



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015020453-8 B1

(22) Data do Depósito: 12/03/2014

(45) Data de Concessão: 21/03/2023

(54) Título: FORMAS DE DOSAGEM DE LIBERAÇÃO PROLONGADA ORAIS DE TOFACITINIBE E USO DE TOFACITINIBE

(51) Int.Cl.: A61K 9/14; A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 31/519; A61P 1/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 09/08/2013 US 61/864,059; 16/03/2013 US 61/802,479; 31/01/2014 US 61/934,428.

(73) Titular(es): PFIZER INC..

(72) Inventor(es): SCOTT MAX HERBIG; SRIRAM KRISHNASWAMI; JOSEPH KUSHNER IV; MANISHA LAMBA; THOMAS C. STOCK.

(86) Pedido PCT: PCT IB2014059689 de 12/03/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/147526 de 25/09/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/08/2015

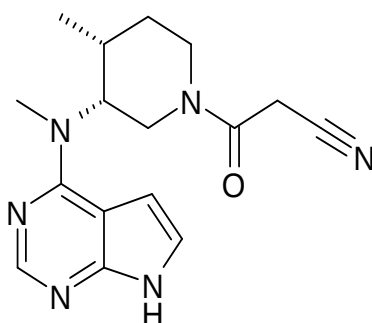
(57) Resumo: FORMAS DE DOSAGEM DE LIBERAÇÃO PROLONGADA ORAIS DE TOFACITINIBE E USO DE TOFACITINIBE. A presente invenção refere-se às formulações de liberação prolongada orais de tofacitinibe e sais aceitáveis farmacêuticos das mesmas. As formulações descritas aqui têm características farmacocinéticas desejáveis.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"FORMAS DE DOSAGEM DE LIBERAÇÃO PROLONGADA ORAIS
DE TOFACITINIBE E USO DE TOFACITINIBE".**

[0001] A presente invenção refere-se a composições de liberação prolongada orais de 3-((3R, 4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxopropionitrila (em seguida tofacitinibe) que são úteis como um inibidor de proteína cinases, tal como a enzima Janus Cinase (JAK) e como tal são terapias úteis como agentes imunossupressores para transplantes de órgão, xeno transplante, lúpus, esclerose múltipla, artrite reumatoide, psoríase, artrite psoriática, diabetes Tipo I e complicações de diabetes, câncer, asma, dermatite atópica, distúrbios da tireoide autoimunes, colite ulcerativa, espondilite ancilosante, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn, doença de Alzheimer, Leucemia, e outras indicações onde a imunossupressão seria desejável. A invenção fornece formulações de liberação prolongada compreendendo tofacitinibe ou sais farmaceuticamente aceitáveis das mesmas. As formulações descritas aqui têm características farmacocinéticas desejáveis. Exemplos incluem AUC, $C_{\text{máx}}$, AUC ajustada por dose, $C_{\text{máx}}$ ajustada por dose, e AUC alimentada/em jejum e relações de $C_{\text{máx}}$.

Antecedentes da Invenção

[0002] Tofacitinibe, 3-((3R, 4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxopropionitrila, tem a fórmula química $C_{16}H_{20}N_6O$ e a seguinte fórmula estrutural



de outra maneira indicado aqui, para incluir qualquer forma farmacêuticamente aceitável e sais do composto. Tofacitinibe pode estar presente em uma forma cristalina ou amorfa. Tofacitinibe, sais de tofacitinibe, métodos para sintetizar tofacitinibe, certos polimorfos de tofacitinibe, e certos usos de tofacitinibe são descritos em WO01/42246, WO02/096909, e WO03/048162.

[0004] Tofacitinibe é geralmente conhecido por ser útil como um inibidor de proteína cinases, tal como a enzima Janus Cinase (JAK) e como tal é terapia útil como agentes imunossupressores para transplantes de órgão, xeno transplante, lúpus, esclerose múltipla, artrite reumatoide, psoríase, artrite psoriática, diabetes Tipo I e complicações de diabetes, câncer, asma, dermatite atópica, distúrbios da tireoide autoimunes, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Alzheimer, Leucemia e outras indicações onde imunossupressão seria desejável.

[0005] Tofacitinibe está sendo desenvolvido como uma forma de comprimido de liberação imediata com doses variando de 5 mg a 10 mg de BID administrado (duas vezes por dia). Tofacitinibe, como o sal de citrato de tofacitinibe, é aprovado nos US sob a marca XELJANZ™. Formas de dosagem farmacêutica de tofacitinibe são conhecidas e descritas em WO01/42246, WO02/096909, e WO03/048162. Além disso, WO2012/100949 pretende descrever uma formulação de liberação modificada de tofacitinibe. Enquanto WO2012/100949 menciona que tofacitinibe poderia ser formulado em uma formulação de liberação modificada, características farmacocinéticas desejáveis não foram descritas.

[0006] Enquanto a forma de dosagem de comprimido de liberação imediata comercial fornece níveis de sangue eficazes de tofacitinibe a indivíduos (dito pela concentração de plasma de sangue comum de tofacitinibe, $C_{\text{média}}$, durante um período de 24 horas), pode ser possível reduzir o número de dosagens para uma vez por dia (QD) com uma

forma de dosagem de liberação prolongada de tofacitinibe enquanto mantendo efeito terapêutico consistente, desse modo, realçando, aumentando a conveniência e potencialmente melhorando a complacência.

[0007] Formas de dosagem de liberação prolongada são tipicamente designadas para fornecer a duração mais longa possível de liberação, para minimizar: 1) as flutuações em concentração de plasma de sangue durante o intervalo de dosagem (isto é a relação da concentração de plasma de sangue máxima, $C_{m\acute{a}x,ss}$, para a concentração de plasma de sangue mínima, $C_{m\acute{i}n,ss}$, durante o intervalo de dosagem), e 2) a quantidade de fármaco requerida para obter o efeito terapêutico desejado, para o propósito de melhorar a segurança e perfil de tolerabilidade. Por exemplo, WO2012/100949 pretende descrever uma formulação de liberação modificada de tofacitinibe tendo a vantagem que tofacitinibe é gradualmente liberado durante um período relativamente longo em uma concentração uniforme, que resulta em pequena flutuação de nível de sangue no paciente.

[0008] Entretanto, foi surpreendentemente constatado que a biodisponibilidade de tofacitinibe é reduzida quando a duração de liberação é prolongada, desse modo requerendo quantidades aumentadas de tofacitinibe a ser administrada na forma de dosagem de liberação prolongada para fornecer níveis de sangue eficazes a indivíduos.

[0009] Além disso, o perfil farmacocinético dos comprimidos de liberação imediata de BID contém períodos durante um período de tempo de 24 horas abaixo da IC50 para a sinalização de heterodímero de JAK1/3 ("Drug Holiday"), devido à combinação de fármaco total absorvida e a relação da concentração de plasma de sangue máxima, $C_{m\acute{a}x,ss}$, para a concentração de plasma de sangue mínima, $C_{m\acute{i}n,ss}$, durante o intervalo de dosagem. Tofacitinibe é um inibidor seletivo da família de Janus cinase (JAK) de cinases com um alto grau de seletivi-

dade contra outras cinases no genoma humano. Em ensaios de cinase, tofacitinibe inibe JAK1, JAK2, JAK3, e menor extensão de tirosina cinase (TyK2). Em fixações celulares, onde JAK cinases sinalizam em pares, tofacitinibe preferencialmente inibe citocinas que sinalizam através de JAK3 e/ou JAK1 incluindo interleucina (IL)-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21, e interferonas tipo I e II. Estas citocinas são pró-inflamatórias e integrantes a função de linfócito. Inibição de sua sinalização pode desse modo resultar em modulação de aspectos múltiplos da resposta imune. Sobre a inibição de sinalização através de JAK3 e/ou JAK1 poderia comprometer o sistema imune do corpo.

[00010] Foi surpreendentemente constatado que o período de interrupção temporária de fármaco tofacitinibe relativo ao IC50 para sinalização de JAK1/3 durante um período de 24 vezes é aumentada quando a duração de liberação de uma forma de dosagem de liberação prolongada é prolongada. Como tal, formas de dosagem de liberação prolongada, como descrito na técnica anterior, contendo tofacitinibe não forneceram períodos de interrupção temporários de fármaco comparáveis ao perfil PK dos comprimidos de liberação imediata de BID, devido às concentrações de plasma de sangue reduzidas de tofacitinibe exibidas por formas de dosagem de liberação prolongada, como descrito pela técnica anterior. Desta maneira, foi surpreendentemente constatado que para fornecer o perfil PK ideal (isto é exposição ideal e relação de $C_{\text{máx,ss}}/C_{\text{mín,ss}}$ ideal enquanto evitando níveis elevados da concentração de plasma de sangue máximas) para administração uma vez por dia de tofacitinibe, formas de dosagem com durações mais curtas de liberação prolongada são preferidas. Foi da mesma forma surpreendentemente constatado que para minimizar a dose total de tofacitinibe administrada a indivíduos enquanto fornecendo níveis de sangue eficazes em indivíduos, formas de dosagem com durações mais curtas de liberação prolongada são preferidas.

Sumário da Invenção

[00011] A presente invenção refere-se a composições de liberação prolongada orais de tofacitinibe para o tratamento de doenças anti-inflamatórias e autoimunes, e especialmente Artrite Reumatoide (RA). Liberação prolongada de tofacitinibe pode ser realizada por quaisquer meios conhecidos nas técnicas farmacêuticas, incluindo, porém, não limitados ao uso de formas de dosagem osmótica, formas de dosagem de matriz, formas de dosagem de multiparticulado, formas de dosagem retentivas gástricas, e formas de dosagem pulsátil.

[00012] A presente invenção fornece uma forma de dosagem farmacêutica uma vez por dia compreendendo tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que a referida forma de dosagem é uma forma de dosagem de liberação prolongada, e quando administrada a um indivíduo tem uma área média sob a concentração de plasma versus curva de tempo seguindo administração de cerca de 27 ng-hr/mL por mg de tofacitinibe dosado em cerca de 42 ng-hr/mL por mg de tofacitinibe dosado e uma relação de $C_{\text{máx}}$ para $C_{\text{mín}}$ de plasma de média geométrica de cerca de 10 a cerca de 100, preferivelmente a relação de $C_{\text{máx}}$ para $C_{\text{mín}}$ de plasma de média geométrica de cerca de 20 a cerca de 40 e mais preferivelmente de cerca de 20 a cerca de 30. A forma de dosagem farmacêutica pode compreender de cerca de 10 mg a cerca de 12 mg de tofacitinibe, preferivelmente 11 mg de tofacitinibe. Em outra modalidade, a forma de dosagem farmacêutica pode compreender de cerca de 20 a cerca de 24 mg de tofacitinibe, preferivelmente 22 mg de tofacitinibe. A forma de dosagem farmacêutica da invenção da mesma forma fornece ao indivíduo um tempo único, contínuo acima de cerca de 17 ng/ml de cerca de 6 a cerca de 15 horas e um tempo único, contínuo abaixo de cerca de 17 ng/ml de cerca de 9 a cerca de 18 horas durante um intervalo de dosagem de 24 horas. Em

outra modalidade da invenção, o indivíduo tem um tempo único, contínuo acima de cerca de 17 ng/ml de cerca de 6 a cerca de 9 horas. Em outra modalidade da invenção, o indivíduo tem um tempo único, contínuo abaixo de cerca de 17 ng/ml de cerca de 15 a cerca de 18 horas. Em outra modalidade da invenção, o indivíduo tem um tempo único, contínuo acima de cerca de 17 ng/ml de cerca de 11 a cerca de 15 horas. Em outra modalidade da invenção, o indivíduo tem um tempo único, contínuo abaixo de cerca de 17 ng/ml de cerca de 9 a cerca de 13 horas. Em outra modalidade, a forma de dosagem farmacêutica da presente invenção pode fornecer um indivíduo tendo uma concentração de plasma máxima média ($C_{\text{máx}}$) de cerca de 3 ng/mL por mg a cerca de 6 ng/mL por mg de tofacitinibe dosado.

[00013] A presente invenção da mesma forma fornece uma forma de dosagem farmacêutica uma vez por dia compreendendo tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que a referida forma de dosagem é uma forma de dosagem de liberação prolongada, e quando administrada a um indivíduo tem uma área média sob a concentração de plasma versus curva de tempo seguindo administração de cerca de 17 ng-hr/mL por mg de tofacitinibe dosado em cerca de 42 ng-hr/mL por mg de tofacitinibe dosado e uma relação de $C_{\text{máx}}$ para $C_{\text{mín}}$ de plasma de média geométrica de cerca de 10 a cerca de 100, preferivelmente a relação de $C_{\text{máx}}$ para $C_{\text{mín}}$ de plasma de média geométrica de cerca de 20 a 40 e mais preferivelmente cerca de 20 a 30. A forma de dosagem farmacêutica pode compreender de cerca de 10 mg a cerca de 12 mg de tofacitinibe, preferivelmente 11 mg de tofacitinibe. Em outra modalidade, a forma de dosagem farmacêutica pode compreender de cerca de 20 a cerca de 24 mg de tofacitinibe, preferivelmente 22 mg de tofacitinibe. A forma de dosagem farmacêutica da invenção da mesma forma fornece ao indivíduo um tempo único, contí-

nuo acima de cerca de 17 ng/ml de cerca de 6 a cerca de 15 horas e um tempo único, contínuo abaixo de cerca de 17 ng/ml de cerca de 9 a cerca de 18 horas durante um intervalo de dosagem de 24 horas. Em outra modalidade da invenção, o indivíduo tem um tempo único, contínuo acima de cerca de 17 ng/ml de cerca de 6 a cerca de 9 horas. Em outra modalidade da invenção, o indivíduo tem um tempo único, contínuo abaixo de cerca de 17 ng/ml de cerca de 15 a cerca de 18 horas. Em outra modalidade da invenção, o indivíduo tem um tempo único, contínuo acima de cerca de 17 ng/ml de cerca de 11 a cerca de 15 horas. Em outra modalidade da invenção, o indivíduo tem um tempo único, contínuo abaixo de cerca de 17 ng/ml de cerca de 9 a cerca de 13 horas. Em outra modalidade, a forma de dosagem farmacêutica da presente invenção pode fornecer um indivíduo tendo uma concentração de plasma máxima média ($C_{m\acute{a}x}$) de cerca de 3 ng/mL por mg a cerca de 6 ng/mL por mg de tofacitinibe dosado.

[00014] A presente invenção adicionalmente fornece uma forma de dosagem farmacêutica uma vez por dia compreendendo tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que a referida forma de dosagem é uma forma de dosagem de liberação prolongada, e quando administrada oralmente a um indivíduo tem uma concentração de plasma mínima em estado estável média ($C_{m\acute{i}n}$) menor do que cerca de 0,3 ng/mL por mg de tofacitinibe dosado.

[00015] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma forma de dosagem farmacêutica uma vez por dia compreendendo tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que a referida forma de dosagem é uma forma de dosagem de liberação prolongada, e quando administrada oralmente a um indivíduo tem uma relação alimentada/jejuada média da área sob a concentração de plasma versus curva

de tempo de cerca de 0,7 a cerca de 1,4 e uma relação alimentada/jejuada média da concentração de plasma máxima ($C_{\text{máx}}$) de cerca de 0,7 a cerca de 1,4, preferivelmente cerca de 0,8 a cerca de 1,25.

[00016] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma forma de dosagem farmacêutica compreendendo tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que a referida forma de dosagem é uma forma de dosagem de liberação prolongada, e quando adicionada a um meio de teste compreendendo 900 mL de 0,05M de tampão de fosfato de potássio pH 6,8 a 37°C em um aparato de pá giratóri a USP padrão e as pás são giradas em 50 rpm, dissolve não mais do que 30% do fármaco em 1 hora, e não menos do que 35% e não mais do que 75% do fármaco em 2,5 horas e não menos do que 75% do tofacitinibe em 5 horas; preferivelmente não mais do que 25% do fármaco em 1 hora, e não menos do que 40% e não mais do que 70% do fármaco em 2,5 horas.

[00017] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma forma de dosagem farmacêutica compreendendo tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que a forma de dosagem é uma forma de dosagem de liberação prolongada e quando administrada oralmente a um indivíduo fornece um AUC na faixa de 80% a 125% do AUC de uma quantidade de tofacitinibe administrada como uma formulação de liberação imediata BID e em que a forma de dosagem de liberação prolongada fornece uma relação de $C_{\text{máx}}$ para $C_{\text{mín}}$ de plasma de média geométrica de cerca de 10 a cerca de 100, preferivelmente o AUC pode estar na faixa de 90% a 110% e a relação de concentração de plasma de média geométrica $C_{\text{máx}}$ a $C_{\text{mín}}$ pode ser de cerca de 20 a cerca de 40 e mais preferivelmente de cerca de 20 a cerca de 30.

[00018] Em outra modalidade, a forma de dosagem farmacêutica da

presente invenção pode da mesma forma fornecer um $C_{\text{máx}}$ de plasma médio na faixa de 70% a 125% do $C_{\text{máx}}$ de plasma médio de tofacitinibe administrado como uma formulação de liberação imediata BID em estado estável quando administrada oralmente a um indivíduo. Em outra modalidade, a forma de dosagem farmacêutica da presente invenção fornece interrupção temporária de fármaco na faixa de 80% a 110% das interrupções temporárias do fármaco tofacitinibe administrada como uma formulação de liberação imediata BID durante um período de 24 horas quando administrada oralmente a um indivíduo. A forma de dosagem farmacêutica da presente invenção pode compreender de cerca de 10 mg a cerca de 12 mg de tofacitinibe e a quantidade equivalente de tofacitinibe administrada quando uma formulação de liberação imediata BID for 5 mg, preferivelmente a forma de dosagem farmacêutica compreende 11 mg de tofacitinibe. A forma de dosagem farmacêutica da presente invenção pode compreender de cerca de 20 mg a cerca de 24 mg de tofacitinibe e a quantidade equivalente de tofacitinibe administrada quando a formulação de liberação imediata BID for 10 mg, preferivelmente a forma de dosagem farmacêutica pode compreender 22 mg de tofacitinibe. Em uma outra modalidade, a forma de dosagem farmacêutica da presente invenção fornece as interrupção temporária de fármaco de cerca de 15 a cerca de 18 horas durante o período de 24 horas. Em uma outra modalidade, a forma de dosagem farmacêutica da presente invenção fornece as interrupção temporária de fármaco de cerca de 9 a cerca de 13 horas durante o período de 24 horas.

[00019] A presente invenção da mesma forma fornece composições farmacêuticas para alcançar estas formulações de liberação prolongada. Em uma modalidade, a forma de dosagem farmacêutica de liberação prolongada da presente invenção compreendendo um núcleo contendo tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e

um revestimento de membrana semipermeável em que o referido revestimento compreende substancialmente de um polímero insolúvel em água. A forma de dosagem de liberação prolongada da presente invenção pode liberar tofacitinibe principalmente por pressão osmótica. Em outra modalidade da presente invenção, a forma de dosagem de liberação prolongada da presente invenção pode compreender um sistema de liberação selecionado a partir do grupo consistindo em um sistema de núcleo de extrusável, sistema de núcleo dilatável, ou tecnologia de membrana assimétrica.

[00020] Em outra modalidade, o polímero insolúvel água compreende um derivado de celulose, preferivelmente acetato de celulose. Em outra modalidade da presente invenção, o revestimento também compreendendo um polímero solúvel em água tendo um peso molecular médio entre 2000 e 100,000 daltons. Em outra modalidade da presente invenção o apolímero solúvel em água é selecionado a partir do grupo consistindo em água derivados de celulose solúveis, acácia, dextrina, goma guar, maltodextrina, alginato de sódio, amido, poliacrilatos, e álcoois polivinílicos. Em outra modalidade da presente invenção, os derivados de celulose solúveis em água compreendem hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou hidroxietilcelulose.

[00021] Em outra modalidade da presente invenção, o núcleo compreende um açúcar, preferivelmente sorbitol.

[00022] Em outra modalidade a forma de dosagem farmacêutica de liberação prolongada da presente invenção, compreendendo tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável em que o referido tofacitinibe é incrustado em uma matriz que libera tofacitinibe por difusão. Em uma modalidade, uma porção da superfície externa da matriz é revestida com um revestimento impermeável e o restante da superfície externa é não revestido.

[00023] Em outra modalidade da presente invenção, a forma de dosagem está na forma de um comprimido e a superfície não revestida está na forma de uma abertura através do revestimento impermeável.

[00024] Em outra modalidade da presente invenção, a forma de dosagem está na forma de um comprimido e a superfície não revestida está na forma de uma passagem que penetra através do comprimido inteiro.

[00025] Em outra modalidade da presente invenção, a forma de dosagem está na forma de um comprimido e a superfície não revestida está na forma de uma ou mais rachaduras através do referido revestimento impermeável ou na forma de uma ou mais tiras removidas disto.

[00026] Em outra modalidade da presente invenção, a matriz da forma de dosagem permanece substancialmente intacta durante o período de liberação de tofacitinibe.

[00027] Em outra modalidade da presente invenção, o veículo farmacologicamente aceitável compreendendo o material matriz é selecionado a partir do grupo consistindo em ceras, álcoois de cadeia longa, ésteres de ácido graxo, ésteres de ácido graxo glicolizado, fosfoglicerídeos, éteres alquílicos de polioxietileno, ácidos carboxílicos de cadeia longa, álcoois do açúcar, e misturas dos mesmos.

[00028] Em outra modalidade da presente invenção, a superfície externa da referida matriz é revestida com um revestimento entérico. A matriz pode ser formada como um núcleo congelado por fusão.

[00029] Em outra modalidade da presente invenção, a matriz da forma de dosagem compreende hidroxipropil metilcelulose.

[00030] Em outra modalidade da presente invenção, tofacitinibe é incrustado em uma matriz que libera tofacitinibe por erosão.

[00031] Em outra modalidade da presente invenção, a matriz da forma de dosagem compreende hidroxipropil metilcelulose.

[00032] Em outra modalidade da presente invenção, a matriz da

forma de dosagem compreende poli (óxido de etileno).

[00033] Em outra modalidade da presente invenção, a matriz da forma de dosagem compreende ácido poliacrílico.

[00034] Em outra modalidade da presente invenção, um reservatório de tofacitinibe é encaixado em uma membrana que limita a taxa de liberação de tofacitinibe por difusão.

[00035] Em outra modalidade a forma de dosagem farmacêutica de liberação prolongada da presente invenção fornece uma forma de dosagem na forma de um comprimido revestido com uma membrana.

[00036] Em outra modalidade a forma de dosagem farmacêutica de liberação prolongada da presente invenção fornece uma forma de dosagem na forma de um multiparticulado compreendendo partículas, cujas partículas são independentemente revestidas com uma membrana que limita a taxa de liberação de tofacitinibe por difusão.

