; y

(1-IV) opcionalmente recubrir con película los comprimidos,

en el que el material no erosionable (b) está seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato.

15. Procedimiento de fabricación de un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 ó 12 que comprende las etapas de

(2-I) mezclar tasocitinib (a) y opcionalmente el material formador de poros (c) y/o (d),

(2-II) opcionalmente aglomerar los componentes de la etapa (I) para dar gránulos,

(2-III) comprimir la mezcla en comprimidos, y

(2-IV) recubrir los comprimidos con un recubrimiento que comprende material no erosionable (b) y material formador de poros (c) y/o al menos un excipiente adicional (d),

en el que el material no erosionable (b) está seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetato y copolímeros de polivinil acetato.

16. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 ó 13 que comprende las etapas de

(3-I) proporcionar un núcleo de pellet,

(3-II) pulverizar una disolución o suspensión que comprende tasocitinib (a) y opcionalmente al menos un excipiente adicional (d) sobre el núcleo de pellet,

(3-III) pulverizar una disolución o suspensión que comprende material no erosionable (b) y opcionalmente material formador de poros (c) y/o al menos un excipiente adicional (d) sobre el pellet, preferentemente sobre el pellet resultante de la etapa (3-II),

(3-IV) opcionalmente combinar los pellets con material no erosionable (b) y material formador de poros (c) y/o al menos un excipiente adicional (d); y

(3-V) adicionalmente procesar la mezcla resultante en una forma de dosificación oral final,

en el que el material no erosionable (b) está seleccionado de etilcelulosa, éster de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, polivinil acetatoy copolímeros de polivinil acetato.