[00037] A presente invenção da mesma forma fornece um método de tratar distúrbios imunológicos em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo a forma de dosagem farmacêutica de liberação prolongada da presente invenção em uma quantidade eficaz no tratamento de tais distúrbios. O distúrbio imunológico é selecionado a partir do grupo consistindo em transplantes de órgão, xeno transplante, lúpus, esclerose múltipla, artrite reumatoide, psoríase, diabetes Tipo I e complicações de diabetes, câncer, asma, dermatite atópica, distúrbios da tireoide autoimunes, colite ulcerativa, espondilite ancilosante, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn, artrite psoriática, doença de Alzheimer, e Leucemia, preferivelmente, o distúrbio imunológico é selecionado a partir do grupo consistindo em transplante de órgão, artrite reumatoide, psoríase, artrite psoriática, colite ulcerativa, espondilite ancilosante, artrite idiopática juvenil e doença de Crohn. Em outra modalidade da presente invenção o método também compreendendo um ou mais agentes que modulam um

sistema imune de mamífero ou com agentes anti-inflamatórios. O agente adicional pode ser selecionado a partir do grupo consistindo em um DMARD não biológico, metotrexato, glicocorticoide, agonista de receptor glicocorticoide, leflunomida, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, 6-mercaptopurina, azatioprina, sulfassalazina, e fármacos 5-aminosalicilato, preferivelmente o agente adicional é selecionado a partir do grupo consistindo em um DMARD não biológico e um agonista de receptor glicocorticoide, mais preferivelmente o agente adicional é metotrexato.

[00038] A presente invenção da mesma forma fornece um método de tratar aterosclerose em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo o farmacêutico de liberação prolongada da presente invenção em uma quantidade eficaz no tratamento de aterosclerose. Em outra modalidade da presente invenção, o método também compreende administrar um inibidor de HMG-CoA redutase, preferivelmente o inibidor de HMG-CoA redutase é atorvastatina ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00039] O termo "tofacitinibe" deveria ser entendido, a menos que de outra maneira indicado aqui, para incluir qualquer forma farmacêuticamente aceitável e sais do composto. Tofacitinibe pode estar presente em forma cristalina ou amorfa. A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem de liberação prolongada de tofacitinibe para permitir administração uma vez por dia para fornecer propriedades farmacocinéticas específicas para o propósito de: 1) minimizar a quantidade de tofacitinibe na forma de dosagem de liberação prolongada requerida para obter níveis de sangue eficazes em indivíduos, 2) otimizar a extensão de ligação de tofacitinibe ao heterodímeros JAK 1/3 (como medido por IC_{50} , que ocorre em humanos em concentrações de plasma de fármaco de cerca de 17 ng/ml ou 56 nM como informado em Meyer DM, Jesson MI, Xiong L, e outro. Atividade anti-inflamatória

e redução de neutrófilo mediada pelo inibidor de JAK1/JAK3, CP-690,550, em artrite induzida por adjuvante de rato J. of Inflammation 2010;7:41, que está incorporada aqui por referência), que regula a resposta imune, para fornecer o nível desejado de eficácia (com base em $C_{\text{média}}$ médio) durante um intervalo de dosagem de 24 horas. A forma de dosagem de liberação prolongada da presente invenção é uma que fornece as propriedades farmacocinéticas desejadas acima, e em particular as propriedades de dosagem diárias uma vez por dia relacionadas acima. Preferivelmente a forma de dosagem de liberação prolongada da invenção não significativamente altera o perfil farmacocinético de tofacitinibe quando administrada no estado alimentado (isto é exibe uma falta de efeito de alimento), visto que isto minimiza o desvio do revestimento ideal de heterodímeros JAK 1/3.

[00040] Por "liberação prolongada" é amplamente significado que tofacitinibe é liberado de uma forma de dosagem oral em uma taxa que é mais lenta do que liberação imediata. Forma de dosagem oral é pretendida abranger comprimidos, cápsulas, multiparticulados ou contas. "Liberação prolongada" é pretendida abranger uma composição oral que consiste em uma ou uma combinação do seguinte:

um componente de liberação controlado apenas;

uma liberação atrasada e componente de liberação controlada;

uma liberação atrasada e componente de liberação imediata

[00041] Por "forma farmaceuticamente aceitável" é significado qualquer forma farmaceuticamente aceitável, incluindo, solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, cocristais, pseudomorfos, formas neutras, formas de sal de adição de ácido, e pró-fármacos. Os sais de adição de ácido de ácido farmaceuticamente aceitáveis de tofacitinibe são preparados de uma maneira convencional tratando-se uma solução ou sus-

ensão da base livre com cerca de um ou dois equivalentes químicos de um ácido farmaceuticamente aceitável. Técnicas de concentração e recristalização convencionais são empregadas no isolamento dos sais. Ilustrativos de ácidos adequados são acético, láctico, succínico, maleico, tartárico, cítrico, glicônico, ascórbico, mesílico, tosílico, benzoico, cinâmico, fumárico, sulfúrico, fosfórico, clorídrico, bromídrico, hidroiódico, sulfâmico, sulfônico tal como metanossulfônico, benzenossulfônico, e ácidos relacionados. Algumas formas de tofacitinibe preferidas incluem a base livre e citrato de tofacitinibe.

[00042] Os termos "indivíduo", "paciente" e "individual" são usados aqui alternadamente para se referir a um vertebrado, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um humano.

[00043] A "forma de dosagem oral sólida" da presente invenção é uma forma de dosagem de oral sólida farmaceuticamente aceitável, significando que a forma de dosagem é segura para administração a humanos e todos os excipientes na forma de dosagem são farmaceuticamente aceitáveis, em outras palavras seguros para ingestão humana.

[00044] O termo "jejuado" quando aqui usado é definido como segue: o estado de dosagem que é definido seguindo um jejum durante a noite (em que 0 entrada calórica ocorreu) de pelo menos 10 horas. Indivíduos podem administrar a forma de dosagem com 240 mL de água. Nenhum alimento deveria ser permitida durante pelo menos 4 horas pós-dose. Água pode ser permitida quando desejado exceto durante uma hora antes e depois da administração do fármaco.

[00045] O termo "alimentado" quando aqui usado é definido como segue: o estado de dosagem que é definido seguindo um jejum durante a noite (em que 0 entrada calórica ocorreu) de pelo menos 10 horas, indivíduos em seguida começando a refeição com alto teor de gordura indicada 30 minutos antes da administração do produto de fármaco.

Indivíduos deveriam comer esta refeição em 30 minutos ou menos; entretanto o produto de fármaco deveria ser administrado 30 minutos depois do começo da refeição. O produto de fármaco pode ser administrado com 240 mL de água. Nenhuma comida deveria ser permitida durante pelo menos 4 horas pós-dose. Água pode ser permitida quando desejado exceto uma hora antes e depois da administração do fármaco. Uma refeição com alto teor de gordura (aproximadamente 50 por cento do teor calórico total da refeição é derivada de gordura) e alta caloria (aproximadamente 800 a 1000 calorias) deveria ser usada como a refeição de teste sob a condição alimentada. Esta refeição de teste deveria derivar aproximadamente 150, 250, e 500-600 calorias de proteína, carboidrato, e gordura respectivamente. Uma refeição de teste de exemplo seria dois ovos fritos em manteiga, duas fatias de *bacon*, duas fatias de torrada com manteiga, quatro onças de batatas *hash brown* e oito onças de leite integral.

[00046] O cálculo da área média sob a concentração de soro versus curva de tempo (AUC) é um procedimento bem conhecido nas técnicas farmacêuticas e é descrito, por exemplo, em Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986). AUC quando aqui usado inclui área sob a curva de tempo de concentração em tempo zero extrapolado a tempo infinito seguindo dose única ou a área sob a curva de tempo de concentração em tempo zero do fim do intervalo de dosagem seguindo estado estável/dose múltipla. Além disso, os cálculos para $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n,ss}$, $T_{m\acute{a}x}$, e meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$), são da mesma forma conhecidos a este de experiência ordinária na técnica e são descritos, por exemplo, em Shargel, Wu-Pong, and Yu, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* (2005). Para determinar a relação alimentado/jejudo média, a relação individual da área média sob a concentração de plasma versus curva de tempo de tofacitinibe (por exemplo AUC_{0-inf}) no estado alimentado para a área

média sob a concentração de plasma versus curva de tempo de tofacitinibe (por exemplo AUC_{0-inf}) no estado jejuado é primeiro calculado, e em seguida as relações individuais correspondentes são calculadas juntamente. Desta maneira, é a média da relação de cada indivíduo correspondente que é determinada.

[00047] "Teste de dissolução 1" refere-se ao seguinte teste de formas de dosagem de tofacitinibe. O teste de dissolução é conduzido em um aparato de pá giratória USP padrão como descrito em United States Pharmacopoeia (USP) Dissolution Test Chapter 711, Apparatus 2. Pás são giradas em 50 rpm e a forma de dosagem é adicionada a 900 mL de 0,05M de tampão de fosfato de potássio pH 6,8 a 37° C. Nos tempos apropriados seguindo teste de iniciação (por exemplo, inserção da forma de dosagem no aparato), alíquotas filtradas (tipicamente 1,5 mL) do meio de teste são analisadas para tofacitinibe por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Resultados de dissolução são relatados como o percentual da dose total de tofacitinibe testada dissolvida versus tempo.

Descrição Detalhada da Invenção

[00048] A presente invenção refere-se a composições de liberação prolongada orais de tofacitinibe para o tratamento de doenças anti-inflamatórias e autoimunes, e especialmente Artrite reumatoide (RA). Liberação prolongada de tofacitinibe pode ser realizada por quaisquer meios conhecidos nas técnicas farmacêuticas, incluindo, porém, não limitados ao uso de formas de dosagem osmótica, formas de dosagem de matriz, formas de dosagem de multiparticulado, formas de dosagem retentivas gástricas, e formas de dosagem pulsátil.

Liberação Prolongada - Sistemas de Matriz (Comprimidos)

[00049] Em uma modalidade, tofacitinibe é incorporado em um comprimido de matriz polimérica erosível ou não erosível. Por uma matriz erosível é significado erosível aquosa ou dilatável em água ou

aquoso-solúvel no sentido de ser erosível ou dilatável ou dissolvível em água pura ou requerer a presença de um ácido ou base para ionizar a matriz polimérica suficientemente para causar erosão ou dissolução. Quando contatada com o ambiente de uso aquoso, a matriz polimérica erosível absorve água e forma um gel aquoso-inchado ou "matriz" que atraem o tofacitinibe. A matriz dilatada aquosa gradualmente desgasta, dilata, desintegra, dispersa ou dissolve no ambiente de uso, desse modo controlando a liberação de tofacitinibe ao ambiente de uso. Exemplos de tais formas de dosagem são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, veja Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000.

[00050] Um ingrediente fundamental da matriz empapada em água é o polímero dilatável em água, erosível, ou solúvel, que pode geralmente ser descrito como um osmopolímero, hidrogel ou polímero dilatável em água. Tais polímeros podem ser lineares, ramificados, ou reticulados. Eles podem ser homopolímeros ou copolímeros. Polímeros exemplares incluem polissacarídeos de ocorrência natural tal como quitina, quitosana, dextrano e pululana; goma ágar, goma arábica, goma caraia, goma de feijão alfarrobeira, goma tragacanto, carrageninas, goma indiana, goma guar, goma xantana e escleroglicano; amidos tal como dextrina e maltodextrina; coloides hidrofílicos tal como pectina; alginatos tal como alginato de amônio, alginato de sódio, potássio ou cálcio, alginato de propileno glicol; gelatina; colágeno; e celulósicos. Por "celulósicos" é significado um polímero de celulose que foi modificado por reação de pelo menos uma porção dos grupos hidroxila nas unidades repetidas de sacarídeo com um composto para formar um substituinte ligado a éster ou um ligado a éter. Por exemplo, a etil celulose celulósica tem um substituinte de etila ligado a éter ligado à unidade de repetição de sacarídeo, enquanto o acetato de celulose celulósico tem um substituinte de acetato ligado a éster.

[00051] Celulósicos para a matriz erosível compreendem celulósicos solúveis aquosos e erosíveis aquosos tais como etil celulose (EC), metiletil celulose (MEC), carboximetil celulose (CMC), etilcarboximetil celulose (CMEC), hidroxietil celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), ftalato de acetato de celulose (CAP), trimelitato de acetato de celulose (CAT), hidroxipropil metil celulose (HPMC), ftalato de hidroxipropil metil celulose (HPMCP), succinato de acetato de hidroxipropil metil celulose (HPMCAS), trimelitato de acetato de hidroxipropil metil de celulose (HPMCAT), e etilcelulose de etilidróxi (EHEC).

[00052] Uma classe particularmente preferida de tais celulósicos compreende vários graus de HPMC de baixa viscosidade (MW menor do que ou igual a 50.000 daltons) e alta viscosidade (MW maior do que 50.000 daltons). Polímeros de HPMC de baixa viscosidade comercialmente disponível incluem o Dow METHOCEL™ série E3, E5, E15LV, E50LV e K100LV, enquanto polímeros de HPMC de alta viscosidade incluem E4MCR, E10MCR, K4M, K15M e K100M; especialmente preferido neste grupo é o METHOCEL™ K series. Outros tipos comercialmente disponíveis de HPMC incluem o Shin Etsu METOLOSE™ 90SH series. Em uma modalidade, o HPMC tem uma baixa viscosidade, significando que a viscosidade de uma solução de 2% (p/v) do HPMC em água é menor do que cerca de 120 cp. Um HPMC preferido é um em que a viscosidade de uma solução de 2% (p/v) do HPMC em água varia de 80 a 120 cp (tal como METHOCEL™ K100LV).

[00053] Outros materiais úteis como o material matriz erosível incluem, porém não são limitados a, pululano, polivinil pirrolidona, álcool polivinílico, acetato de polivinila, ésteres de ácido graxo de glicerol, poliacrilamida, ácido poliacrílico, copolímeros de ácido etacrílico ou ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, New Jersey) e outros derivados de ácido acrílico tal como homopolímeros e copolímeros de butilmetacrilato, metilmetacrilato, etilmetacrila-

to, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, e (trimetilaminoetila) cloreto de metacrilato.

[00054] O polímero de matriz erosível pode da mesma forma conter aditivos e excipientes conhecidos nas técnicas farmacêuticas, incluindo osmopolímeros, *osmagens*, agentes de realce de solubilidade ou retardantes e excipientes que promovem estabilidade ou processamento da forma de dosagem.

[00055] Em um sistema de matriz não erosível, tofacitinibe é distribuído em uma matriz inerte. O fármaco é liberado por difusão através da matriz inerte. Exemplos de materiais adequados para a matriz inerte incluem plásticos insolúveis, tal como copolímeros de etileno e acetato de vinila, copolímeros de acrilato de metila-metacrilato de metila, cloreto de polivinila, e polietileno; polímeros hidrofílicos, tal como etil celulose, acetato de celulose, e polivinilpirrolidona reticulada (da mesma forma conhecido como crospovidona); e compostos graxos, tal como cera de carnaúba, cera microcristalina, e triglicerídeos. Tais formas de dosagem são descritas também em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition (2000).

Liberação Prolongada - Sistemas de Matriz (Multiparticulados)

[00056] Em outra modalidade, um multiparticulado de matriz, compreende uma pluralidade de partículas contendo tofacitinibe, cada partícula compreendendo uma mistura de tofacitinibe com um ou mais excipientes selecionados para formar uma matriz capaz de limitar a taxa de dissolução do tofacitinibe em um meio aquoso. Os materiais de matriz úteis para esta modalidade são materiais geralmente insolúveis em água tal como ceras, celulose, ou outros polímeros insolúveis em água. Se necessário, os materiais de matriz podem opcionalmente ser formulados com materiais solúveis em água que podem ser usados como aglutinantes ou como agentes de modificação de permeabilidade. Materiais de matriz úteis para a fabricação destas formas de

dosagem incluem celulose microcristalina tal como Avicel (marca registrada de FMC Corp., Philadelphia, Pa.), incluindo graus de celulose microcristalina em que aglutinantes tal como hidroxipropil metil celulose foram adicionados, ceras tal como parafina, óleos vegetais modificados, cera de carnaúba, óleo de rícino hidrogenado, cera de abelha, e similar, bem como polímeros sintéticos tal como cloreto de poli(vinila), acetato de poli(vinila), copolímeros de acetato de vinila e etileno, poliestireno, e similar. Aglutinantes solúveis em água ou agentes de modificação de liberação que podem opcionalmente ser formulados na matriz incluem polímeros solúveis em água tal como hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil metil celulose (HPMC), metil celulose, poli(N-vinil-2-pirrolidinona) (PVP), óxido de poli(etileno) (PEO), álcool poli(vinílico) (PVA), goma xantana, carragenina, e outros tais materiais naturais e sintéticos. Além disso, materiais que funcionam como agentes de modificação de liberação incluem materiais solúveis em água tal como açúcares ou sais. Materiais solúveis em água preferidos incluem lactose, sacarose, glicose, e manitol, bem como HPC, HPMC, e PVP.

[00057] Um processo para fabricar multiparticulados de matriz é o processo de extrusão/esferonização. Para este processo, o tofacitinibe é aglomerado úmido com um aglutinante, extrusado através de uma placa perfurada ou matriz, e colocou em um disco giratório. O extrusado idealmente quebra em pedaços que são arredondados em esferas, esferoides, ou varas arredondadas na placa giratória. Outro processo e composição para este método envolve usar água a massa úmida uma mistura compreendendo cerca de 20 a 75% de celulose microcristalina misturada com, correspondentemente, cerca de 80 a 25% de tofacitinibe.

[00058] Outro processo para fabricar multiparticulados de matriz é a preparação de grânulos de cera. Neste processo, uma quantidade desejada de tofacitinibe é agitada com cera líquida para formar uma mis-

tura homogênea, resfriada e em seguida forçada através de uma peneira para formar grânulos. Materiais de matriz preferidos são substâncias cerosas. Algumas substâncias cerosas preferidas são óleo de rícino hidrogenado e cera de carnaúba e álcool estearílico.

[00059] Um outro processo para fabricar multiparticulados de matriz envolve usar um solvente orgânico para ajudar a mistura do tofacitinibe com o material matriz. Esta técnica pode ser usada quando é desejado utilizar um material matriz com um ponto de fusão inadequadamente alto que, se o material fosse empregado em um estado fundido, causaria a decomposição do fármaco ou do material matriz, ou resultaria em uma viscosidade de fusão inaceitável, desse modo prevenindo mistura de tofacitinibe com o material matriz. Tofacitinibe e material matriz podem ser combinados com uma quantidade modesta de solvente para formar uma pasta, e em seguida forçado através de uma peneira para formar grânulos dos quais o solvente é em seguida removido. Alternativamente, tofacitinibe e material matriz podem ser combinados com bastante solvente para completamente dissolver o material matriz e a solução resultante (que pode conter partículas de fármaco sólidas) *spray* secado para formar a forma de dosagem de particulado. Esta técnica é preferida quando o material matriz for um polímero sintético de peso molecular alto tal como um éter de celulose ou éster de celulose. Solventes tipicamente empregados para o processo incluem acetona, etanol, isopropanol, acetato de etila, e misturas de dois ou mais.

[00060] Em uma modalidade, os multiparticulados de matriz são formados pelo processo de congelamento por *spray* de fusão. O núcleo de congelamento por fusão compreende um material matriz. O material matriz serve duas funções. Primeiro, o material matriz permite formação de núcleos relativamente lisos, redondos que são amenos a revestimento. Segundo, o material matriz liga-se aos excipientes opci-

onais e/ou fármacos que podem ser incorporados no núcleo. O material matriz tem as seguintes propriedades físicas: uma viscosidade suficientemente baixa no estado fundido para formar multiparticulados, como detalhado abaixo; e rapidamente congela em um sólido quando resfriado abaixo de seu ponto de fusão. Para esses multiparticulados incorporando fármaco no núcleo, a matriz preferivelmente tem um ponto de fusão abaixo daquele do ponto de fusão ou ponto de decomposição do fármaco, e não substancialmente dissolve o fármaco.

[00061] Os núcleos congelados por fusão consistem essencialmente em uma fase contínua de material matriz e opcionalmente outros excipientes, com partículas de fármaco opcionais e partículas de agente de inchaço opcionais encapsulados dentro. Por causa disto, uma quantidade suficiente de material matriz deve estar presente para formar núcleos lisos que são grandes o bastante para revestir. No caso de núcleos contendo partículas sólidas, tal como fármaco ou agente de inchaço, o núcleo deve conter uma quantidade suficiente de material matriz para encapsular o fármaco e agente de inchaço para formar núcleos relativamente lisos e esféricos, que são mais facilmente revestidos por processos de revestimento por *sprays* convencionais, do que processos irregularmente moldados. O material matriz pode estar presente no núcleo a partir de pelo menos cerca de 30 por cento em peso, pelo menos cerca de 50 por cento em peso, pelo menos cerca de 70 por cento em peso, pelo menos cerca de 80 por cento em peso, pelo menos cerca de 90 por cento em peso, e até 100 por cento em peso com base na massa do núcleo não revestido.

[00062] Para formar núcleos redondos pequenos, lisos, o material matriz deve ser capaz de ser fundido e em seguida atomizados. O material matriz ou mistura de materiais são sólidos a 25°C. Entretanto, o material matriz funde, ou é capaz de fundir com a adição de uma ajuda de processo opcional, em uma temperatura de menos do que 200

graus centígrados para ser adequado para processamento de congelamento por fusão descrito abaixo. Preferivelmente, o material matriz tem um ponto de fusão entre 50°C e 150°C. Embora o termo "fusão" geralmente se refira à transição de um material cristalino de seu cristalino a seu estado líquido, que ocorre em seu ponto de fusão e o termo "fundido" geralmente refere-se a um tal material cristalino em seu estado fluido, quando aqui usados, os termos são mais amplamente usados. No caso de "fusão," o termo é usado para se referir ao aquecimento de qualquer material ou mistura de materiais suficientemente que se torna fluido no sentido que pode ser bombeado ou pode ser atomizado de uma maneira similar a um material cristalino no estado fluido. Igualmente "fundido" refere-se a qualquer material ou mistura de materiais que estão em tal um estado fluido.

[00063] O material matriz é selecionado a partir do grupo consistindo em ceras, álcoois de cadeia longa (C_{12} ou maior), ésteres de ácido graxo, ésteres de ácido graxo glicolizado, fosfoglicerídeos, éteres alquílicos de polioxietileno, ácidos carboxílicos de cadeia longa (C_{12} ou maior), álcoois do açúcar, e misturas dos mesmos. Materiais de matriz exemplares incluem formas altamente purificadas de ceras, tal como cera de Camauba, cera de abelha branca e amarela, cera de ceresina, cera microcristalina, e cera de parafina; álcoois de cadeia longa, tal como álcool estearílico, álcool cetílico e polietileno glicol; ésteres de ácido graxo (da mesma forma conhecido como gorduras ou glicerídeos), tal como palmitato de isopropila, miristato de isopropila, monooleato de glicerila, monoestearato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, misturas de mono-, di-, e triaquil glicerídeos, incluindo misturas de mono-, di-, e tribeenato de glicerila, triestearato de glicerila, tripalmitato de glicerila e óleos vegetais hidrogenados, incluindo óleo de caroço de algodão hidrogenado; ésteres de ácido graxo glicolizado, tal como estearato de polietileno glicol e diestearato de polietileno glicol; éteres

alquílicos de polioxietileno; derivados de óleo de rícino polietoxilados; ácidos carboxílicos de cadeia longa tal como ácido esteárico; e álcoois do açúcar tal como manitol e eritritol. O material matriz pode compreender misturas de materiais, tal como misturas de qualquer do anterior.

[00064] O núcleo pode da mesma forma conter uma variedade de outros excipientes, presentes no núcleo em uma quantidade de 0 a 40 por cento em peso, com base na massa do núcleo não revestido. Um excipiente preferido é um realçador de dissolução, que pode ser usado para aumentar a taxa de captação de água pelo núcleo e expansão consequente do agente de inchaço. O realçador de dissolução é um material diferente daquele do material matriz. O realçador de dissolução pode estar em uma fase separada ou uma única fase com o material matriz. Preferivelmente, pelo menos uma porção do realçador de dissolução é fase separada do material matriz. Quando água entra no núcleo, o realçador de dissolução dissolve, deixando canais que permitem água mais rapidamente entrar no núcleo. Em geral, realçadores de dissolução são compostos anfifílicos e são geralmente mais hidrofílicos do que os materiais de matriz. Exemplos de realçadores de dissolução incluem: tensoativos tais como poloxâmeros, sal de docusato, derivados de óleo de rícino de polioxietileno, polissorbatos, lauril sulfato de sódio, e monoésteres de sorbitano; açúcares, tal como glicose, xilitol, sorbitol e maltitol; sais, tal como cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de lítio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, sulfato de sódio, sulfato de potássio, carbonato de sódio, sulfato de magnésio e fosfato de potássio; e aminoácidos, tal como alanina e glicina; e misturas dos mesmos. Um realçador de dissolução tipo tensoativo é um poloxambetar (comercialmente disponível como o LUTROL ou PLURONIC series de BASF Corp.).

[00065] O núcleo pode da mesma forma conter outros excipientes

opcionais, tal como agentes que inibem ou atrasam a liberação de fármaco dos multiparticulados. Tais agentes de inibição de dissolução são geralmente hidrofóbicos e incluem dialquilftalatos tal como ftalato de dibutila, e ceras de hidrocarboneto, tal como cera microcristalina e cera de parafina. Outra classe útil de excipientes compreende materiais que podem ser usados para ajustar a viscosidade do alimento fundido para formar os núcleos. Tais excipientes de ajuste de viscosidade geralmente compõem 0 a 25 por cento em peso do núcleo. A viscosidade do alimento fundido é uma variável fundamental na obtenção de núcleos com uma distribuição de tamanho de partícula estreita. Por exemplo, quando um atomizador de disco giratório é empregado, é preferido que a viscosidade da mistura fundida seja pelo menos cerca de 1 cp e menos do que cerca de 10,000 cp, preferivelmente pelo menos 50 cp e menos do que cerca de 1000 cp. Se a mistura fundida tiver uma viscosidade fora destas faixas, um agente ajuste de viscosidade pode ser adicionado para obter uma mistura fundida dentro da faixa de viscosidade. Exemplos de excipientes de redução de viscosidade incluem álcool estearílico, álcool cetílico, polietileno glicol de baixo peso molecular (isto é, menos do que cerca de 1000 daltons), álcool isopropílico, e água. Exemplos de excipientes de aumento de viscosidade incluem cera microcristalina, cera de parafina, cera sintética, polietileno glicóis de alto peso molecular (isto é, maior do que cerca de 5000 daltons), etil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, metil celulose, dióxido de silício, celulose microcristalina, silicato de magnésio, açúcares, e sais.

[00066] Para essas modalidades contendo um fármaco no núcleo, outros excipientes podem ser adicionados para ajustar as características de liberação do fármaco dos núcleos. Por exemplo, um ácido ou base pode ser incluído na composição para modificar a taxa em que fármaco é liberado em um ambiente de uso aquoso. Exemplos de áci-

dos ou bases que podem ser incluídos na composição incluem ácido cítrico, ácido adípico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, fosfato de sódio di- e tribásico, fosfato de cálcio di- e tribásico, mono-, di-, e trietanolamina, bicarbonato de sódio e diidrato de citrato de sódio. Tais excipientes podem compor 0 a 25 por cento em peso do núcleo, com base na massa total do núcleo.

[00067] Ainda outros excipientes podem ser adicionados para melhorar processamento, tais como excipientes para reduzir a carga estática nos núcleos ou reduzir a temperatura de fusão do material matriz. Exemplos de tais agentes antiestáticos incluem talco e dióxido de silício. Flavorizantes, colorantes, e outros excipientes podem da mesma forma ser adicionados em suas quantidades habituais para seus propósitos habituais. Tais excipientes podem compor 0 a 25 por cento em peso do núcleo, com base na massa total do núcleo.

[00068] Os multiparticulados são feitos por meio de um processo de congelamento por fusão compreendendo as etapas: (a) formar uma mistura fundida compreendendo o fármaco, o glicerídeo (ou outras ceras), e quaisquer agentes de modificação de liberação; (b) liberar a mistura fundida da etapa (a) a meios de atomização para formar gotículas da mistura fundida; e (c) congelar as gotículas da etapa (b) para formar multiparticulados.

[00069] As condições de processamento são escolhidas para manter a cristalinidade do fármaco. A temperatura da mistura fundida é mantida abaixo do ponto de fusão do fármaco. Preferivelmente, pelo menos 70 por cento em peso de fármaco permanece cristalino dentro do alimento fundido, mais preferivelmente, pelo menos 80 por cento em peso e preferivelmente pelo menos 90 por cento em peso.

[00070] O termo "mistura fundida" quando aqui usado refere-se a uma mistura de fármaco, glicerídeo (ou outras ceras), e quaisquer agentes de modificação de liberação requereram o aquecimento sufi-

ciente para que a mistura torne-se suficientemente fluida, para que a mistura possa ser formada em gotículas ou ser atomizada. Atomização da mistura fundida pode ser realizada usando quaisquer dos métodos de atomização descritos abaixo. Geralmente, a mistura é fundida no sentido que fluirá quando submetida a uma ou mais forças tais como pressão, cisalhamento, e força centrífuga, tal como aquela mostrada por um atomizador centrífugo ou de disco giratório. Desse modo, a mistura de agente de modificação de fármaco/liberação/glicerídeo pode ser considerada "fundida" quando qualquer porção da mistura de agente de modificação de fármaco/liberação/glicerídeo torna-se suficientemente fluida de forma que a mistura, como um todo, possa ser atomizada. Geralmente, uma mistura é suficientemente fluida para atomização quando a viscosidade da mistura fundida é menor do que cerca de 20.000 cp. Frequentemente, a mistura torna-se fundida quando a mistura é aquecida acima do ponto de fusão da mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo, em casos onde a mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo é suficientemente cristalina para ter um ponto de fusão relativamente forte; ou, quando a mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo é amorfa, acima do ponto de amolecimento da mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo. A mistura fundida é, portanto, frequentemente uma suspensão de partículas sólidas em uma matriz fluida. Em uma modalidade preferida, a mistura fundida compreende uma mistura de partículas de fármaco substancialmente cristalinas suspensas em uma mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo que é substancialmente fluida. Em tais casos, uma porção do fármaco pode ser dissolvida na mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo e uma porção da mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo pode permanecer sólida.

[00071] Virtualmente qualquer processo pode ser usado para for-

mar a mistura fundida. Um método envolve aquecer a mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo em um tanque até que seja fluido e em seguida adicionar o fármaco à mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo fundida. Geralmente, a mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo é aquecida em uma temperatura de cerca de 10°C. ou mais acima da temperatura em que tornar-se fluida. Quando um ou mais dos componentes de agente de modificação de liberação/glicerídeo é cristalino, este é geralmente cerca de 10°C. ou mais acima do ponto de fusão do material de ponto de fusão mais baixo da mistura. O processo é realizado de forma que pelo menos uma porção do alimento permanece fluida até que atomizada. Uma vez que a mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo tornou-se fluida, o fármaco pode ser adicionado ao veículo fluido ou de "fusão". Embora o termo "fusão" geralmente refere-se especificamente à transição de um material cristalino de seu estado cristalino para líquido que ocorre em seu ponto de fusão e o termo "fundido" geralmente refere-se a tal um material cristalino em seu estado fluido, quando aqui usado, os termos são mais amplamente usados, referindo-se no caso de "fusão" ao aquecimento de qualquer material ou mistura de materiais suficientemente que torna-se fluida no sentido que pode ser bombeada ou atomizada de uma maneira similar a um material cristalino no estado fluido. Igualmente "fundido" refere-se a qualquer material ou mistura de materiais que estão em um tal estado fluido. Alternativamente, o fármaco, o glicerídeo (ou outra cera), e o agente de modificação de liberação podem ser adicionados ao tanque e a mistura aquecida até a mistura tornar-se fluida.

[00072] Uma vez que a mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo tornou-se fluida e o fármaco foi adicionado, a mistura fundida é misturada para garantir que o fármaco seja uniformemente distribuído neste. Mistura é geralmente feita usando meios mecânicos,

tais como misturadores suspensos, misturadores magneticamente direcionados e barras de agitação, misturadores planetários, e homogeneizadores. Opcionalmente, os teores do tanque podem ser bombeados fora do tanque e através de um misturador em linha, estático ou extrusor e em seguida retornado ao tanque. A quantidade de cisalhamento usado para misturar o alimento fundido deveria ser suficientemente alta para garantir distribuição uniforme do fármaco no veículo fundido. A quantidade de cisalhamento é mantida baixa o bastante desse modo a forma do fármaco não muda, isto é, para causar um aumento na quantidade de fármaco amorfo ou uma mudança na forma cristalina do fármaco. É da mesma forma preferido que o cisalhamento não seja tão alto quanto para reduzir o tamanho de partícula dos cristais de fármaco. A mistura fundida pode ser misturada a partir de alguns minutos a várias horas, o tempo de mistura sendo dependente da viscosidade do alimento e da solubilidade de fármaco e quaisquer excipientes opcionais no veículo.

[00073] Um método alternativo de preparar a mistura fundida é usar dois tanques, fundindo o glicerídeo (ou outras ceras) ou o agente de modificação de liberação em um tanque e o outro componente em outro tanque. O fármaco é adicionado a um destes tanques e misturados como descrito acima. As duas fusões são em seguida bombeadas através de um misturador estático em-linha ou extrusor para produzir uma única mistura fundida que é direcionada ao processo de atomização descrito abaixo.

[00074] Outro método que pode ser usado para preparar a mistura fundida é usar um sistema de tanque continuamente agitado. Neste sistema, o fármaco, glicerídeo (ou outras ceras), e agente de modificação de liberação são continuamente adicionados a um tanque aquecido equipado com meios para agitação contínua, enquanto o alimento fundido é continuamente removido do tanque. Os teores do tanque são

aquecidos tal que a temperatura dos teores é cerca de 10 °C. ou mais acima do ponto de fusão do veículo. O fármaco, glicerídeo (ou outras ceras), e agente de modificação de liberação são adicionados em tais proporções que a mistura fundida removida do tanque tem a composição desejada. O fármaco é tipicamente adicionado na forma sólida e pode ser pré-aquecido antes da adição ao tanque. O glicerídeo (ou outras ceras), e agente de modificação de liberação podem da mesma forma ser pré-aquecidos ou ainda pré-fundidos antes da adição ao sistema de tanque continuamente agitado.

[00075] Em outro método para formar a mistura fundida é por um extrusor. Por "extrusor" é significado um dispositivo ou coleção de dispositivos que criam um extrusado fundido por calor e/ou força de cisalhamento e/ou produz um extrusado uniformemente misturado de uma alimentação sólida e/ou líquida (por exemplo, fundida). Tais dispositivos incluem, porém não são limitados a extrusores de única hélice; extrusores de hélice dupla, incluindo extrusores cogiratórios, de contra-revolução, de entrelaçamento, e de não entrelaçamento; extrusores de múltiplas hélices; extrusores *ram*, consistindo em um cilindro aquecido e um pistão por extrusar o alimento fundido; extrusores de bomba de engrenagem, consistindo em uma bomba de engrenagem aquecida, geralmente contra girando, que simultaneamente aquece e bombeia o alimento fundido; e extrusores de transporte. Extrusores de transporte compreendem meios de transporte para transportar alimentos sólidos e/ou em pó, tal, tal como um transportador de hélice ou transportador pneumático, e uma bomba.

[00076] Pelo menos uma porção dos meios de transportador é aquecida em uma temperatura suficientemente alta para produzir a mistura fundida. A mistura fundida pode opcionalmente ser direcionada a um tanque de acúmulo, antes de ser direcionado a uma bomba, que dirige a mistura fundida em um atomizador. Opcionalmente, um mistu-

rador de em-linha pode ser usado antes ou depois da bomba para garantir que a mistura fundida seja substancialmente homogênea. Em cada um destes extrusores a mistura fundida é misturada para formar um extrusado uniformemente misturado. Tais misturas podem ser realizadas por vários meios mecânicos e de processamento, incluindo elementos de mistura, elementos de amassadura, e mistura por cisalhamento por fluxo invertido. Desse modo, em tais dispositivos, a composição é alimentada ao extrusor, que produz uma mistura fundida que pode ser direcionada ao atomizador.

[00077] Em uma modalidade, a composição é alimentada ao extrusor na forma de um pó sólido. O alimento em pó pode ser preparado usando métodos bem conhecidos na técnica por obter misturas em pó com uniformidade de teor alto. Geralmente, é desejável que o tamanho de partícula do fármaco, glicerídeo (ou outras ceras), e agente de modificação de liberação seja similar para obter uma mistura substancialmente uniforme. Entretanto, isto não é essencial à prática bem sucedida da invenção.

[00078] Um exemplo de um processo para preparar uma mistura substancialmente uniforme é como segue. Primeiro, o glicerídeo (ou outras ceras) e agente de modificação de liberação são moídos de forma que seus tamanhos de partícula sejam cerca dos mesmos como aquele do fármaco; em seguida, o fármaco, glicerídeo (ou outras ceras), e agente de modificação de liberação são misturados em um misturador V durante 20 minutos; a mistura resultante é em seguida desaglomerada para remover partículas grandes; a mistura resultante é finalmente misturada durante um adicional de 4 minutos. Em alguns casos é difícil de moer o glicerídeo (ou outras ceras), e agente de modificação de liberação ao tamanho de partícula desejado visto que muitos destes materiais tendem a ser substâncias cerosas e o calor gerado durante o processo de moagem pode colar o *kit* de moagem. Em tais

casos, partículas pequenas do glicerídeo (ou outras ceras), e agente de modificação de liberação podem ser formados usando um processo de fusão ou congelamento por *spray*, como descrito abaixo. As partículas congeladas resultantes de glicerídeo (ou outras ceras), e agente de modificação de liberação podem em seguida ser misturados com o fármaco para produzir a alimentação para o extrusor.

[00079] Outro método para produzir a alimentação ao extrusor é fundir o glicerídeo (ou outras ceras) e agente de modificação de liberação em um tanque, misturar no fármaco como descrito acima para o sistema de tanque, e em seguida resfriar a mistura fundida, produzindo uma mistura solidificada de fármaco e veículo. Esta mistura solidificada pode em seguida ser moída em um tamanho de partícula uniforme e alimentada ao extrusor.

[00080] Um sistema de extrusor de duas alimentações pode da mesma forma ser usado para produzir a mistura fundida. Neste sistema o fármaco, glicerídeo (ou outras ceras) e agente de modificação de liberação, todos na forma em pó, são alimentados ao extrusor através dos mesmos ou diferentes orifícios de alimentação. Desta maneira, a necessidade por misturar os componentes é eliminada.

[00081] Alternativamente, o glicerídeo (ou outras ceras) e agente de modificação de liberação na forma de pó podem ser alimentados ao extrusor em um certo ponto, permitindo o extrusor fundir o glicerídeo (ou outras ceras) e agente de modificação de liberação. O fármaco é em seguida adicionado ao glicerídeo fundido (ou outras ceras) e agente de modificação de liberação através de um segundo orifício de liberação de alimentação forma parte ao longo do comprimento do extrusor, desse modo minimizando o tempo de contato do fármaco com o glicerídeo fundido (ou outras ceras) e agente de modificação de liberação. Quanto mais próximo o segundo orifício de liberação de alimentação está da saída de extrusor, mais baixo é o tempo de residência de

fármaco no extrusor. Extrusores de alimentação múltiplos podem ser usados quando excipientes opcionais são incluídos no multiparticulado.

[00082] Em outro método, a composição está na forma de partículas sólidas grandes ou uma massa sólida, no lugar de um pó, quando alimentada ao extrusor. Por exemplo, uma mistura solidificada pode ser preparada como descrito acima e em seguida moldada para ajustar no cilindro de um extrusor *ram* e usado diretamente sem moagem.

[00083] Em outro método, o glicerídeo (ou outras ceras) e agente de modificação de liberação podem ser primeiro fundidos em, por exemplo, um tanque, e alimentados ao extrusor na forma fundida. O fármaco, tipicamente na forma em pó, pode ser em seguida ser introduzido ao extrusor pelo mesmo ou um orifício de liberação diferente usado para alimentar o glicerídeo (ou outras ceras) e agente de modificação de liberação no extrusor. Este sistema tem a vantagem de separar a etapa de fusão para o glicerídeo (ou outras ceras) e agente de modificação de liberação da etapa de mistura, minimizando contato do fármaco com o glicerídeo fundido (ou outras ceras) e agente de modificação de liberação.

[00084] Em cada um dos métodos acima, o extrusor deveria ser designado tal que produz uma mistura fundida com os cristais de fármaco uniformemente distribuída na mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo. Geralmente, a temperatura do extrusado deveria ser aproximadamente 10 °C. ou mais acima da temperatura em que o fármaco e mistura de veículo tornam-se fluidos. As várias zonas no extrusor deveriam ser aquecidas em temperaturas apropriadas para obter a temperatura de extrusado desejada bem como o grau desejado de mistura ou cisalhamento, usando procedimentos bem conhecidos na técnica. Como discutido acima para mistura mecânica, um cisalhamento mínimo deveria ser usado para produzir uma mistura fundida

uniforme, tal que a forma cristalina do fármaco é inalterada e aquela dissolução ou formação de fármaco amorfo é minimizada.

[00085] A alimentação é preferivelmente fundida antes de congelar durante pelo menos 5 segundos, mais preferivelmente pelo menos 10 segundos, e preferivelmente pelo menos 15 segundos, para garantir homogeneidade adequada da fusão de agente de modificação de fármaco/liberação/glicerídeo. É da mesma forma preferido que a mistura fundida permaneça fundida durante não mais do que cerca de 20 minutos para limitar exposição do fármaco à mistura fundida. Como descrito acima, dependendo da reatividade da mistura de agente de modificação de liberação/glicerídeo escolhida, pode ser preferível também reduzir o tempo que a mistura é fundida para bem abaixo de 20 minutos para limitar degradação de fármaco em um nível aceitável. Em tais casos, tais misturas podem ser mantidas no estado fundido durante menos do que 15 minutos, e em alguns casos, ainda menos do que 10 minutos. Quando um extrusor é usado para produzir a alimentação fundida, os tempos acima referem-se ao tempo médio de quando material é introduzido ao extrusor para quando a mistura fundida é congelada. Tais tempos médios podem ser determinados por procedimentos bem conhecidos na técnica. Em um método exemplar, uma quantidade pequena de tintura ou outro composto similar é adicionada à alimentação enquanto o extrusor estiver operando sob condições nominais. Multiparticulados congelados são em seguida coletados com o passar do tempo e analisados para a tintura, da qual o tempo médio é determinado.

[00086] Uma vez que a mistura fundida foi formada, é liberada a um atomizador que quebra a alimentação fundida em gotículas pequenas. Virtualmente qualquer método pode ser usado para liberar a mistura fundida ao atomizador, incluindo o uso de bombas e vários tipos de dispositivos pneumáticos (por exemplo, recipientes pressurizados, po-

tes de pistão). Quando um extrusor é usado para formar a mistura fundida, o próprio extrusor pode ser usado para liberar a mistura fundida ao atomizador. Tipicamente, a mistura fundida é mantida em uma temperatura elevada enquanto liberando a mistura ao atomizador para prevenir solidificação da mistura e manter a mistura fundida fluindo.

[00087] Geralmente, atomização ocorre em uma de várias maneiras, incluindo (1) por "pressão" ou bocais de único-fluido; (2) por bocais de dois-fluidos; (3) por atomizadores centrífugos ou de disco giratório, (4) por bocais ultrassônicos; e (5) por bocais de vibração mecânicos. Descrições detalhadas de processos de atomização podem ser encontradas em Lefebvre, *Atomization and Sprays* (1989) ou em Perry's *Chemical Engineers' Handbook* (7th Ed. 1997). Preferivelmente, um atomizador centrífugo ou de disco giratório é usado, tal como o atomizador giratório FX1 100-mm fabricado por Niro A/S (Soeborg, Denmark).

[00088] Uma vez que a mistura fundida foi atomizada, as gotículas são congeladas, tipicamente por contato com um gás ou líquido em uma temperatura abaixo da temperatura de solidificação das gotículas. Tipicamente, é desejável que as gotículas sejam congeladas em menos do que cerca de 60 segundos, preferivelmente em menos do que cerca de 10 segundos, mais preferivelmente em menos do que cerca de 1 segundo. Frequentemente, o congelamento em temperatura ambiente resulta na solidificação suficientemente rápida das gotículas. Entretanto, a etapa de congelamento frequentemente ocorre em um espaço incluso para simplificar coleção dos multiparticulados. Em tais casos, a temperatura dos meios de congelamento (gás ou líquido) aumentará com o passar do tempo quando as gotículas são introduzidas no espaço incluso, potencialmente efetuando a formação dos multiparticulados ou a estabilidade química do fármaco. Desse modo, um gás de resfriamento ou líquido é frequentemente circulado através do es-

paço incluso para manter uma temperatura de congelamento constante. Quando é desejável minimizar o tempo que o fármaco é exposto a altas temperaturas, por exemplo, para prevenir degradação, o gás de resfriamento ou líquido podem ser resfriados abaixo da temperatura ambiente para promover congelamento rápido, desse modo minimizando formação de degradantes.

[00089] Seguindo formação dos multiparticulados, pode ser desejado pós-tratar os multiparticulados para melhorar cristalinidade de fármaco e/ou a estabilidade do multiparticulado.

[00090] Os multiparticulados podem da mesma forma ser misturados ou combinados com um ou mais materiais farmacologicamente aceitáveis para formar uma forma de dosagem adequada. Formas de dosagem adequadas incluem comprimidos, cápsulas, sachês, pós orais para constituição, e similar.

[00091] Seguindo formação dos multiparticulados congelados por *spray* de fusão, os multiparticulados podem opcionalmente ser revestidos com um revestimento exterior adicional. O revestimento exterior pode ser qualquer revestimento convencional, tal como um revestimento de película protetora, um revestimento para fornecer liberação atrasada ou prolongada do fármaco, ou para fornecer mascaramento do sabor.

[00092] Em uma modalidade, o revestimento é um revestimento entérico para fornecer liberação atrasada do fármaco. Por "revestimento entérico" é significado um revestimento resistente a ácido que permanece intacto e não dissolve em pH menor do que cerca de 4. O revestimento entérico envolve o multiparticulado de forma que a camada de dispersão amorfa sólida não dissolva ou corra no estômago. O revestimento entérico pode incluir um polímero de revestimento entérico. Polímeros de revestimento entérico são geralmente poliácidos tendo um pK_a de cerca de 3 a 5. Exemplos de polímeros de revestimento en-

térico incluem: derivados de celuloses, tal como ftalato de acetato de celulose, trimelitato de acetato de celulose, succinato de acetato de hidroxipropil metil celulose, succinato de acetato de celulose, carboxi metil etil celulose, ftalato de metilcelulose, e ftalato de etilidróxi celulose; polímeros de vinila, tais como ftalato de acetato polivinila, copolímero de acetato de vinila-anidrido maleico; poliacrilatos; e polimetacrilatos tal como copolímero de acrilato de metila-ácido metacrílico, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-acrilato de octila; e copolímero de estireno- mono-éster maleico. Estes ou podem ser usados sozinhos ou em combinação, ou juntamente com outros polímeros daqueles mencionados acima.

[00093] Uma classe de materiais de revestimento entérico é o copolímero de ácido metacrílico farmacêuticamente aceitável que é copolímeros, aniônicos no caráter, com base em ácido metacrílico e metacrilato de metila. Alguns destes polímeros são conhecidos e vendidos como polímeros entéricos, por exemplo, tendo uma solubilidade em meios aquosos em pH 5,5 e acima, tal como os polímeros entéricos EUDRAGIT comercialmente disponíveis, tal como Eudragit L 30, um polímero sintetizado a partir de metacrilato de dimetilaminoetila e Eudragit S e Eudragit FS.

[00094] Os revestimentos exteriores podem incluir plastificantes convencionais, incluindo ftalato de dibutila; sebacato de dibutila; ftalato de dietila; ftalato de dimetila; citrato de trietila; benzoato de benzila; butila e ésteres de glicol de ácidos graxos; óleo mineral; ácido oleico; ácido esteárico; álcool cetílico; álcool estearílico; óleo de rícino; óleo de milho; óleo de coco; e óleo de cânfora; e outros excipientes tais como agentes antiaderência, deslizantes, etc.. Para plastificantes, citrato de trietila, óleo de coco e sebacato de dibutila são particularmente preferidos.

[00095] Revestimentos exteriores podem ser formados usando pro-

cessos de revestimento termorreversíveis e com base em solvente. Em processos com base em solvente, o revestimento é feito primeiro formando-se uma solução ou suspensão compreendendo o solvente, o material de revestimento e aditivos de revestimento opcionais. Os materiais de revestimento podem ser completamente dissolvidos no solvente de revestimento, ou apenas dispersos no solvente como uma emulsão ou suspensão ou uma combinação dos dois. Dispersões de látex são um exemplo de uma emulsão ou suspensão que pode ser útil como em um processo de revestimento com base em solvente. Em um aspecto, o solvente é um líquido em temperatura de ambiente.

[00096] Revestimento pode ser conduzido por técnicas convencionais, tal como por revestidores de autoclave, granuladores giratórios e revestidores de leito fluidificado tal como *spray* de topo, *spray* tangencial ou *spray* base (revestimento de Wurster). Um método de *spray* de topo pode da mesma forma ser usado para aplicar o revestimento. Neste método, solução de revestimento é pulverizada abaixo dos núcleos fluidificados. O solvente evapora dos núcleos revestidos e os núcleos revestidos são refluidificados no aparato. Revestimento continua até que a espessura de revestimento desejada seja obtida. Composições e métodos para preparar os multiparticulados desta modalidade são detalhados nos seguintes Pedidos de Patente US, US 2005-0181062, US 2005-0181062, US 2008-0199527, US 2005-0186285A1 que estão incorporados aqui como referência em sua totalidade.

[00097] Os multiparticulados da invenção geralmente são de um diâmetro médio de cerca de 40 a cerca de 3.000 microns, com uma faixa preferida de 50 a 1.000 microns, e preferivelmente de cerca de 100 a 300 microns. Enquanto os multiparticulados puderem ter qualquer forma e textura, é preferido que eles sejam esféricos, com uma textura de superfície lisa. Estas características físicas dos multiparticulados melhoram suas propriedades de fluxo, lhes permite ser unifor-

memente revestidos (se desejado). Quando aqui usado, o termo "cerca de" significa +/- 10% do valor.

[00098] Os multiparticulados da presente invenção são particularmente adequados para liberação controlada ou liberação atrasada ou qualquer combinação destes dois perfis de liberação quando apresentados em um ambiente de uso. Quando aqui usado, um "ambiente de uso" pode ser o ambiente *in vivo* do trato gastrointestinal (GI) ou os testes de dissolução *in vitro* descritos aqui. Informação a cerca das taxas de liberação *in vivo* podem ser determinadas a partir do perfil farmacocinético usando desconvolução padrão ou tratamento de Wagner-Nelson dos dados que deveriam ser facilmente conhecidos por aqueles versados na técnica.

[00099] Uma vez que os multiparticulados matriz de tofacitinibe são formados através de métodos descritos acima, eles podem ser misturados com excipientes compressíveis tal como lactose, celulose microcristalina, fosfato de dicálcio, e similar e a mistura comprimida para formar um comprimido ou cápsula. Disintegrantes tal como glicolato de amido de sódio ou poli(vinil pirrolidona) reticulada são da mesma forma de forma úteis empregados. Comprimidos ou cápsulas preparados por este método desintegram quando colocados em um meio aquoso (tal como o trato GI), desse modo expondo a matriz de multiparticulado que libera tofacitinibe a partir deste ponto.

[000100] Outros excipientes de formulação convencionais podem ser empregados na porção de liberação controlada da invenção, incluindo aqueles excipientes bem conhecidos na técnica, por exemplo, como descrito em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition (2000). Geralmente, excipientes tal como tensoativo, modificadores de pH, cargas, materiais de matriz, agentes de complexação, solubilizadores, pigmentos, lubrificantes, deslizantes, flavorizantes, e assim por diante podem ser usados para propósitos habituais e em

quantidades típicas sem adversamente afetar as propriedades das composições.

[000101] Materiais de matriz de exemplo, cargas, ou diluentes incluem lactose, manitol, xilitol, dextrose, sacarose, sorbitol, açúcar compressível, celulose microcristalina, celulose em pó, amido, amido pré-gelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, dextrose, maltodextrina, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, sulfato de cálcio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, poloxâmeros, óxido de polietileno, hidroxipropil metil celulose e misturas dos mesmos.

Liberação Prolongada - Sistemas Osmóticos

[000102] Em outra modalidade, tofacitinibe é incorporado em dispositivos de liberação osmóticos ou "bombas osmóticas" como eles são conhecidos na técnica. Bombas osmóticas compreendem um núcleo contendo uma composição osmoticamente eficaz cercado por uma membrana semipermeável. O termo "semipermeável" neste contexto significa que água pode facilmente difundir através da membrana, porém solutos dissolveram em água tipicamente pode não facilmente difundir através da membrana relativa à taxa de difusão de água através da membrana. Em uso, quando colocou em um ambiente aquoso, o dispositivo absorve água devido à atividade osmótica da composição de núcleo. Devido à natureza semipermeável da membrana circundante, os teores do dispositivo (incluindo tofacitinibe e quaisquer excipientes) não passam através das regiões não porosas da membrana e são direcionados por pressão osmótica para sair do dispositivo através de uma abertura ou passagem pré-fabricada na forma de dosagem ou, alternativamente, formada *in situ* no trato GI como pelo estourando de pontos fracos intencionalmente incorporados no revestimento sob a influência de pressão osmótica. A composição osmoticamente eficaz inclui espécies solúveis em água, que geram uma pressão osmótica

coloidal e polímeros dilatáveis em água. Exemplos de tais formas de dosagem são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, veja Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edição, 2006 Capítulo 47; página 950-1 e incorporado aqui como referência.

[000103] Em uma modalidade da presente invenção, tofacitinibe está incorporado em um dispositivo de liberação osmótico de bicamada tal que a composição contendo tofacitinibe deve incluir um agente de arrastamento na forma de um polímero dilatável em água e uma segunda camada de impulso ou camada de inchaço de água que contém polímeros dilatáveis em água e/ou agentes osmoticamente ativos, porém não contém qualquer agente ativo. O comprimido de bicamada ou cápsula é envolvido por uma membrana semipermeável que contém um ou mais aberturas que são fabricadas na forma de dosagem através de tais técnicas como perfuração a laser. Tais polímeros dilatáveis em águas são frequentemente referidos para nas técnicas farmacêuticas como um "osmopolímero" ou um "hidrogel." O agente de arrastamento suspende ou arrasta o fármaco para ajudar na liberação do fármaco através do(s) orifício(s) de liberação. Enquanto não desejando ser ligado por qualquer teoria particular, acredita-se que sob a inibição de água na forma de dosagem, o agente de arrastamento tem bastante viscosidade para permitir suspender ou arrastar o fármaco, enquanto ao mesmo tempo permanecendo suficientemente fluido para permitir o agente de arrastamento passar através do(s) orifício(s) de liberação juntamente com o fármaco. A quantidade do presente de agente de arrastamento na composição contendo tofacitinibe pode variar de cerca de 20% em peso a cerca de 95% em peso. O agente de arrastamento pode ser um único material ou uma mistura de materiais. Óxido de polietileno não reticulado (PEO) pode ser usado como o agente de arrastamento. Outros agentes de arrastamento adequados incluem hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil celulosemetil (HPMC), metil-

celulose (MC), hidroxietil celulose (HEC) e polivinil pirrolidona (PVP), bem como misturas destes polímeros com PEO.

[000104] A escolha do peso molecular para o PEO depende em parte em se o PEO compõe o volume da porção de não tofacitinibe da composição contendo tofacitinibe, ou se quantidades significantes de outros excipientes solúveis em água de baixo peso molecular são incluídos; isto é, a escolha de peso molecular de PEO depende da fração da composição contendo tofacitinibe que é PEO. A composição contendo tofacitinibe não deveria tornar-se fluida rapidamente, a forma de dosagem pode dilatar e romper o revestimento que envolve o núcleo, potencialmente causando fracasso da forma de dosagem. Onde os excipientes da composição contendo tofacitinibe são principalmente PEO (por exemplo, PEO compõe cerca de 60% em peso ou mais dos componentes de não tofacitinibe da composição contendo tofacitinibe), é geralmente preferido que o PEO tenha um peso molecular médio de cerca de 100.000 a 300.000 daltons. (Quando aqui usado, referência para pesos moleculares de polímeros deveria ser empregada para significar pesos moleculares médios.)

[000105] Alternativamente, outra modalidade da presente invenção usa um peso molecular mais alto de PEO de cerca de 500.000 a 800.000 daltons em uma fração mais baixa dos excipientes de não tofacitinibe, uma porção do PEO sendo substituída com um agente de fluidificação. Ordinariamente, quando PEO compõe cerca de 60% em peso ou mais dos componentes de não tofacitinibe da composição contendo tofacitinibe, PEO tendo um peso molecular de 500.000 daltons ou mais torna a composição contendo tofacitinibe muito viscosa, e pode resultar em uma ruptura do revestimento ou pelo menos em um atraso da liberação de tofacitinibe. Entretanto, foi constatado que tal PEO de peso molecular mais alto é preferido quando os componentes de não tofacitinibe da composição contendo tofacitinibe compreendem

menos do que cerca de 60% em peso de PEO e da mesma forma contém um agente de fluidificação. Ao usar um PEO de peso molecular mais alto, a quantidade de agente de fluidificação presente na composição contendo tofacitinibe pode variar de cerca de 5 a cerca de 50% em peso, preferivelmente 10 a 30% em peso da composição contendo tofacitinibe. Agentes de fluidificação preferidos são solutos de baixo peso molecular, solúveis em água tal como açúcares não redutores e ácidos orgânicos com solubilidades aquosas de 30 mg/mL ou maior. Açúcares adequados incluem xilitol, manitol, sorbitol, e maltitol. Sais úteis como um agente de fluidificação incluem cloreto de sódio, lactato de sódio e acetato de sódio. Ácidos orgânicos úteis como um agente de fluidificação incluem ácido adípico, ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido sucínico e ácido tartárico.

[000106] A presença do agente de fluidificação, juntamente com um nível relativamente baixo de PEO de peso molecular mais alto (por exemplo, cerca de 500.000 a cerca de 800.000 daltons) permite a composição contendo tofacitinibe rapidamente alcançar uma baixa viscosidade em inibição de água. Além disso, foi constatado que uma tal modalidade é capaz de liberar quantidades relativamente altas de tofacitinibe.

[000107] A composição contendo tofacitinibe pode da mesma forma conter outros polímeros dilatáveis em água. Por exemplo, a composição contendo tofacitinibe pode conter quantidades relativamente pequenas de polímeros dilatáveis em água grandemente se expandem na presença de água. Tais polímeros dilatáveis em água incluem glicolato de amido de sódio, vendido sob o nome comercial EXPLOTAB, e croscarmelose sódica, vendida sob o nome comercial CA-DI-SOL. Tais polímeros podem estar presentes em quantidades variando de 0% em peso a 10% em peso da composição contendo tofacitinibe.

[000108] A composição contendo tofacitinibe pode opcionalmente

incluem solutos osmoticamente eficazes, frequentemente referidos como "osmogens" ou "osmoagentes". A quantidade de osmagente presente na composição contendo tofacitinibe pode variar de cerca de 0% em peso a cerca de 50% em peso, preferivelmente 10% em peso a 30% em peso da composição contendo tofacitinibe. Classes típicas de osmoagentes adequados são sais solúveis em água, açúcares, ácidos orgânicos, e outros compostos orgânicos de baixo peso molecular que são capazes de absorver água para desse modo estabelecer um gradiente de pressão osmótica através da barreira do revestimento circundante. Sais úteis típicos incluem sulfato de magnésio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, cloreto de sódio, cloreto de lítio, sulfato de potássio, carbonato de sódio, sulfito de sódio, sulfato de lítio, cloreto de potássio, e sulfato de sódio. Convencionalmente, sais de cloreto tal como cloreto de sódio são utilizados como osmoagentes.

[000109] A composição contendo tofacitinibe pode também incluir agentes de realce de solubilidade ou solubilizadores que promovem a solubilidade aquosa do fármaco, presente em uma quantidade variando de cerca de 0 a cerca de 30% em peso da composição contendo tofacitinibe. Solubilizadores úteis com tofacitinibe incluem ácidos orgânicos e sais de ácidos orgânicos, glicerídeos parciais, por exemplo, menos que derivados de glicerina completamente esterificados, incluindo glicerídeos, monoglicerídeos, diglicerídeos, derivados de glicerídeo, ésteres de polietileno glicol, ésteres de polipropileno glicol, ésteres de álcool poliidríco, éteres polioxietileno, ésteres de sorbitano, ésteres de polioxietileno sorbitano, e sais de carbonato.

[000110] Uma classe preferida de solubilizadores são ácidos orgânicos. Visto que tofacitinibe é uma base que é solubilizada por protonação, e visto que sua solubilidade em um ambiente aquoso de pH 5 ou mais alto é reduzida, acredita-se que adição de um ácido orgânico à composição contendo tofacitinibe ajuda na solubilização e consequen-

temente absorção de tofacitinibe. Até mesmo uma diminuição leve no pH da solução aquosa em pH alto resulta em aumentos dramáticos na solubilidade de tofacitinibe. Ácidos orgânicos podem da mesma forma promover estabilidade durante armazenamento antes da introdução a um ambiente de uso devido a sua tendência a manter tofacitinibe em um estado protonado.

[000111] Há uma variedade de fatores para considerar ao escolher um ácido orgânico apropriado para uso como um solubilizador com tofacitinibe em uma forma de dosagem osmótica. O ácido não deveria interagir adversamente com tofacitinibe, deveria ter solubilidade de água apropriada, e deveria fornecer boas propriedades fabricação.

[000112] Desta maneira, foi constatado que um subconjunto preferido de ácidos orgânicos que conhecem tais critérios consiste em ácidos cítricos, sucínicos, fumáricos, adípicos, málicos e tartáricos. Ácido cítrico, málico, e tartárico têm a vantagem de solubilidade de água alta e pressão osmótica alta. Ácido sucínico e fumárico oferecem uma combinação de ambas solubilidade moderada e pressão osmótica moderada.

[000113] A composição dilatável em água pode da mesma forma opcionalmente conter um colorante. O propósito do colorante é permitir identificação do lado contendo fármaco da face de comprimido para propósitos de fornecer o orifício de liberação, tal como por perfuração a laser através do revestimento. Colorantes aceitáveis incluem, porém não são limitados a, Red Lake No. 40, FD C Blue 2 e FD C Yellow 6.

[000114] A camada contendo tofacitinibe e/ou a camada de composição dilatável em água e/ou a membrana de controle de taxa funcional pode opcionalmente conter um antioxidante, tal como, porém, não limitado a BHT, BHA, metabissulfito de sódio, galato de propila, glicerina, vitamina E, ácido cítrico ou palmitato de ascorbila. O antioxidante pode estar presente em uma quantidade variando de 0 a 10% em peso

da camada de composição contendo tofacitinibe e/ou a camada de composição dilatável em água e/ou a membrana de controle de taxa funcional. Para exemplos adicionais de antioxidantes, veja C.- M. Andersson, A., Hallberg, e T. Hoegberg. Advances in the development of pharmaceutical antioxidants. *Advances in Drug Research*. 28:65-180, 1996.

[000115] Composição dilatável em água pode da mesma forma incluir outros excipientes farmaceuticamente úteis convencionais tal como um aglutinante, incluindo HPC, HPMC, HEC, MC, e PVP, uma ajuda de tabletagem, tal como celulose microcristalina, e um lubrificante tal como estearato de magnésio.

[000116] A composição dilatável em água é preparada misturando o polímero dilatável em água e os outros excipientes para formar uma mistura uniforme. Para obter uma mistura uniforme, é desejável umedecer ou secar granulado ou secar ingredientes de mistura que têm tamanhos de partícula similares usando os tipos de processos conhecidos por aqueles versados na técnica.

Produção de Comprimidos

[000117] O núcleo é preparado primeiro colocando-se uma mistura da composição contendo tofacitinibe em uma prensa de comprimido e em seguida nivelando a mistura por compressão suave. A composição dilatável em água é em seguida colocada no topo da composição contendo tofacitinibe e comprimida para completar formação do núcleo. Alternativamente, a composição dilatável em água pode ser colocada na prensa de comprimido primeiro, seguida pela composição contendo tofacitinibe.

[000118] As quantidades respectivas de composição contendo tofacitinibe e composição dilatável em água são escolhidas para fornecer liberação de tofacitinibe satisfatória. Quando é desejado fornecer uma dose de tofacitinibe grande em um tamanho de dosagem relativamente

pequeno, é desejado maximizar a quantidade de composição contendo tofacitinibe e minimizar a quantidade de composição dilatável em água, enquanto ainda obtendo bom desempenho de liberação. Nas formas de dosagem da presente invenção, quando o polímero dilatável em água na composição dilatável em água for apenas PEO, a composição contendo tofacitinibe pode compreender de cerca de 50 a cerca de 85% em peso do núcleo, e preferivelmente de cerca de 60 a cerca de 70% em peso. Estes valores correspondem a uma relação de peso da composição contendo tofacitinibe para composição dilatável em água de 1 a cerca de 5.7. Quando todo ou parte do polímero dilatável em água na composição dilatável em água compreende glicolato de amido de sódio ou croscarmelose sódica, a composição contendo tofacitinibe pode compreender de 50 a 90% em peso do núcleo, e preferivelmente de cerca de 75 a cerca de 85% em peso. Esses valores correspondem à relação de peso da composição contendo tofacitinibe para composição dilatável em água de 1 a 9. O valor absoluto do diâmetro e altura dos comprimidos da presente invenção pode variar sobre uma ampla faixa.

O Revestimento

[000119] Seguindo formação do núcleo, o revestimento semipermeável é aplicado. O revestimento deveria ter permeabilidade de água alta e uma alta resistência, enquanto ao mesmo tempo sendo facilmente fabricado e aplicado. Permeabilidade de água alta é requerida para permitir para água entrar no núcleo em volume suficiente. Resistência alta é requerida para garantir que o revestimento não estoure quando o núcleo dilatar quando absorve água, levando a uma liberação descontrolada dos teores do núcleo. Finalmente, o revestimento deve ter alta reprodutibilidade e rendimento.

[000120] É essencial que o revestimento tenha pelo menos um orifício de liberação em comunicação com o interior e exterior do revesti-

mento para liberação da composição contendo tofacitinibe. Além disso, o revestimento deve ser não dissolúvel e não corrosível durante liberação da composição contendo tofacitinibe, geralmente significando que será insolúvel em água, tal que tofacitinibe é substancialmente completamente liberado pelo(s) orifício(s) de liberação, em contraste com liberação por meio de permeação através do revestimento.

[000121] Revestimentos com estas características podem ser obtidos usando polímeros hidrofílicos tal como ésteres celulose plastificados e não plastificados, éteres, e éster-éteres. Polímeros particularmente adequados incluem acetato de celulose (CA), butirato de acetato de celulose (CAB), e etil celulose (EC). Um grupo de polímeros é acetato de celulose tendo teores de acetila de 25 a 42%. Um polímero típico é CA tendo um teor de acetila de 39,8%, especificamente, CA 398-10 (Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Tenn.). CA 398-10 é relatado ter um peso molecular médio de cerca de 40.000 daltons. Outro CA típico tendo um teor de acetila de 39,8% é CA de peso molecular alto tendo um peso molecular médio maior do que cerca de 45.000, e especificamente, CA 398-30 (Eastman Fine Chemical) que é relatado ter um peso molecular médio de 50.000 daltons.

[000122] Revestindo é conduzido de uma maneira convencional primeiro formando-se uma solução de revestimento e em seguida revestindo por imersão, revestimento de leito fluidificado, ou por revestimento de autoclave. Para realizar isto, uma solução de revestimento é formada compreendendo o polímero e um solvente. Solventes típicos úteis com os polímeros celulósicos acima incluem acetona, acetato de metila, acetato de etila, acetato de isopropila, acetato de n-butila, metil isobutil cetona, metil propil cetona, monoetil éter de etileno glicol, acetato de monoetila de etileno glicol, dicloreto de metileno, dicloreto de etileno, dicloreto de propileno, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetraidrofurano, diglima, e misturas dos mesmos. A

solução de revestimento tipicamente contém 2 a 15% em peso do polímero.

[000123] A solução de revestimento pode da mesma forma incluir formadores de poro ou não solventes em qualquer quantidade contanto que o polímero permaneça solúvel nas condições usadas para formar o revestimento e contanto que o revestimento permaneça permeável a água e tem resistência suficiente. Formadores de poro e seu uso na fabricação de revestimentos são descritos em Pat U.S. Nos. 5.698.220 e 5.612.059, as descrições pertinentes das quais estão incorporadas aqui por referência. O termo "formador de poro", quando aqui usado, refere-se a um material adicionado à solução de revestimento que tem baixo ou nenhuma volatilidade relativo ao solvente tal que permanece como parte do revestimento seguindo o processo de revestimento, porém, que é suficientemente dilatável em água ou solúvel em água tal que, no ambiente de uso aquoso fornece um canal carregado de água ou dilatado em água ou "poro" para permitir a passagem de água, desse modo aumentando a permeabilidade de água do revestimento. Formadores de poro adequados incluem, porém não são limitados a hidroxipropilcelulose (HPC), polietileno glicol ("PEG"), PVP, e PEO. Para obter uma combinação de permeabilidade de água alta e resistência alta quando PEG ou HPC são usados como um formador de poro, a relação de peso de CA:PEG ou CA:HPC deveria variar de cerca de 6:4 a cerca de 9:1.

[000124] A adição de um não solvente tal como água à solução de revestimento resulta em desempenho excepcional. Por "não solvente" é significado qualquer material adicionado à solução de revestimento que substancialmente dissolve na solução de revestimento e reduz a solubilidade do polímero de revestimento ou polímeros no solvente. Em geral, a função do não solvente é conceder porosidade ao revestimento resultante. Como descrito abaixo, revestimentos porosos têm

permeabilidade de água mais alta do que um peso equivalente de um revestimento da mesma composição que não é porosa e esta porosidade é indicada por uma redução na densidade do revestimento (massa/volume). Embora não desejando ser ligado por qualquer mecanismo particular de formação de poro, geralmente acredita-se que adição de um não solvente concede porosidade ao revestimento durante evaporação de solvente fazendo-se a solução de revestimento sofrer líquido e separação de fase líquida antes da solidificação. A conveniência e quantidade de um material candidato particular podem ser avaliadas para uso como um não solvente progressivamente adicionando-se o não solvente candidato à solução de revestimento até torna-se nublada. Se isto não ocorre em qualquer nível de adição até cerca de 50% em peso da solução de revestimento, geralmente é não apropriado para uso como um não solvente. Quando turvação é observada, denominado o "ponto de turvação," um nível apropriado de não solvente para porosidade máxima é a quantidade justamente abaixo do ponto de turvação. Para soluções de acetona compreendendo 7% em peso de CA e 3% em peso de PEG, o ponto de turvação está em cerca de 23% em peso água. Quando porosidades inferiores são desejadas, a quantidade de não solvente pode ser reduzida tão baixo quanto desejado.

[000125] Não solventes adequados são quaisquer materiais tendo solubilidade apreciável no solvente e aquela mais baixa solubilidade de polímero de revestimento no solvente. O não solvente preferido depende do solvente e do polímero de revestimento escolhido. No caso de usar um solvente de revestimento polar volátil tal como acetona, não solventes adequados incluem água, glicerol, álcoois tal como metanol ou etanol.

[000126] Ao usar CA 398-10, relações de peso de solução de revestimento de CA:PEG 3350:água são 2.4:1.6:5, 2.8:1.2:5, 3.2:0.8:5, e

3.6:0.4:5, com o restante da solução compreendendo um solvente tal como acetona. Desse modo, por exemplo, em uma solução tendo uma relação de peso de CA:PEG 3350:água de 2.8:1.2:5, CA compreende 2,8% em peso da solução, PEG 3350 compreende 1,2% em peso da solução, água compreende 5% em peso da solução, e acetona compreende os 91% em peso restantes. Igualmente, relações de peso de solução de revestimento de CA:HPC:água são 1.2:0.8:9.8, 2.4:1.6:19.6, 1.6:0.4:4.9, e 3.2:0.8:9.8, com o restante da solução compreendendo um solvente tal como acetona. Desse modo, por exemplo, em uma solução tendo uma relação de peso de CA:HPC:água de 1.2:0.8:10, CA compreende 1,2% em peso da solução, HPC compreende 0,8% em peso da solução, água compreende 10% em peso da solução, e acetona compreende os 88% em peso restantes. Além disso, relações de peso de solução de revestimento de CA:HPC:metanol são 1.8:1.2:19.6, 2.4:1.6:19.6, 1.6:0.4:4.9, e 3.2:0.8:9.8, com o restante da solução compreendendo um solvente tal como acetona. Desse modo, por exemplo, em uma solução tendo uma relação de peso de CA:HPC:metanol de 1.8:1.2:19.6, CA compreende 1,8% em peso da solução, HPC compreende 1,2% em peso da solução, metanol compreende 19,6% em peso da solução, e acetona compreende os 77,4% em peso restantes.

[000127] Ao incorporar antioxidantes na solução de revestimento, um terceiro solvente pode ser requerido para garantir boa dispersão do antioxidante no revestimento. Por exemplo, uma composição de CA:PEG:água de 2.4:1.6:5 que inclui 0,05% em peso da solução requer 5% em peso de metanol e 86% de acetona.

[000128] Revestimentos formados a partir destas soluções de revestimento são geralmente porosos. Por "poroso" é significado que o revestimento no estado seco tem uma densidade menor do que a densidade do mesmo material em uma forma não porosa. Por "forma não

porosa" é significado um material de revestimento formado usando-se uma solução de revestimento contendo nenhum não solvente, ou a quantidade mínima de não solvente requerida para produzir uma solução de revestimento homogênea. A densidade de estado seco do revestimento pode ser calculada dividindo-se o peso de revestimento (determinado do ganho de peso dos comprimidos antes e depois do revestimento) pelo volume de revestimento (calculado multiplicando-se as espessuras de revestimento, como determinado por microscopia de elétron óptica ou de varredura, pela área de superfície de comprimido). A porosidade do revestimento é um dos fatores que leva à combinação de permeabilidade de água alta e resistência alta do revestimento.

[000129] O peso do revestimento em torno do núcleo depende da composição e porosidade do revestimento, porém geralmente deveria estar presente em uma quantidade variando de 3 a 30% em peso, com base no peso do núcleo não revestido. Um peso de revestimento de pelo menos cerca de 8% em peso, é tipicamente preferido para resistência suficiente para desempenho seguro, embora os pesos de revestimento mais baixos possam ser usados para obter taxas de absorção de água altas desejadas e, subsequentemente, taxas de liberação mais altas de tofacitinibe da forma de dosagem.

[000130] Enquanto revestimentos porosos com base em CA, PEG ou HPC, e água descritos acima traduzem em resultados excelentes, outros materiais farmacêuticamente aceitáveis poderiam ser usados no revestimento contanto que o revestimento tenha a combinação requerida de permeabilidade de água alta, resistência alta, e facilidade de fabricação e aplicação. Além disso, tais revestimentos podem ser densos, porosos, ou "assimétricos", tendo uma ou mais camadas densas e um ou mais camadas porosas tal como aquelas descritas em Pat U.S. Nos. 5,612,059 e 5,698,220, as descrições pertinentes das quais estão incorporadas aqui por referência.

[000131] O revestimento deve, da mesma forma, conter pelo menos um orifício de liberação em comunicação com o interior e exterior do revestimento para permitir liberação da composição contendo fármaco ao exterior da forma de dosagem. O orifício de liberação pode variar em tamanho de cerca do tamanho das partículas de fármaco, e desse modo poderia ser tão pequeno quanto 1 a 100 microns em diâmetro e pode ser denominado poro, até cerca de 5000 microns em diâmetro. A forma do orifício pode ser substancialmente circular, na forma de uma fenda, ou outra forma conveniente para facilitar fabricação e processamento. O(s) orifício(s) pode(m) ser formado(s) por meios de pós-revestimento mecânicos ou térmicos ou com um feixe de luz (por exemplo, um laser), um feixe de partículas, ou outra fonte de alta-energia, ou pode ser formado *in situ* por ruptura de uma porção pequena do revestimento. Tal ruptura pode ser controlada intencionalmente incorporando-se uma porção fraca relativamente pequena no revestimento. Orifícios de liberação podem da mesma forma ser formados *in situ* por erosão de um tampão de material solúvel em água ou por ruptura de uma porção mais fina do revestimento sobre uma endentação no núcleo. Orifícios de liberação podem ser formados revestindo-se o núcleo tal que uma ou mais regiões menores permanecem não revestidas. Além disso, o orifício de liberação pode ser um número grande de orifícios ou poros que podem ser formados durante revestimento, como no caso de revestimentos de membrana assimétricos, descritos aqui em mais detalhes, e do tipo descrito em Pat U.S. N^{os}. 5.612.059 e 5.698.220, as descrições das quais estão incorporadas por referência. Quando as séries de reação de liberação são poros pode haver uma multidão de tais poros que variam em tamanho de 1 micron a mais do que 100 microns. Durante operação, um ou mais de tais poros pode aumentar sob a influência da pressão hidrostática gerada durante operação. Pelo menos um orifício de liberação deveria

ser formado no lado de revestimento que é adjacente à composição contendo tofacitinibe, de forma que a composição contendo tofacitinibe seja extrusada do orifício de liberação pela ação de dilatação da composição dilatável em água. É reconhecido que alguns processos por formar orifícios de liberação podem da mesma forma orifícios ou poros no revestimento adjacente para a composição dilatável em água.

[000132] O revestimento pode opcionalmente incluir um orifício em comunicação com a composição dilatável em água. Um tal orifício de liberação não altera tipicamente as características de liberação de tofacitinibe da forma de dosagem, porém pode fornecer vantagens de fabricação. Acredita-se que as composições dilatáveis em água, tal como aquelas contendo PEO com um peso molecular entre 3.000.000 e 8.000.000 daltons, são muito viscosas para apreciavelmente sair do orifício. Em formas de dosagem em que os orifícios de liberação são perfurados mecanicamente ou por laser, o comprimido deve ser orientado de forma que pelo menos um orifício de liberação seja formado no revestimento adjacente à composição contendo tofacitinibe. Um colorante dentro da composição dilatável em água é usado para orientar a forma de dosagem de núcleo durante a etapa de perfuração na fabricação. Fornecendo-se um orifício de liberação em ambas as faces da forma de dosagem, a necessidade para orientar a forma de dosagem pode ser eliminada e o colorante pode ser removido da composição dilatável em água.

[000133] Em ainda outra modalidade, tofacitinibe é incorporado em uma variação do dispositivo de liberação osmótico descrito acima, uma tecnologia de membrana assimétrica (AMT). Estes dispositivos foram descritos em Herbig, e outro, J. Controlled Release, 35, 1995, 127-136, e Pat U.S. N^{os}. 5.612.059 e 5.698.220 como revestimentos em sistemas de liberação de fármaco osmóticos. Estes sistemas de AMT fornecem as vantagens gerais de dispositivos de liberação controlada

osmóticos (liberação de fármaco segura independente da posição no trato gastrointestinal), ainda não requer a etapa de fabricação adicional de perfurar um orifício no revestimento, como visto com vários outros sistemas osmóticos. Na formação destes revestimentos porosos, um polímero insolúvel em água é combinado com um material solúvel em água, de formação de poro. A mistura é revestida em um núcleo de comprimido osmótico de uma combinação de água e solvente. Quando o revestimento seca, um processo de inversão de fase ocorre em que uma membrana porosa, assimétrica é produzida. O uso de um sistema de AMT para liberação controlada de um fármaco com propriedades físico-químicas similares é descrito em Publicação de Pedido de Patente US US2007/0248671 e aqui incorporado como referência.

[000134] Enquanto vários materiais foram descritos para uso como formadores de poro na produção de membranas assimétricas, os materiais previamente descritos todos trazem emissões de estabilidade química ou física no sistema. Em particular, muitos dos materiais da técnica anterior são líquidos, que podem potencialmente migrar fora do revestimento durante armazenamento. Daqueles que são sólidos, ambos os materiais poliméricos e materiais inorgânicos foram ensinados. Materiais inorgânicos podem ser difíceis de usar por várias razões. Em particular, eles frequentemente têm uma tendência para cristalizar e/ou absorver umidade em armazenamento. Os materiais poliméricos particulares foram ensinados incluem derivados de polivinilpirrolidona (PVP) e polietileno glicol (PEG). Ambos estes materiais têm uma tendência forte de formar peróxidos e/ou formaldeídos em armazenamento (veja Waterman, por exemplo, e outro, "Impurities in Drug Products" in Handbook of Isolation and Characterization of Impurities in Pharmaceuticals, S. Ajira and K. M. Alsante, Eds. 2003, pp. 75-85). Muitas substâncias de fármaco são reativas com tais produtos de degradação de polímero, igualmente por causa de sua reatividade intrínseca e sua

tendência de migrar em armazenamento. Entretanto, este espaço de formulação é relativamente estreito. Pat. U.S. No. 4,519,801 descreve uma ampla lista de componentes poliméricos solúveis em água úteis para revestimentos em sistemas osmóticos, porém não ensina seleções apropriadas de componentes solúveis em água para sistemas de AMT. Permanece, portanto, uma necessidade quanto a novos materiais de formação de poro para sistemas de AMT em que os materiais de formação de poro não geram subprodutos reativos, cristalizam ou migram a partir do revestimento em armazenamento.

[000135] Um aspecto da presente invenção fornece uma forma de dosagem compreendendo (a) um núcleo contendo pelo menos um ingrediente farmacologicamente ativo e (b) pelo menos um revestimento de tecnologia de membrana assimétrica em que o referido revestimento compreende:

[000136] um ou mais polímeros substancialmente insolúveis em água, e

[000137] um ou mais materiais poliméricos sólidos, solúveis em água que não contêm quantidades de peróxido de hidrogênio ou formaldeído maiores do que cerca de 0,01 por cento p:p depois do armazenamento a 40 graus C./75 por cento RH durante 12 semanas.

[000138] Um aspecto da presente invenção da mesma forma fornece uma forma de dosagem em que a forma de dosagem libera fármaco principalmente por pressão osmótica. Em particular modalidades, a presente invenção fornece uma forma de dosagem em que o ingrediente farmacologicamente ativo é tofacitinibe ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. O polímero insolúvel em água quando usado na presente invenção preferivelmente compreende um derivado de celulose, mais preferivelmente, acetato de celulose. O material polimérico sólido, solúvel em água quando usado na presente invenção compreende um polímero tendo um peso molecular médio entre 2000

e 50.000 daltons. Em modalidades preferíveis, o material polimérico sólido, solúvel em água é selecionado a partir do grupo consistindo em derivados de celulose solúveis em água, acácia, dextrina, goma guar, maltodextrina, alginato de sódio, amido, poliacrilatos, álcoois polivinílicos e zeína. Em modalidades particulares, os derivados de celulose solúveis em água compreendem hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e hidroxietilcelulose. Em certas modalidades, o material polimérico sólido, solúvel em água, tem uma viscosidade para uma solução aquosa de 5 por cento p:p menor do que 400 mPa s. Em certas outras modalidades, o material polimérico sólido, solúvel em água, tem uma viscosidade para uma solução aquosa 5 por cento p:p menor do que 300 mPa s. Em outras modalidades, o material polimérico sólido, solúvel em água, tem uma temperatura de amolecimento maior do que 55 °C.

[000139] A forma de dosagem da presente invenção pode ser um comprimido ou um multiparticulado. Em certas modalidades, o núcleo da presente invenção contém um açúcar. Mais preferivelmente, o açúcar é sorbitol. Em certas modalidades, o polímero insolúvel em água é acetato de celulose e o referido material polimérico sólido, solúvel em água é hidroxipropilcelulose. Em certas modalidades preferidas, a forma de dosagem da invenção contém tofacitinibe, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como o ingrediente farmacologicamente ativo, enquanto o polímero insolúvel em água for acetato de celulose e o material polimérico sólido, solúvel em água for hidroxipropilcelulose.

[000140] Um processo da presente invenção abrange o processo em que o revestimento é aplicado de uma mistura de acetona e água usando um revestimento de autoclave. O processo da presente invenção da mesma forma abrange o processo em que a membrana assimétrica compreende acetato de celulose e hidroxipropilcelulose que é revestido a partir de uma mistura de acetona a água entre cerca de 9:1

e 6:4, p:p, e mais preferivelmente entre cerca de 7:3 e cerca de 6:4, p:p, usando um revestidor de autoclave. Em particular, o processo da presente invenção abrange o processo em que o núcleo compreende tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[000141] Na preparação dos revestimentos de membrana assimétricos da presente invenção, o componente insolúvel em água do revestimento de membrana assimétrico preferencialmente é formado de derivados de celulose. Em particular, estes derivados incluem ésteres de celulose e éteres, isto é, os ésteres mono-, di- e triacíclicos em que o grupo acila consiste em dois a quatro átomos de carbono e éteres de alquila inferior de celulose em que o grupo alquila tem um a quatro átomos de carbono. Os ésteres de celulose podem da mesma forma ser ésteres misturados, tal como butirato de acetato de celulose, ou uma mistura de ésteres de celulose. As mesmas variações podem ser encontradas em éteres de celulose e incluem misturas de ésteres de celulose e éteres de celulose. Outros derivados de celulose que podem ser usados na preparação de membranas assimétricas da presente invenção incluem nitrato de celulose, acetaldeído, dimetil celulose, carbamato de etila de acetato de celulose, ftalato de acetato de celulose, carbamate de metila de acetato de celulose, succinato de acetato de celulose, dimetaminoacetato de acetato de celulose, carbonato de etila de acetato de celulose, dimetaminoacetato de acetato de celulose, carbonato de etila de acetato de celulose, cloroacetato de acetato de celulose, oxalato de etila de acetato de celulose, sulfonato de metila de acetato de celulose, sulfonato de butila de acetato de celulose, sulfonato de p-tolueno de acetato de celulose, cianoacetatos de celulose, trimelitato de acetato de celulose, metacrilatos de celulose e succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose. Um componente insolúvel em água particularmente preferido é acetato de celulose. Acetatos de celulose particularmente preferidos incluem aqueles tendo um teor de

acetila de cerca de 40 por cento e um teor de hidroxila de cerca de 3,5 por cento. Outros materiais podem da mesma forma ser usados na fabricação de revestimentos de tecnologia de membrana assimétricos, contanto que tais materiais sejam substancialmente insolúveis em água, formação de película e seguros para usar em aplicações farmacêuticas.

[000142] Na preparação dos revestimentos de membrana assimétricos da presente invenção, o componente polimérico solúvel em água da presente invenção compreende materiais sólidos, poliméricos que não formam peróxido de hidrogênio ou formaldeído em armazenamento durante 12 semanas a 40°C./75 por cento de umidade relativa, em uma quantidade maior do que cerca de 0,01 por cento p/p (100 partes por milhões, ppm). Em termos de solubilidade de água, o material polimérico sólido solúvel em água preferencialmente tem uma solubilidade de água maior do que 0,5 mg/mL; mais preferivelmente, maior do que 2 mg/mL; e ainda mais preferivelmente, maior do que 5 mg/mL.

[000143] O material polimérico sólido solúvel em água tem uma temperatura de fusão ou amolecimento acima da temperatura ambiente. Preferencialmente, o material sólido tem uma temperatura de fusão ou amolecimento acima de 30°C.; mais preferencialmente, acima de 40°C.; e preferencialmente, acima de 50°C. Pontos de fusão e amolecimento podem ser determinados visualmente usando um aparato de ponto de fusão, ou alternativamente, pode ser medido usando calorimetria de varredura diferencial (DSC), como é conhecido na técnica. O polímero pode ser um homopolímero ou um copolímero. Tais polímeros podem ser polímeros naturais, ou ser derivados de produtos naturais, ou ser completamente sintéticos. O peso molecular de tais materiais é preferencialmente alto bastante para prevenir migração e ajudar formação de película, ainda baixo bastante para permitir revestimento (como discutido abaixo). A faixa de peso molecular preferida para a

presente invenção está, portanto, entre 2000 e 50.000 daltons (média de peso). Polímeros preferidos adequados como componentes solúveis em água de um revestimento de tecnologia de membrana assimétrica para a presente invenção incluem derivados de celulose substituídos, solúveis em água, acácia, dextrina, goma guar, maltodextrina, alginato de sódio, amido, poliacrilatos, álcoois polivinílicos e zeína. Polímeros solúveis em água particularmente preferidos incluem hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e álcool polivinílico.

[000144] É difícil de obter revestimentos de membrana assimétricos se a viscosidade da solução de revestimento for muito alta, e que uma abordagem para resolver este assunto é usar mais soluções diluídas do polímero. Devido ao comportamento de fase da solução de revestimento, tendo componentes solúveis em água e solúveis orgânicos, há um limite para quão baixa a concentração do polímero solúvel em água pode ser e ainda fornecer um processo comercializável. Por esta razão, é preferido que os polímeros solúveis em água não tenham uma viscosidade muito alta. Viscosidades podem ser determinadas em 25 graus C. usando um viscosímetro de Brookfield LVF (disponível de Brookfield Engineering Corp., Middleboro, Mass.) com combinações de fuso e velocidade dependendo de níveis de viscosidade para soluções aquosas de 5 por cento (p:p). Polímeros solúveis em água preferidos têm viscosidades para soluções de 5 por cento (p:p) menor do que 400 mPa s; mais preferivelmente, menor do que 300 mPa s.

[000145] Usando os critérios acima, polímeros solúveis em água especialmente preferidos incluem hidroxipropilcelulose e hidroxietilcelulose tendo uma viscosidade para 5 por cento (p:p) menor do que 300 mPa s. Exemplos comercialmente disponíveis de tais polímeros incluem Klucel EF.TM. e Natrasol LR.TM., ambos feitos pela Aqualon Division of Hercules Corp., Hopewell, Va.

[000146] A estabilidade do material polimérico solúvel em água, sólido

do para formação de peróxido de hidrogênio pode ser medida armazenando-se o polímero em um forno tendo uma temperatura e umidade relativa (RH) de 40°C. e RH de 75 por cento, respectivamente. O polímero deveria ser armazenado exposto ao ambiente de forno sob "condições abertas". O polímero deveria ser armazenado durante pelo menos 12 semanas. Níveis de peróxido de hidrogênio podem ser administrados como descrito em G. M. Eisenberg, "Colorimetric determination of hydrogen peroxide" in Ind. Eng. Chem. (Anal. Ed.), 1943, 15, 327-328. Sob estas condições de armazenamento, materiais poliméricos aceitáveis para a presente invenção têm níveis de peróxido de hidrogênio abaixo de 100 partes por milhões (ppm); mais preferivelmente, abaixo de 50 ppm; e preferivelmente, abaixo de 10 ppm.

[000147] Similarmente, a estabilidade do polímero solúvel em água para formação de formaldeído pode ser medida armazenando-se o polímero em um forno a 40°C e 75 por cento de RH. O polímero deveria ser armazenado em um recipiente selado para evitar perda de formaldeído volátil. O polímero deveria ser armazenado durante pelo menos 12 semanas. Níveis de formaldeído podem ser determinados como descrito em M. Ashraf-Khorassani, et al., "Purification of pharmaceutical excipients with supercritical fluid extraction" in Pharm. Dev. Tech. 2005, 10, 1-10. Sob estas condições de armazenamento, materiais poliméricos solúveis em água aceitáveis para a presente invenção têm níveis de formaldeído abaixo de 100 ppm, mais preferivelmente, abaixo de 50 ppm, e preferivelmente, abaixo de 10 ppm.

[000148] Será apreciado por aqueles versados na técnica que a formulação de revestimento de tecnologia de membrana assimétrica pode conter quantidades pequenas de outros materiais sem mudar sua função significativamente ou alterar a natureza da presente invenção. Tais aditivos incluem deslizantes (por exemplo, talco e sílica) e plastificantes (por exemplo, trietilcitrate e triacetina), que são tipicamente adi-

cionados, quando necessário, em níveis de menos do que cerca de 5 por cento (p:p) do revestimento.

[000149] Será apreciado por aqueles versados na técnica que ingredientes farmacêuticos ativos podem da mesma forma estar na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Os núcleos para a presente invenção podem da mesma forma empregar aditivos de solubilização. Tais aditivos incluem aditivos de tamponamento de pH para manter o núcleo em um pH em que o ingrediente farmacêutico ativo tem uma solubilidade suficientemente alta a ser bombeada fora da forma de dosagem em solução. O ingrediente farmacêutico ativo pode estar presente no núcleo em níveis variando de cerca de 0,1 por cento (p:p) a cerca de 75 por cento (p:p).

[000150] O núcleo pode conter agentes osmóticos que ajudam fornecer a força motriz para liberação de fármaco. Tais agentes osmóticos incluem açúcares solúveis em água e sais. Um agente osmótico particularmente preferido é manitol ou cloreto de sódio.

[000151] O núcleo do sistema de AMT pode conter outros aditivos para fornecer tais benefícios como estabilidade, fabricabilidade e desempenho do sistema. Excipientes de estabilização incluem ingredientes de modificação de pH, antioxidantes, agentes quelantes, e outros tais aditivos como são conhecidos na técnica. Excipientes que melhoram fabricabilidade incluem os agentes para ajudar em fluxo, compressão ou extrusão. Fluxo pode ser ajudado por tais aditivos como talco, estearatos e sílica. Fluxo é da mesma forma melhorado por granulação do fármaco e excipientes, como é conhecido na técnica. Tais granulações frequentemente beneficiam-se da adição de aglutinantes tal como hidroxipropilcelulose, amido e polivinilpirolidona (povidona). Compressão pode ser melhorada pela adição de diluentes à formulação. Exemplos de diluentes incluem lactose, manitol, celulose microcristalina e similar, como é conhecido na técnica. Para núcleos produ-

zidos por extrusão, as propriedades de fusão dos excipientes podem ser importantes. Geralmente, é preferível que tais excipientes têm temperaturas de fusão abaixo de cerca de 100°C. Exemplos de excipientes apropriados para processos de fusão incluem glicerinas esterificadas e álcool estearílico. Para formas de dosagem comprimidas, fabricabilidade pode ser melhorada por adição de lubrificantes. Um lubrificante particularmente preferido é estearato de magnésio.

[000152] Núcleos podem ser produzidos usando processos de compressão de comprimido padrões, como são conhecidos na técnica. Tais processos envolvem matrizes de carregamento de pós seguidas por compressão usando punções apropriadas. Núcleos podem da mesma forma ser produzidos por um processo de extrusão. Processos de extrusão são especialmente bem adequados para preparar núcleos pequenos (multiparticulados). Um processo de extrusão preferido é um processo de fusão-*spray*-congelamento como descrito em WO2005/053653A1, incorporado por referência. Núcleos podem da mesma forma ser preparados por fármaco em camadas em núcleos de semente. Tais núcleos de semente são preferencialmente feitos de açúcar ou celulose microcristalina. Fármaco pode ser aplicado sobre os núcleos por pulverização, preferencialmente em uma operação de leito fluido, como é conhecido na técnica.

[000153] Na prática da invenção objeto, os núcleos são revestidos com a membrana assimétrica por qualquer técnica que pode fornecer a membrana assimétrica como um revestimento sobre os núcleos totais. Métodos de revestimento preferidos incluem revestimento de autoclave e revestimento de leito fluido. Em ambos os processos de revestimento, o polímero insolúvel em água e polímero solúvel em água bem como qualquer outro aditivo são primeiro dissolvidos ou dispersos em um solvente apropriado ou combinação de solvente. Para obter uma membrana apropriadamente porosa, o solvente de revestimento

necessita ser aperfeiçoado para desempenho. Geralmente, os solventes são escolhidos tal que o solvente mais volátil é o melhor solvente para o componente polimérico insolúvel em água. O resultado é que durante revestimento, o componente polimérico insolúvel em água precipita a partir da solução. Solventes preferidos e relações de solvente podem ser determinadas examinando-se o comportamento de solubilidade de multicomponente do sistema. Uma mistura de solvente preferida é acetona e água, com uma relação dentre cerca de 9:1 e cerca de 6:4, p:p.

[000154] Em uma modalidade preferida da presente invenção, tofacitinibe está incorporado em um dispositivo de liberação osmótico monolítico, conhecido como um sistema de núcleo extrusável, tal que a composição contendo tofacitinibe deve incluir polímeros viscosificantes e agentes osmoticamente ativos, e pode opcionalmente incluir agentes de aumento de solubilidade e/ou antioxidantes. O comprimido monolítico ou cápsula é envolvido por uma membrana semipermeável que contém uma ou mais aberturas que são fabricadas na forma de dosagem através de tais técnicas como perfuração a laser. Os polímeros viscosificantes suspendem ou entram no fármaco para ajudar na liberação do fármaco através do(s) orifício(s) de liberação. Enquanto não desejando ser ligado por qualquer teoria particular, acredita-se que nenhuma inibição de água na forma de dosagem, o polímero viscosificante tem bastante viscosidade para permitir a suspensão ou entrada do fármaco, enquanto ao mesmo tempo permanecendo suficientemente fluido para permitir o polímero viscosificante passar através do(s) orifício(s) de liberação juntamente com o fármaco. A quantidade do polímero viscosificante presente na composição contendo tofacitinibe pode variar de cerca de 2% em peso a cerca de 20% em peso, preferivelmente de cerca de 3 a cerca de 15%, e mais preferivelmente de cerca de 4% em peso a cerca de 10% em peso. O polímero viscosifi-

cante pode ser um único material ou uma mistura de materiais. Óxido de polietileno não reticulado (PEO) e Hidroxietil celulose (HEC) podem ser usados como os polímeros viscosificantes. HEC é preferido como o polímero viscosificante. O peso molecular de HEC pode ser de cerca de 300.000 a cerca de 2.000.000, mais preferivelmente entre cerca de 700.000 a cerca de 1.500.000).

[000155] A composição contendo tofacitinibe da mesma forma inclui solutos osmoticamente eficazes, frequentemente referidos como "osmogens" ou "osmoagentes". A quantidade de osmagente presente na composição contendo tofacitinibe pode variar de cerca de 15% em peso a cerca de 95% em peso, preferivelmente de cerca de 40% em peso a cerca de 90% em peso, mais preferivelmente cerca de 60% a cerca de 85%, e preferivelmente cerca de 70% a cerca de 85%, da composição contendo tofacitinibe. Classes típicas de osmoagentes adequados são sais solúveis em água, açúcares, ácidos orgânicos, e outros compostos orgânicos de peso molecular baixo que são capazes de absorver água para desse modo estabelecer um gradiente de pressão osmótica através da barreira do revestimento circundante. Sais úteis típicos incluem sulfato de magnésio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, cloreto de sódio, cloreto de lítio, sulfato de potássio, carbonato de sódio, sulfito de sódio, sulfato de lítio, cloreto de potássio, e sulfato de sódio. Sais preferidos incluem como cloreto de sódio e cloreto de potássio. Ácidos orgânicos preferidos incluem ácido ascórbico, ácido 2-benzeno carboxílico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido serbácico, ácido sórbico, ácido edípico, ácido edítico, ácido glutâmico, ácido tolueno sulfônico, e ácido tartárico. Açúcares preferidos incluem manitol, sacarose, sorbitol, xilitol, lactose, dextrose, e treloose. Um açúcar mais preferido é sorbitol. Os osmoagentes podem ser usados sozinhos ou como uma combinação de dois ou mais osmoagentes.

[000156] A composição contendo tofacitinibe pode também incluir agentes de realce de solubilidade ou solubilizadores que promovem a solubilidade aquosa do fármaco, presente em uma quantidade variando de cerca de 0 a cerca de 30% em peso da composição contendo tofacitinibe. Solubilizadores úteis com tofacitinibe incluem ácidos orgânicos e sais de ácidos orgânicos, glicerídeos parciais, por exemplo, menos do que derivados completamente esterificados de glicerina, incluindo glicerídeos, monoglicerídeos, diglicerídeos, derivados de glicerídeo, ésteres de polietileno glicol, ésteres de polipropileno glicol, ésteres de álcool poliidríco, éteres de polioxietileno, ésteres de sorbitano, ésteres de polioxietileno sorbitano, e sais de carbonato.

[000157] Uma classe preferida de solubilizadores é ácidos orgânicos. Visto que tofacitinibe é uma base que é solubilizada por protonação, e visto que sua solubilidade em um ambiente aquoso de pH 5 ou mais alto é reduzido, acredita-se que adição de um ácido orgânico à composição contendo Tofacitinibe ajuda na solubilização e absorção de henc de tofacitinibe. Mesmo uma ligeira diminuição no pH da solução aquosa em pH alto resulta em aumentos dramáticos na solubilidade de tofacitinibe. Ácidos orgânicos podem da mesma forma promover estabilidade durante armazenamento antes da introdução a um ambiente de uso devido a sua tendência para manter tofacitinibe em um estado protonado.

[000158] Há uma variedade de fatores para considerar ao escolher um ácido orgânico apropriado para uso como um solubilizador com tofacitinibe em uma forma de dosagem osmótica. O ácido não deveria interagir adversamente com tofacitinibe, deveria ter solubilidade de água apropriada, e deveria fornecer boas propriedades de fabricação.

[000159] Desta maneira, foi constatado que um subconjunto preferido de ácidos orgânicos conhecendo tais critérios consiste em ácidos

cítricos, sucínicos, fumáricos, adípicos, málicos e tartáricos. Ácido cítrico, málico, e tartárico tem a vantagem de solubilidade de água alta e pressão osmótica alta. Ácido sucínico e fumárico oferecem uma combinação igualmente de solubilidade moderada e pressão osmótica moderada.

[000160] A camada de composição contendo tofacitinibe e/ou a membrana de controle de taxa funcional pode opcionalmente conter um antioxidante, tal como, porém, não limitado a BHT, BHA, metabisulfito de sódio, galato de propila, glicerina, vitamina E, Ácido Cítrico ou palmitato de ascorbila. O antioxidante pode estar presente em uma quantidade variando de 0 a 10% em peso da camada de composição contendo tofacitinibe e/ou da camada de composição dilatável em água e/ou da membrana de controle de taxa funcional. Para exemplos adicionais de antioxidantes, veja C.-M. Andersson, A., Hallberg, e T. Hoegberg. *Advances in the development of pharmaceutical antioxidants*. *Advances in Drug Research*. 28:65-180, 1996.

[000161] A composição contendo Tofacitinibe é preparada misturando-se o polímero viscosificante e os outros excipientes para formar uma mistura uniforme. Para obter uma mistura uniforme, é desejável granular úmido ou a seco ou misturar a seco os componentes usando os tipos de processos conhecidos aqueles versado na técnica.

Produção de Comprimido

[000162] O núcleo é primeiro preparado colocando-se uma mistura da composição contendo tofacitinibe em uma prensa de comprimido e comprimido para completar formação do núcleo. Formas de comprimido podem incluir qualquer forma de comprimido conhecida por aqueles versados na técnica. Formas de comprimido preferíveis incluem SRC (concavidade redonda padrão), oval, oval modificado, cápsula, capsela, e amêndoa. Formas de comprimido mais preferíveis incluem ovais, ovais modificadas, capselas, e cápsulas.

O Revestimento

[000163] Seguindo formação do núcleo, o revestimento semipermeável é aplicado. O revestimento deveria ter permeabilidade de água alta e uma alta resistência, enquanto ao mesmo tempo ser facilmente fabricado e aplicado. Permeabilidade de água alta é requerida para permitir água entrar no núcleo em volume suficiente. Resistência alta é requerida para garantir que o revestimento não estoure quando o núcleo dilatar quando absorver água, levando a uma liberação descontrolada dos teores do núcleo. Finalmente, o revestimento deve ter reprodutibilidade e rendimento altos.

[000164] É essencial que o revestimento tenha pelo menos um orifício de liberação em comunicação com o interior e exterior do revestimento para liberação da composição contendo tofacitinibe. Além disso, o revestimento deve ser não dissolvível e não erosível durante liberação da composição contendo tofacitinibe, geralmente significando que é insolúvel em água, tal que tofacitinibe é substancialmente completamente liberado pelo(s) orifício(s) de liberação, em contraste com liberação por meio de permeação através do revestimento.

[000165] Revestimentos com estas características podem ser obtidos usando polímeros hidrofílicos tal como ésteres de celulose plastificados e não plastificados, éteres, e éster-éteres. Polímeros particularmente adequados incluem acetato de celulose (CA), butirato de acetato de celulose (CAB), e etil celulose (EC). Um grupo de polímeros são acetatos de celulosas tendo teores de acetila de 25 a 42%. Um polímero típico é CA tendo um teor de acetila de 39,8%, especificamente, CA 398-10 (Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Tenn.). CA 398-10 é relatado ter um peso molecular médio de cerca de 40.000 daltons. Outro CA típico tendo um teor de acetila de 39,8% é CA de peso molecular alto tendo um peso molecular médio maior do que cerca de 45.000, e especificamente, CA 398-30 (Eastman Fine Chemical) que é relata-

do ter um peso molecular médio de 50.000 daltons.

[000166] Revestimento é conduzido de uma maneira convencional primeiro formando-se uma solução de revestimento e em seguida revestindo imergindo-se, revestimento de leite fluidificado, ou por revestimento de autoclave. Para realizar isto, uma solução de revestimento é formada compreendendo o polímero e um solvente. Solventes típicos úteis com os polímeros celulósicos acima incluem acetona, acetato de metila, acetato de etila, acetato de isopropila, acetato de n-butila, metil isobutil cetona, metil propil cetona, monoetil éter de etileno glicol, acetato de monoetila de etileno glicol, dicloreto de metileno, dicloreto de etileno, dicloreto de propileno, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetraidrofurano, diglima, e misturas dos mesmos. A solução de revestimento tipicamente contém 2 a 15% em peso do polímero.

[000167] A solução de revestimento pode da mesma forma incluir formadores de poro ou não solventes em qualquer quantidade contanto que o polímero permaneça solúvel nas condições usadas para formar o revestimento e contanto que o revestimento permaneça permeável água e tem resistência suficiente. Formadores de poro e seu uso na fabricação de revestimentos são descritos em Pat U.S. Nos. 5.698.220 e 5.612.059, as descrições pertinentes das quais estão incorporadas aqui por referência. O termo "formador de poro", quando aqui usado, refere-se a um material adicionado à solução de revestimento tendo baixa ou nenhuma volatilidade relativo ao solvente tal que permanece como parte do revestimento seguindo o processo de revestimento, porém, que é suficientemente dilatável em água ou solúvel água tal que, no ambiente de uso aquoso fornece um canal carregado de água ou inchado por água ou "poro" para permitir a passagem de água, desse modo aumentando a permeabilidade de água do revestimento. Formadores de poro adequados incluem, porém, não são limi-

tados a hidroxipropilcelulose (HPC), polietileno glicol ("PEG"), PVP, e PEO. Para obter uma combinação de permeabilidade de água alta e resistência alta quando PEG ou HPC são usados como um formador de poro, a relação de peso de CA:PEG ou CA:HPC deveria variar de cerca de 6:4 a cerca de 9:1. CA:HPC é uma composição de revestimento preferida. Relações de peso de CA:HPC preferidas deveriam variar de 6:4 a 7:3. Relações de peso de CA:PEG preferidas deveriam variar de 6:4 a 7:3.

[000168] A adição de um não solvente tal como água ou metanol à solução de revestimento resulta em desempenho excepcional. Por "não solvente" é significado qualquer material adicionado à solução de revestimento que substancialmente dissolve na solução de revestimento e reduz a solubilidade do polímero de revestimento ou polímeros no solvente. Em geral, a função do não solvente é conceder porosidade ao revestimento resultante. Como descrito abaixo, revestimentos porosos têm permeabilidade de água mais alta do que um peso equivalente de um revestimento da mesma composição que não é porosa e esta porosidade é indicada por uma redução na densidade do revestimento (massa/volume). Embora não desejando ser ligado por qualquer mecanismo particular de formação de poro, geralmente acredita-se que adição de um não solvente concede porosidade ao revestimento durante evaporação de solvente fazendo a solução de revestimento sofrer separação de fase líquido e líquida antes da solidificação. A conveniência e quantidade de um material de candidato particular podem ser avaliadas para uso como um não solvente progressivamente adicionando-se o não solvente candidato à solução de revestimento até tornar-se turva. Se isto não ocorre em qualquer nível de adição até cerca de 50% em peso da solução de revestimento, geralmente não é apropriado para uso como um não solvente. Quando turvação é observada, denominado o "ponto de turvação," um nível apro-

priado de não solvente para porosidade máxima é a quantidade justamente abaixo do ponto de turvação. Para soluções de acetona compreendendo 7% em peso de CA e 3% em peso de PEG, o ponto de turvação está em cerca de 23% em peso de água. Quando porosidades mais baixas são desejadas, a quantidade de não solvente pode ser reduzida tão baixo quanto desejado.

[000169] Não solventes adequados são quaisquer materiais que tem solubilidade apreciável no solvente e que mais baixa a solubilidade de polímero de revestimento no solvente. O não solvente preferido depende do solvente e do polímero de revestimento escolhido. No caso de usar um solvente de revestimento polar volátil tal como acetona, não solventes adequados incluem água, glicerol, álcoois tal como metanol ou etanol.

[000170] Ao usar CA 398-10, relações em peso de solução de revestimento CA:PEG 3350: água são 2.4:1.6:5, 2.8:1.2:5, 3.2:0.8:5, e 3.6:0.4:5, com o restante da solução compreendendo um solvente tal como acetona. Desse modo, por exemplo, em uma solução tendo uma relação em peso de CA:PEG 3350: água de 2.8:1.2:5, CA compreende 2,8% em peso da solução, PEG 3350 compreende 1,2% em peso da solução, água compreende 5% em peso da solução, e acetona compreende os 91% em peso restantes. Igualmente, relações em peso de solução de revestimento CA:HPC:água são 1.2:0.8:9.8, 2.4:1.6:19.6, 1.6:0.4:4.9, e 3.2:0.8:9.8, com o restante da solução compreendendo um solvente tal como acetona. Desse modo, por exemplo, em uma solução tendo uma relação de peso de CA:HPC:água de 1.2:0.8:10, CA compreende 1,2% em peso da solução, HPC compreende 0,8% em peso da solução, água compreende 10% em peso da solução, e acetona compreende os 88% em peso restantes. Além disso, relações de peso de solução de revestimento CA:HPC:metanol são 1.8:1.2:19.6, 2.4:1.6:19.6, 1.6:0.4:4.9, e 3.2:0.8:9.8, com o restante da solução

compreendendo um solvente tal como acetona. Desse modo, por exemplo, em uma solução tendo uma relação de peso de CA:HPC:metanol de 1.8:1.2:19.6, CA compreende 1,8% em peso da solução, HPC compreende 1,2% em peso da solução, metanol compreende 19,6% em peso da solução, e acetona compreende os 77,4% em peso restantes.

[000171] Ao incorporar antioxidantes na solução de revestimento, um terceiro solvente pode ser requerido para garantir boa dispersão do antioxidante no revestimento. Por exemplo, uma composição de CA:PEG:água de 2.4:1.6:5 que inclui 0,05% em peso da solução requer 5% em peso de metanol e 86% de acetona.

[000172] Revestimentos formados a partir destas soluções revestindo são geralmente porosos. Por "poroso" é significado que o revestimento no estado seco tem uma densidade menor do que a densidade do mesmo material em uma forma não porosa. Por "forma não porosa" é significado um material de revestimento formado usando uma solução de revestimento não contendo não solvente, ou a quantidade mínima de não solvente requerida para produzir uma solução de revestimento homogênea. A densidade de estado seco do revestimento pode ser calculada dividindo-se o peso de revestimento (determinado a partir do ganho de peso dos comprimidos antes de e depois do revestimento) pelo volume de revestimento (calculado multiplicando-se as espessuras de revestimento, como determinado por microscopia de elétron óptica ou de varredura, pela área de superfície do comprimido). A porosidade do revestimento é um dos fatores que leva à combinação de permeabilidade de água alta e resistência alta do revestimento.

[000173] O peso do revestimento ao redor do núcleo depende da composição e porosidade do revestimento, porém geralmente deveria estar presente em uma quantidade variando de 3 a 30% em peso, com base no peso do núcleo não revestido. Um peso de revestimento de

pelo menos cerca de 5% em peso, é tipicamente preferido para resistência suficiente para desempenho seguro, embora pesos de revestimento mais baixos possam ser usados para obter taxas de absorção de água alta desejada e, subsequentemente, taxas de liberação mais altas de tofacitinibe da forma de dosagem. Por formas de dosagem contendo tofacitinibe, um ganho de peso de revestimento de 5 a 10% é preferido para obter o desempenho de liberação desejado.

[000174] Enquanto revestimentos porosos com base em CA, PEG ou HPC, e água ou metanol descritos acima traduzem em resultados excelentes, outros materiais farmaceuticamente aceitáveis poderiam ser usados no revestimento de forma que quando o revestimento tenha a combinação requerida de permeabilidade de água alta, resistência alta, e facilidade de fabricação e aplicação. Além disso, tais revestimentos podem ser densos, porosos, ou "assimétricos," tendo uma ou mais camadas densas e uma ou mais camadas porosas tais como aquelas descritas em Pat U.S. Nos. 5.612.059 e 5.698.220, as descrições pertinentes das quais estão incorporadas aqui por referência.

[000175] O revestimento deve da mesma forma conter pelo menos um orifício de liberação em comunicação com o interior e exterior do revestimento para permitir liberação dos teores do núcleo do comprimido ao exterior da forma de dosagem. O orifício de liberação pode variar em tamanho de cerca do tamanho das partículas de fármaco, e desse modo pode ser tão pequeno quanto 1 a 100 microns no diâmetro e pode ser denominado poros, até cerca de 5000 microns em diâmetro. A forma do orifício pode ser substancialmente circular, na forma de uma fenda, ou outra forma conveniente para aliviar a fabricação e processamento. O(s) orifício(s) pode ser formado por meios de pós-revestimento mecânicos ou térmicos ou com um feixe de luz (por exemplo, um laser), um feixe de partículas, ou outra fonte de energia alta, ou pode ser formado *in situ* por ruptura

de uma porção pequena do revestimento. Tal ruptura pode ser controlada intencionalmente incorporando-se uma porção fraca relativamente pequena no revestimento. Orifícios de liberação podem da mesma forma ser formados *in situ* por erosão de um tampão de material solúvel em água ou por ruptura de uma porção mais fina do revestimento sobre um entalhe no núcleo. Orifícios de liberação podem ser formados revestindo-se o núcleo tal que uma ou mais regiões menores permanecem não revestidas. Além disso, o orifício de liberação pode ser um número grande de orifícios ou poros que podem ser formados durante revestimento, como no caso de revestimentos de membrana assimétricos, descritos aqui em mais detalhes, e do tipo descrito em Pat U.S. N^{os}. 5.612.059 e 5.698.220, as descrições das quais estão incorporadas por referência. Quando as séries de reação de liberação são poros pode haver uma multidão de tais poros que variam em tamanho de 1 micron a maior do que 100 microns. Durante operação, um ou mais de tais poros pode aumentar sob a influência da pressão hidrostática gerada durante operação. O local do(s) orifício(s) de liberação pode ser localizado em qualquer lugar na superfície do comprimido. Locais preferidos do(s) orifício(s) de liberação incluem a face do comprimido e a faixa de comprimido. Um local mais preferido inclui aproximadamente o centro da faixa de comprimido para comprimidos redondos, em forma de SRC e aproximadamente o centro da faixa de comprimido ao longo do eixo principal e/ou aproximadamente o centro da faixa de comprimido ao longo do eixo secundário da faixa de comprimido para comprimidos em forma de cápsula, capsela, ovais, ou ovais modificados. Um local mais preferido do(s) orifício(s) de liberação é o centro aproximado da faixa de comprimido ao longo do eixo principal da faixa de comprimido para comprimidos em forma de cápsula, capsela, ovais, ou ovais modificados.

Liberção Prolongada - Sistemas de Reservatório

[000176] Outra classe de formas de dosagem de liberação prolongada de tofacitinibe desta invenção inclui sistema mediado por membrana ou de reservatório. Nesta classe, um reservatório de tofacitinibe é cercado por uma membrana limitante de taxa. O tofacitinibe atravessa a membrana por mecanismos de transporte de massa bem conhecidos na técnica, incluindo, porém, não limitado a dissolução na membrana seguido por difusão através da membrana ou difusão através dos poros carregados líquido dentro da membrana. Estas formas de dosagem de sistema de reservatório individuais podem ser grandes, como no caso de um comprimido contendo um único reservatório grande, ou multiparticulado, como no caso de uma cápsula contendo uma pluralidade de partículas de reservatório, cada qual individualmente revestida com uma membrana. O revestimento pode ser não poroso, contudo permeável ao tofacitinibe (por exemplo, tofacitinibe podem difundir diretamente através da membrana), ou pode ser poroso. Como com outras modalidades desta invenção, o mecanismo particular de transporte não é acreditado ser crítico.

[000177] Revestimentos de liberação prolongada como conhecidos na técnica podem ser empregados para fabricar a membrana, especialmente revestimentos de polímero, tal como um éster de celulose ou éter, um polímero acrílico, ou uma mistura de polímeros. Materiais preferidos incluem etil celulose, acetato de celulose e butirato de acetato de celulose. O polímero pode ser aplicado como uma solução em um solvente orgânico ou como uma dispersão aquosa ou látex. A operação de revestimento pode ser conduzida em equipamento padrão tal como um revestidor de leito fluido, um revestidor de Wurster, ou um revestidor de leito giratório.

[000178] Se desejado, a permeabilidade do revestimento pode ser ajustada misturando-se dois ou mais materiais. Um processo útil para

costurar a porosidade do revestimento compreende adicionar uma quantidade predeterminada de um material solúvel em água finamente dividido, tal como açúcares ou sais ou polímeros solúveis em água a uma solução ou dispersão (por exemplo, um látex aquoso) do polímero de formação de membrana a ser usado. Quando a forma de dosagem é ingerida no meio aquoso do trato GI, estes aditivos de membrana solúveis em água são lixiviados fora da membrana, deixando poros que facilitam liberação do fármaco. O revestimento de membrana pode da mesma forma ser modificado pela adição de plastificantes, como conhecido na técnica.

[000179] Uma variação útil do processo para aplicar um revestimento de membrana compreende dissolver o polímero de revestimento em uma mistura de solventes escolhido tal que quando o revestimento seca, uma inversão de fase ocorre na solução de revestimento aplicada, resultando em uma membrana com uma estrutura porosa. Numerosos exemplos deste tipo de sistema de revestimento são determinados em Especificação de Patente Europeia 0 357 369 B1, publicada em 7 de Março de 1990, incorporada aqui por referência.

[000180] A morfologia da membrana não é de importância crítica de forma que quando as características de permeabilidade enumeradas aqui são conhecidas. A membrana pode ser amorfa ou cristalina. Pode ter qualquer categoria de morfologia produzida por qualquer processo particular e pode ser, por exemplo, uma membrana interfacialmente polimerizada (que compreende uma pele limitante de taxa fina em um suporte poroso), uma membrana hidrofílica porosa, uma membrana hidrofóbica porosa, uma membrana de hidrogel, uma membrana iônica, e outros tais materiais que são caracterizados por permeabilidade controlada ao tofacitinibe.

[000181] Uma modalidade de sistema de reservatório útil é uma cápsula tendo uma casca compreendendo o material da membrana limi-

tante de taxa, incluindo quaisquer dos materiais de membrana discutidos previamente, e carregados com uma composição de fármaco tofacitinibe. Uma vantagem particular desta configuração é que a cápsula pode ser preparada independentemente da composição de fármaco, desse modo condições de processo que adversamente afetariam o fármaco poderiam ser usadas para preparar a cápsula. Uma modalidade é uma cápsula tendo uma casca feita de um polímero poroso ou permeável feito por um processo de formação térmico. Outra modalidade é uma casca de cápsula na forma de uma membrana assimétrica; por exemplo, uma membrana que tem uma pele fina em uma superfície e cuja maioria das espessuras é constituída de um material poroso altamente permeável. Um processo para preparação de cápsulas de membrana assimétricas compreende uma inversão de fase de troca solvente, em que uma solução de polímero, revestida em um molde em forma de cápsula, é induzida a fase-separada trocando-se o solvente com não solvente a-miscível. Exemplos de membranas assimétricas úteis nesta invenção são descritos na Especificação de Patente Europeia mencionada acima 0 357 369 B1.

[000182] Outra modalidade da classe de sistemas de reservatório compreende um multiparticulado em que cada partícula é revestida com um polímero designado para produzir liberação prolongada de tofacitinibe. As partículas de multiparticulado cada qual compreende tofacitinibe e um ou mais excipientes quando necessário para fabricação e desempenho. O tamanho de partículas individuais, como previamente mencionado, está geralmente entre cerca de 50 micron e cerca de 3 mm, embora contas de um tamanho fora desta faixa podem da mesma forma ser úteis. Em geral, as contas compreendem tofacitinibe e um ou mais aglutinantes. Como é geralmente desejável para produzir formas de dosagem que são pequenas e fáceis engolir, contas que contêm uma fração alta de tofacitinibe relativo a excipientes são prefe-

ridas. Aglutinantes úteis na fabricação destas contas incluem celulose microcristalina (por exemplo, Avicel.RTM., FMC Corp.), hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil metil celulose (HPMC), e materiais relacionados ou combinações dos mesmos. Em geral, aglutinantes que são úteis em granulação e tabletagem, tal como amido, amido pré-gelatinizado, e poli (N-vinil-2-pirrolidinona) (PVP) pode da mesma forma ser usado para formar multiparticulados.

[000183] Multiparticulados de tofacitinibe de sistema de reservatório podem ser preparados usando técnicas conhecidas aqueles versados na técnica, incluindo, porém não limitadas, as técnicas de extrusão e esferonização, granulação úmida, granulação de leite fluido, e granulação de leite giratório. Além disso, as contas podem da mesma forma ser preparadas construindo-se a composição de tofacitinibe (fármaco mais excipientes) até em um núcleo de semente (tal como uma semente não *pareil*) por uma técnica de formação de camadas de fármaco tal como revestimento em pó ou aplicando-se a composição de tofacitinibe pulverizando-se uma solução ou dispersão de tofacitinibe em uma solução de aglutinante apropriada sobre núcleos de semente em um leite fluidificado tal como um revestidor de Wurster ou um processador giratório. Um exemplo de uma composição adequada e método é pulverizar uma dispersão de uma composição de tofacitinibe/hidroxipropilcelulose em água. Vantajosamente, tofacitinibe pode ser carregado na composição aquosa além de seu limite de solubilidade em água.

[000184] Um método para fabricar os núcleos de multiparticulado desta modalidade é o processo de extrusão/esferonização, como previamente discutiu para multiparticulados matriz. Outro processo e composição para este método envolve usar água para mistura de massa úmida de cerca de 5 a 75% de celulose microcristalina correspondentemente com cerca de 95 a 25% de tofacitinibe. Em outra mo-

dalidade, o processo envolve o uso de água para mistura de massa úmida de cerca de 5 a 30% de celulose microcristalina correspondentemente com 5 a 70% de tofacitinibe.

[000185] Um revestimento de liberação prolongada como conhecido na técnica, especialmente revestimentos de polímero, pode ser empregado para fabricar a membrana, como previamente discutido para sistemas de reservatório. Materiais de revestimento de polímero adequados e preferidos, equipamento, e métodos de revestimento da mesma forma incluem aqueles previamente discutidos.

[000186] A taxa de liberação de tofacitinibe dos multiparticulados revestidos pode da mesma forma ser controlada por fatores tal como a composição e teor de aglutinante do núcleo contendo fármaco, as espessuras e permeabilidade do revestimento, e a relação de superfície para volume dos multiparticulados. Será apreciado por aqueles versados na técnica que aumentando as espessuras do revestimento diminuirão a taxa de liberação, considerando que aumentando a permeabilidade do revestimento ou a relação de superfície para volume dos multiparticulados aumentarão a taxa de liberação. Se desejado, a permeabilidade do revestimento pode ser ajustada misturando-se de dois ou mais materiais. Uma série útil de revestimentos compreende misturas de polímeros insolúveis em água e solúveis em água, por exemplo, etilcelulose e hidroxipropil metilcelulose, respectivamente. Uma modificação útil para o revestimento é a adição de material solúvel em água finamente-dividido, tal como açúcares ou sais. Quando colocados em um meio aquoso, estes aditivos de membrana solúveis em água são lixiviados fora da membrana, deixando poros que facilitam liberação do fármaco. O revestimento de membrana pode da mesma forma ser modificado pela adição de plastificantes, como é conhecido aqueles versados na técnica. Outra variação útil do revestimento de membrana utiliza uma mistura de solventes escolhida tal que

como o revestimento seca, uma inversão de fase ocorre na solução de revestimento aplicada, resultando em uma membrana com uma estrutura porosa.

[000187] Outra modalidade é um multiparticulado compreendendo cerca de 5 a 50% de tofacitinibe, as partículas individuais sendo revestidas com uma dispersão aquosa de etil celulose que seca para formar uma película contínua.

[000188] Outra modalidade é obtida quando as contas de tofacitinibe forem menores do que cerca de 400 microns em tamanho e são revestidas com uma membrana de inversão de fase de etil celulose ou acetato de celulose.

[000189] Outra modalidade é obtida quando as contas de tofacitinibe forem menores do que cerca de 400 microns em tamanho e são revestidas com uma dispersão aquosa de etil celulose que seca para formar uma película contínua.

[000190] Outra modalidade é obtida quando as contas de tofacitinibe forem menores do que cerca de 300 microns em tamanho e são revestidas com película uma dispersão aquosa de etil celulose, que seca para formar uma película contínua.

Componentes de Liberação Atrasada e de Liberação Controlada

[000191] Outra classe de formas de dosagem inclui aquelas formas que incorporam um atraso antes do início de liberação controlada de tofacitinibe. Uma modalidade pode ser ilustrada por um comprimido compreendendo um núcleo contendo tofacitinibe revestido com um primeiro revestimento de um material polimérico do tipo útil para liberação controlada de tofacitinibe e um segundo revestimento do tipo útil para liberação atrasada de fármacos quando a forma de dosagem é ingerida. O primeiro revestimento é aplicado sobre e envolve o comprimido. O segundo revestimento é aplicado sobre e envolve o primeiro revestimento.

[000192] O comprimido pode ser preparado por técnicas bem conhecidas na técnica e contém uma quantidade terapeuticamente útil de tofacitinibe mais tais excipientes quando é necessário para formar o comprimido por tais técnicas.

[000193] O primeiro revestimento pode ser um revestimento de liberação controlada como conhecido na técnica, especialmente revestimentos de polímero, para fabricar a membrana, como previamente discutido para sistemas de reservatório. Materiais de revestimento de polímero adequados, equipamento, e métodos de revestimento incluem aqueles previamente discutidos.

[000194] Materiais úteis para preparar o segundo revestimento no comprimido incluem polímeros conhecidos na técnica como revestimentos entéricos para liberação atrasada de farmacêuticos. Estes mais geralmente são materiais sensíveis a pH tal como ftalato de acetato de celulose, trimelitato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de acetato de poli(vinila), e copolímeros acrílicos tal como Eudragit L-100 (RohmPharma), Eudragit L 30 D-55, Eudragit S 100, Eudragit FS 30D, e materiais relacionados, como mais completamente detalhado abaixo sob "Liberação Atrasada". As espessuras e tipo do revestimento de liberação atrasada são ajustados para produzir a propriedade de atraso desejada. Em geral, revestimentos mais grossos são mais resistentes a erosão e, conseqüentemente, produzem um atraso mais longo como fazem revestimentos que são designados para dissolver acima de pH 7. Revestimentos preferidos tipicamente variam de cerca de 10 microns em espessura a cerca de 3 mm em espessura e mais preferivelmente 10 um a 500 um.

[000195] Quando ingerido, o comprimido revestido duas vezes passa pelo estômago, onde o segundo revestimento previne liberação do tofacitinibe sob as condições ácidas prevalecentes. Quando o comprimido passa do estômago e no intestino delgado, onde o pH é mais alto, o

segundo revestimento corrói ou dissolve de acordo com as propriedades físicoquímicas do material escolhido. Sob erosão ou dissolução do segundo revestimento, o primeiro revestimento previne liberação imediata ou rápida do tofacitinibe e modula a liberação para prevenir a produção de concentrações altas, desse modo minimizando efeitos colaterais.

[000196] Outra modalidade compreende um multiparticulado em que cada partícula é revestida dual como descrito acima para comprimidos, primeiro com um polímero designado para produzir liberação controlada do tofacitinibe e em seguida revestido com um polímero designado para atrasar o início da liberação no ambiente do trato GI quando a forma de dosagem é ingerida. As contas contêm tofacitinibe e podem conter um ou mais excipientes quando necessário para fabricação e desempenho. Multiparticulados que contêm uma fração alta de tofacitinibe relativo a aglutinante são desejados. O multiparticulado pode ser de uma composição e ser fabricado por quaisquer das técnicas previamente descritas para multiparticulados usados para preparar sistemas de reservatório (incluindo extrusão e esferonização, granulação úmida, granulação de leito fluido, e granulação de leito giratório, construção de semente, e assim sucessivamente).

[000197] O revestimento de liberação controlada pode ser como conhecido na técnica, especialmente revestimentos de polímero, para fabricar a membrana, como previamente discutido para sistemas de reservatório. Materiais de revestimento de polímero adequados, equipamento, e métodos de revestimento incluem aqueles previamente discutidos.

[000198] A taxa de liberação de tofacitinibe dos multiparticulados revestidos de liberação controlada (por exemplo, os multiparticulados antes deles receber o revestimento de liberação atrasada) e métodos de modificar o revestimento são da mesma forma controlados pelos

fatores previamente discutidos para multiparticulados de tofacitinibe de sistema de reservatório.

[000199] A segunda membrana ou revestimento para multiparticulados revestidos duais é um revestimento de liberação atrasada que é aplicado sobre o primeiro revestimento de liberação controlada, como descrito acima para comprimidos, e pode ser formada dos mesmos materiais. Deveria ser notado que o uso do denominado materiais "entéricos" para praticar esta modalidade difere-se significativamente de seu uso para produzir formas de dosagem entéricas convencionais. Com formas entéricas convencionais, o objetivo é atrasar liberação do fármaco até que a forma de dosagem passou o estômago e em seguida liberar a dose logo após o esvaziamento do estômago. Dosagem de tofacitinibe diretamente e completamente ao duodeno é indesejável, entretanto, devido a metabolismo local que é buscado ser minimizado ou evitado por esta invenção. Portanto, se polímeros entéricos convencionais serão usados para praticar esta modalidade, pode ser necessário os aplicar significativamente mais densamente do que na prática convencional, para atrasar liberação de fármaco até que a forma de dosagem alcance o trato GI inferior. Entretanto, é preferido efetuar uma liberação controlada de tofacitinibe depois que o revestimento de liberação atrasada dissolver ou corroer, portanto os benefícios desta modalidade podem ser percebidos com uma própria combinação de caráter de liberação atrasada com caráter de liberação controlada, e a parte de liberação atrasada apenas pode ou necessariamente pode não conformar a critérios entéricos de USP. A espessura do revestimento de liberação atrasada é ajustada para produzir a propriedade de atraso desejada. Em geral, revestimentos mais grossos são mais resistentes à erosão e, conseqüentemente, produzem um atraso mais longo.

[000200] Deveria da mesma forma ser notado, que sistemas osmóti-

cos de liberação prolongada como definido acima, poderia da mesma forma ser definido no atraso atual em seguida categoria de liberação controlada. Sistemas de liberação prolongada osmóticos típicos têm um atraso inicial de 0,5 a 6 horas antes da liberação de fármaco de uma maneira controlada. Desta maneira, um sistema de liberação prolongada monolítico ou bicamada osmótico padrão incorpora a definição de atraso seguido por liberação controlada.

Explosão de Contas Osmóticas e Núcleos (Liberação Pulsátil)

[000201] Em uma outra modalidade ("explosão de dispositivo de núcleo osmótico"), tofacitinibe é incorporado em um dispositivo de explosão osmótico compreendendo um núcleo de comprimido ou núcleo de conta contendo tofacitinibe e, opcionalmente, um ou mais osmoagentes. Dispositivos deste tipo foram geralmente descritos em Baker, Pat U.S. No. 3.952.741, que estão incorporados aqui por referência. Exemplos de osmoagentes são açúcares tal como glicose, sacarose, manitol, lactose, e similar; e sais tal como cloreto de sódio, cloreto de potássio, carbonato de sódio, e similar; ácidos solúveis em água tal como ácido tartárico, ácido fumárico, e similar. O núcleo de comprimido contendo tofacitinibe ou núcleo de conta é revestido com um polímero que forma uma membrana semipermeável, isto é, uma membrana que é permeável a água, porém, é substancialmente impermeável a tofacitinibe. Exemplos de polímeros que fornecem uma membrana semipermeável são acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, e etilcelulose, preferivelmente acetato de celulose. A membrana de revestimento semipermeável pode alternativamente ser composta de uma ou mais ceras, tal como ceras de inseto e animal tal como cera de abelha, e ceras vegetais tal como cera de carnaúba e óleos vegetais hidrogenados. Uma mistura de fusão de um polietileno glicol, por exemplo, polietileno glicol-6000, e um óleo hidrogenado, por exemplo, óleo de rícino hidrogenado, pode ser usado como um revestimento,

como descrito para comprimidos de isoniazida por Yoshino (Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; pp.185-190). Alguns materiais de revestimento semipermeáveis preferidos são ésteres de celulose e éteres de celulose, derivados de ácido poliacrílico tal como poliacrilatos e ésteres de poliacrilato, e álcoois polivinílicos e polialquenos tal como copolímero de álcool etileno vinílico. Outros materiais de revestimento semipermeáveis são acetato de celulose e butirato de acetato de celulose.

[000202] Quando um comprimido ou conta revestido da modalidade de "explosão de núcleo osmótico" desta invenção é colocado em um ambiente aquoso de uso, água passa através da membrana semipermeável no núcleo, dissolvendo uma porção do tofacitinibe e osmoagente, gerando uma pressão osmótica coloidal que resulta em explosão da membrana semipermeável e liberação de tofacitinibe no ambiente aquoso. Por escolha de conta ou tamanho de núcleo de comprimido e geometria, identidade e quantidade de osmoagente, e espessuras da membrana semipermeável, o atraso de tempo entre colocação da forma de dosagem no ambiente aquoso de uso e liberação do tofacitinibe incluso pode ser escolhido. Será apreciado por aqueles versados na técnica que o aumento da relação de superfície para volume da forma de dosagem, e aumento da atividade osmótica do osmoagente servem para diminuir o atraso de tempo, visto que o aumento das espessuras do revestimento aumentará o atraso de tempo. Dispositivos de explosão osmóticos desta invenção são aqueles que não exibem substancialmente nenhuma liberação de tofacitinibe da forma de dosagem até que a forma de dosagem saia do estômago e resida no intestino delgado durante cerca de 15 minutos ou mais. Alguns dispositivos de explosão osmóticos não exibem substancialmente nenhuma liberação de tofacitinibe da forma de dosagem até que a forma de do-

sagem saiu do estômago e residiu no intestino delgado durante cerca de 30 minutos ou mais. Outros dispositivos de explosão osmóticos não exibem substancialmente nenhuma liberação de tofacitinibe da forma dosagem até que a forma de dosagem saiu do estômago e residiu no intestino delgado durante cerca de 90 minutos ou mais. Ainda outros dispositivos de explosão osmóticos não exibem substancialmente nenhuma liberação de tofacitinibe da forma dosagem até que a forma de dosagem saiu do estômago e residiu no intestino delgado durante e mais preferivelmente 3 horas ou mais, desse modo garantindo que tofacitinibe mínimo é liberado no duodeno e intestino delgado superior. Um comprimido de explosão de núcleo osmótico ou conta tem um núcleo de comprimido ou conta que podem conter de cerca de 10 a 95% de tofacitinibe, cerca de 0 a 60% de osmoagente, como descrito acima, e cerca de 5 a 20% de outras ajudas farmacêuticas tais como aglutinantes e lubrificantes. O revestimento de membrana semipermeável em um comprimido, tal como um revestimento de acetato de celulose, está presente a um peso correspondendo a cerca de 2% a cerca de 30%, preferivelmente de cerca de 3% a cerca de 10%, do peso do núcleo de comprimido. O revestimento de membrana semipermeável em uma conta, tal como um revestimento de acetato de celulose, está presente a um peso que corresponde a cerca de 2% a cerca de 80% do peso do núcleo de conta. Em outra modalidade, o revestimento semipermeável em uma conta está presente em um peso correspondendo a de 3% a 30% do peso do núcleo de conta.

[000203] Um dispositivo de explosão de núcleo osmótico não possui mecanismo para "sentir" que o dispositivo saiu do estômago e entrou no duodeno. Desse modo, dispositivos deste tipo liberam tofacitinibe em um momento predeterminado depois de entrar em um ambiente aquoso, por exemplo, depois de ser engolido. No estado jejuado, sólidos não desintegrantes indigeríveis, tal como os "dispositivos de nú-

cleo osmóticos de explosão" desta invenção, são esvaziados do estômago durante fase III do Complexo Mioelétrico de Migração Interdigestivo, (IMMC), que ocorre aproximadamente a cada duas horas no humano. Dependendo do estágio do IMMC na hora da dosagem no estado jejuado, um dispositivo de explosão de núcleo osmótico pode sair do estômago quase imediatamente depois da dosagem, ou contanto que duas horas depois da dosagem. No estado alimentado, sólidos não desintegrantes indigeríveis que são <11 mm em diâmetro, esvaziarão lentamente do estômago com os teores da refeição (Khosla e Davis, *Int. J. Pharmaceut.* 62 (1990) R9-R11). Se o sólido não desintegrante indigerível é maior do que cerca de 11 mm em diâmetro, por exemplo, cerca do tamanho de um comprimido típico, será retido no estômago para a duração da digestão da refeição, e sairá no duodeno durante fase III de um IMMC, depois que a refeição inteira foi digerida e saiu o estômago. A liberação de tofacitinibe pode ser atrasada até cerca de 15 minutos ou mais. A liberação de tofacitinibe pode ser atrasada até 30 minutos ou mais. A liberação de tofacitinibe pode ser atrasada até cerca de 90 minutos ou mais. A liberação de tofacitinibe pode ser atrasada até cerca de 3 horas ou mais depois que a forma de dosagem saiu do estômago. Um dispositivo de explosão de núcleo osmótico começa a liberar tofacitinibe a cerca de 2,5 hrs depois de entrar em um ambiente aquoso, por exemplo, depois da ingestão, para mais seguramente garantir que o dispositivo libere seu tofacitinibe distal ao duodeno, quando dosado no estado jejuado. Outro "dispositivo de explosão de núcleo osmótico" começará a liberar tofacitinibe a cerca de 4 hr depois de entrar em um ambiente aquoso. Este atraso de 4 hr permite dosagem no estado alimentado, e permite retenção durante cerca de 3,5 hrs no estômago alimentado, seguido por um atraso de aproximadamente 30 minutos depois que a forma de dosagem saiu do estômago. Desta maneira, a liberação de tofacitinibe na porção mais sen-

sível do trato gastrointestinal, do duodeno, é minimizada.

[000204] Em uma outra modalidade, um "explosão do núcleo de dilatação revestido", um comprimido contendo tofacitinibe ou conta é preparado que da mesma forma compreende 25 a 70% de um material dilatável, tal como um coloide dilatável (por exemplo, gelatina), como descrito em Milosovich, Pat U.S. Nº. 3.247.066, incorporada aqui por referência. Materiais de núcleo de dilatação são hidrogéis, por exemplo, polímeros hidrofílicos que absorvem água e dilatam, tal como óxidos de polietileno, derivados de ácido poliacrílico tal como metacrilato de polimetila, poliacrilamidas, álcool polivinílico, poli-N-vinil-2-pirrolidona, carboximetilcelulose, amidos, e similar. Hidrogeis de dilatação para esta modalidade incluem óxidos de polietileno, carboximetilcelulose e croscarmelose sódica. O comprimido de núcleo contendo tofacitinibe contendo coloide/hidrogel ou conta é revestido, pelo menos em parte, por uma membrana semipermeável. Exemplos de polímeros que fornecem uma membrana semipermeável são acetato de celulose e butirato de acetato de celulose, e etilcelulose. A membrana de revestimento semipermeável pode alternativamente ser composta de uma ou mais ceras, tal como ceras de inseto e animal tal como cera de abelha, e ceras vegetais tal como cera de carnaúba e óleos vegetais hidrogenados. Uma mistura de fusão de um polietileno glicol, por exemplo, polietileno glicol-6000, e um óleo hidrogenado, por exemplo, óleo de rícino hidrogenado, pode ser usado como um revestimento, como descrito para comprimidos de isoniazida por Yoshino Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; pp.185-190). Alguns materiais de revestimento semipermeáveis são ésteres de celulose e éteres de celulose, derivados de ácido poliacrílico tal como poliacrilatos e ésteres de poliacrilato, álcoois polivinílicos e polialquenos tal como copolímero de álcool etileno vinílico, acetato de celulose e butirato de acetato de celulose.

[000205] Quando um comprimido revestido ou conta tendo uma explosão do núcleo de dilatação revestido é colocado em um ambiente aquoso de uso, água passa através da membrana semipermeável no núcleo, dilatando o núcleo e resultando em explosão da membrana semipermeável e liberação de tofacitinibe no ambiente aquoso. Por escolha de conta ou tamanho de núcleo de comprimido e geometria, identidade e quantidade de agente de dilatação, e espessuras da membrana semipermeável, o atraso de tempo entre colocação da forma de dosagem no ambiente aquoso de uso e liberação do tofacitinibe incluso pode ser escolhido. Dispositivos de núcleo de dilatação revestidos de explosão preferidos desta invenção são aqueles que não exibem substancialmente nenhuma liberação de tofacitinibe da forma de dosagem até que a forma de dosagem saiu do estômago e residiu no intestino delgado durante cerca de 15 minutos ou mais, preferivelmente cerca de 30 minutos ou mais, desse modo garantindo que tofacitinibe mínimo é liberado no duodeno.

[000206] Um comprimido de explosão do núcleo de dilatação revestido ou conta tem um comprimido ou núcleo de conta que podem conter de cerca de 10 a 70% tofacitinibe; cerca de 15 a 60% de material de dilatação, por exemplo, hidrogel; cerca de 0 a 15% de osmoagente opcional; e cerca de 5 a 20% de outras ajudas farmacêuticas tal como aglutinantes e lubrificantes. O revestimento de membrana semipermeável em um comprimido, preferivelmente um revestimento de acetato de celulose, está presente em um peso correspondendo a cerca de 2% a cerca de 30%, preferivelmente de 3% a 10%, do peso do núcleo de comprimido. O revestimento de membrana semipermeável em uma conta, preferivelmente um revestimento de acetato de celulose, está presente em um peso correspondendo a cerca de 2% a cerca de 80%, preferivelmente de 3% a 30%, do peso do núcleo de conta.

[000207] Um dispositivo de explosão do núcleo de dilatação revesti-

do não possui mecanismo para sentir que o dispositivo saiu do estômago e entrou no duodeno. Desse modo, dispositivos deste tipo liberam seus teores de tofacitinibe em um momento predeterminado depois de entrar em um ambiente aquoso, por exemplo, depois que foi engolido, como previamente discutido para dispositivos de núcleo osmóticos de explosão, e a mesma consideração e preferências aplicam-se para preparar dispositivos de núcleo de dilatação revestidos de explosão. Dispositivos de núcleo de dilatação revestidos de explosão podem ser combinados com dispositivos de liberação imediatos para criar uma forma de dosagem que liberará fármaco imediatamente igualmente depois da administração e em um ou mais tempos predeterminados adicionais depois da dosagem.

[000208] Em uma outra modalidade, um "dispositivo de explosão osmótico ativado por pH", tofacitinibe é incorporado em um dispositivo do tipo descrito em Pat U.S. copendente geralmente nomeado Nº. 5.358.502, emitido em 25 de outubro de 1994, incorporado aqui por referência. O dispositivo compreende tofacitinibe e opcionalmente um ou mais osmoagentes, cercados pelo menos em parte por uma membrana semipermeável. A membrana semipermeável é permeável em água e substancialmente impermeável ao tofacitinibe e osmoagente. Osmoagentes úteis são os mesmos como aqueles descritos acima para dispositivos de núcleo osmóticos de explosão. Materiais de membrana semipermeáveis úteis são os mesmos como aqueles descritos acima para dispositivos de núcleo osmóticos de explosão. Um meio ativado por pH é ligado à membrana semipermeável. Os meios ativados por pH são ativados por um pH acima de 5.0, e ativa a liberação súbita do tofacitinibe. Nesta modalidade, os meios ativados por pH compreendem uma membrana ou revestimento de polímero que envolve o revestimento semipermeável. O revestimento de ativação por pH contém um polímero que é substancialmente impermeável e inso-

lúvel na faixa de pH do estômago, porém torna-se permeável e solúvel a cerca do pH do duodeno, cerca de pH 6.0.

[000209] Polímeros sensíveis ao pH exemplares são poliacrilamidas, derivados de ftalato tal como ftalatos ácido de carboidratos, ftalato de acetato de amilose, ftalato de acetato de celulose, outros ftalatos de éster de celulose, ftalatos de éter de celulose, ftalato de hidroxipropilcelulose, ftalato de hidroxipropiletilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de metilcelulose, ftalato de acetato polivinila, acetato de polivinila, ftalato de hidrogênio, ftalato de acetato de celulose de sódio, ftalato de ácido de amido, copolímero de ftalato de dibutila de estireno-ácido maleico, copolímero de ftalato de polivinilacetato de estireno-ácido maleico, copolímeros de estireno e ácido maleico, derivados de ácido poliacrílico tal como ácido acrílico e copolímeros de éster acrílico, ácido polimetacrílico e ésteres dos mesmos, copolímeros de ácido poli acrílico metacrílico, goma-laca, e acetato de vinila e copolímeros de ácido crotônico.

[000210] Polímeros sensíveis ao pH preferidos incluem goma-laca; derivados de ftalato, particularmente ftalato de acetato de celulose, ftalato de polivinilacetato, e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose; derivados de ácido poliacrílico, particularmente metacrilato de polimetila misturado com ácido acrílico e copolímeros de éster acrílico; e acetato de vinila e copolímeros de ácido crotônico. Como descrito acima ftalato de acetato de celulose está disponível como um látex sob o nome comercial Aquateric.RTM. (marca registrada de FMC Corp., Philadelphia, Pa.), e copolímeros acrílicos estão disponíveis sob os nomes comerciais Eudragit-R.RTM. e Eudragit-L.RTM.. Para aplicação apropriada nesta modalidade, estes polímeros deveriam ser plastificados utilizando plastificantes descritos acima. O revestimento ativado por pH pode da mesma forma compreender uma mistura de polímeros, por exemplo acetato de celulose e ftalato de acetato de celulose. Outra mistura

adequada compreende Eudragit-L.RTM. e Eudragit-S.RTM.; a relação dos dois, e as espessuras de revestimento, definindo a sensibilidade da "ativação", por exemplo, o pH em que o revestimento de ativação por pH exterior enfraquece ou dissolve.

[000211] Um dispositivo de explosão osmótico ativado por pH geralmente opera como segue. Depois da ingestão oral, o revestimento de ativação por pH, que envolve o revestimento semipermeável, que sucessivamente envolve o comprimido de núcleo contendo tofacitinibe ou conta permanece não dissolvido e intacto no estômago. No estômago, água pode ou pode não começar penetração através do revestimento de ativação por pH e o revestimento semipermeável, desse modo começando hidratação do núcleo, que contém tofacitinibe e osmoagente opcional. Depois que o dispositivo saiu do estômago e entrou no intestino delgado, o revestimento de ativação por pH rapidamente desintegra e dissolve, e água passa através do revestimento semipermeável, dissolvendo tofacitinibe e osmoagente opcional dentro do núcleo. Quando a pressão osmótica coloidal através do revestimento semipermeável excede algum valor de limiar, o revestimento semipermeável cai, e o dispositivo estoura, liberando tofacitinibe. É preferido que esta explosão e liberação de tofacitinibe ocorram a cerca de 15 minutos ou mais, preferivelmente 30 minutos ou mais, depois que o dispositivo de explosão osmótico ativado por pH sai do estômago e entra no duodeno, desse modo minimizando exposição do duodeno sensível a tofacitinibe.

[000212] Para um dispositivo de explosão osmótico ativado por pH, o tempo de retardo ou tempo de atraso é controlado pela escolha e quantidade de osmoagente no núcleo, pela escolha de revestimento semipermeável, e pelas espessuras do revestimento semipermeável. Será apreciado por aqueles versados na técnica, por exemplo, que um revestimento semipermeável mais grosso resultará em um atraso mais

longo depois que o dispositivo saiu do estômago. Um dispositivo de explosão osmótico ativado por pH preferido é uma conta ou núcleo de comprimido de tofacitinibe com osmoagente opcional, revestido com 3-20% em peso de membrana de acetato de celulose, revestida com 3-20% em peso de membrana composta de cerca de 1:1 de acetato de celulose/ftalato de acetato de celulose. Outro dispositivo de explosão osmótico ativado por pH preferido é uma conta ou núcleo de comprimido de tofacitinibe com osmoagente opcional, revestido com 3 a 20% em peso de membrana de acetato de celulose, revestido com 3 a 20% em peso de membrana compreendendo de cerca de 9:1 a cerca de 1:1 Eudragit-L.RTM./Eudragit-S.RTM.

[000213] Vantajosamente, porque um dispositivo de explosão osmótico ativado por pH possui um mecanismo para sentir que o dispositivo saiu do estômago, variabilidade interindividual em esvaziamento gástrico não é significativa.

[000214] Em uma outra modalidade, um "explosão do núcleo de dilatação revestido ativado por pH", um núcleo de comprimido ou conta contendo tofacitinibe e um material dilatável é revestido com um revestimento semipermeável que é também revestido com um revestimento sensível a pH. A composição de núcleo, incluindo escolha de material dilatável é como descrito acima para a modalidade de explosão do núcleo de dilatação revestido. A escolha de material de revestimento semipermeável e material de revestimento sensível a pH é como descrito acima para a modalidade de "núcleo osmótico ativado por pH". Este dispositivo é descrito em detalhes em pedido de patente U.S. copendente geralmente nomeado No. Ser. 08/023.227, depositado em 25 de fevereiro de 1993, incorporados aqui por referência.

[000215] Uma modalidade de núcleo de dilatação de explosão ativado por pH geralmente opera como segue. Depois da ingestão oral, o revestimento ativado por pH, que envolve o revestimento semipermeável-

vel, que sucessivamente envolve o comprimido de núcleo contendo tofacitinibe ou conta, permanece não dissolvido e intacto no estômago. No estômago, pode água ou pode não começar penetração através do revestimento ativado por pH e o revestimento semipermeável, desse modo começando a hidratação do núcleo, que contém tofacitinibe e material dilatável em água, preferivelmente um hidrogel. Quando o dispositivo de núcleo de dilatação de explosão ativado por pH sai do estômago e entra no intestino delgado, o revestimento ativado por pH desintegra rapidamente e dissolve, e água passa através do revestimento semipermeável, dissolvendo tofacitinibe e dilatando o material dilatável em água dentro do núcleo. Quando a pressão de dilatação através do revestimento semipermeável excede algum valor de limiar, o revestimento semipermeável falha, e o dispositivo estoura, liberando tofacitinibe. Esta explosão e liberação de tofacitinibe ocorre em cerca de 15 minutos ou mais, em torno de cerca de 30 minutos, depois que o dispositivo de dilatação de explosão ativado por pH sai do estômago e entra no duodeno, desse modo minimizando exposição do duodeno sensível a tofacitinibe.

[000216] Para o dispositivo de "núcleo de dilatação de explosão ativado por pH", o tempo de retardo ou tempo de atraso podem ser controlados pela escolha e quantidade de material de dilatação no núcleo, pela escolha de revestimento semipermeável, e pelas espessuras do revestimento semipermeável. Será apreciado por aqueles versados na técnica, por exemplo, que um revestimento semipermeável mais grosso resultará em um atraso mais longo depois que o dispositivo saísse do estômago. Um dispositivo de núcleo de dilatação de explosão ativado por pH contém uma conta ou núcleo de comprimido de tofacitinibe com hidrogel sintético, preferivelmente carboximetilcelulose, revestido com 3-20% em peso de membrana de acetato de celulose, revestida com 3-20% em peso de membrana composta de cerca de 1:1 de

acetato de celulose/ftalato de acetato de celulose. Outro dispositivo de núcleo de dilatação de explosão ativado por pH contém uma conta ou núcleo de comprimido de tofacitinibe com hidrogel sintético, preferivelmente carboximetilcelulose, revestido com 3 a 20% em peso membrana de acetato de celulose, revestido com 3 a 20% em peso de membrana composta de cerca de 9:1 a cerca de 1:1 Eudragit-L.RTM./Eudragit-S.RTM.

[000217] Vantajosamente, porque um dispositivo de núcleo de dilatação de explosão ativado por pH possui um mecanismo para sentir que o dispositivo saiu do estômago, variabilidade interindividual em esvaziamento gástrico não é significativa. Dispositivos de núcleo de dilatação de explosão ativado por pH podem ser combinados com dispositivos de liberação imediata para criar uma forma de dosagem que liberará fármaco imediatamente igualmente depois da administração e em um ou mais locais predeterminados adicionais no trato GI depois da dosagem.

[000218] Uma revisão atual desta tecnologia de explosão é Journal of Controlled Release; 134 (2009) 74-80 e aqui incorporada como referência em sua totalidade.

[000219] Modalidades de liberação atrasada da invenção são formas de dosagem sólidas para administração oral compreendendo tofacitinibe e um veículo farmacologicamente aceitável, que libera não mais do que 10% de seu tofacitinibe incorporado no estômago de um mamífero, e que libera não mais do que um adicional de 10% durante os primeiros 15 minutos depois de entrar no referido duodeno de mamífero. A cronometragem de liberação de tofacitinibe no estômago ou duodeno pode ser testada utilizando uma variedade de abordagens incluindo, porém não limitadas à avaliação por Raios X, imageamento por ressonância magnética nuclear, gama cintilografia, ou amostragem direta dos teores gástricos e duodenais por meio de intubação. Estes testes, enquanto possível, podem ser muito difíceis de realizar em hu-

manos. Um teste mais conveniente para uma modalidade de liberação atrasada da presente invenção é um teste de dissolução *in vitro* de dois estágios.

[000220] A invenção será ilustrada nos seguintes exemplos não limitantes.

Exemplos

Exemplo 1. Comprimido Osmótico De Sistema de Núcleo Extrusável

[000221] 22 mg de Núcleo de Comprimido

[000222] Metade da quantidade de batelada de sorbitol, 2663,01 gramas (veja da mesma forma Tabela 1 abaixo), foi adicionada a uma caixa de 28L. A quantidade de batelada de Copovidona, 420,00 gramas, foi em seguida adicionada à caixa de 28L. A quantidade de batelada de Tofacitinibe, 623,98g, foi em seguida adicionada à caixa de 28L. A quantidade de batelada de Hidroxicelulose, 560,00 gramas, foi em seguida adicionada à caixa de 28L. A metade restante da quantidade de batelada de sorbitol, 2663,01 gramas foram adicionados à caixa de 28L. Todos os componentes foram misturados na caixa durante 15 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000223] A mistura foi passada através de um moinho giratório Comil equipado com uma peneira de 0,032" e um impulsor de extremidade redonda operando em aproximadamente 950 RPM. A mistura foi coletada em uma segunda caixa de 28L. Os teores da caixa foram misturados durante 10 minutos a 15 +/- 1 RPM.

[000224] Estearato de magnésio, 70g, foi passado através de uma peneira de malha de 850 microns e foi adicionado à caixa e os teores foram misturados durante 5,5 minutos a 12 +/- 1 RPM. Mistura final foi transferida ao funil de uma prensa de comprimido giratória Fette. Comprimidos foram prensados usando uma ferramenta oval modificada de 0,2620" x 0,5240", para um peso alvo médio de 400 mg +/- 5%, espessuras alvo médias de 5,35 mm +/- 0,05 mm, e uma dureza alvo

de 13 kP. Comprimidos foram passados através de um desempoeirador e um detector de metal.

Tabela 1

Nº	Material	Função	Composição (%)	Gramas
1	Citrato de Tofacitinibe	Ativo	8,914	623,98
2	Sorbitol	Osmagen	76,086	5326,02
3	Hidroxietilcelulose	Agente Viscosificante	8,000	560,00
4	Kollidon VA 64 (copovidona)	Aglutinante	6,000	420,00
5	Estearato de Magnésio	Lubrificante	1,000	70,00
	Peso de Comprimido de Núcleo	- - -	100%	7000,00 g

11 mg de Núcleo de Comprimido

[000225] Metade da quantidade de batelada de sorbitol, 2819,01 gramas (veja da mesma forma Tabela 2 abaixo), foi adicionada a uma caixa de 28L. A quantidade de batelada de Copovidona, 420.00 gramas, foi em seguida adicionada à caixa de 28L. A quantidade de batelada de Tofacitinibe, 311,99g, foi em seguida adicionada à caixa de 28L. A quantidade de batelada de Hidroxicelulose, 560,00 gramas, foi em seguida adicionada à caixa de 28L. A metade restante da quantidade de batelada de sorbitol, 2819,0 gramas foi adicionada à caixa de 28L. Todos os componentes foram misturados na caixa durante 15 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000226] A mistura foi passada através de um moinho giratório Comil equipado com uma peneira de 0,032" e um impulsor de extremidade redonda operando em aproximadamente 950 RPM. A mistura foi coletada em uma segunda caixa de 28L. Os teores da caixa foram misturados durante 10 minutos a 15 +/- 1 RPM.

[000227] Estearato de magnésio, 70g, foi passado através de uma

peneira de malha de 850-mícrons e foi adicionado à caixa e os teores foram misturados durante 5,25 minutos a 12 +/- 1 RPM. Mistura final foi transferida ao funil de uma prensa de comprimido giratória Fette. Comprimidos foram prensados usando ferramenta oval modificada de 0,2620" x 0,5240", para um peso alvo médio de 400 mg +/- 5%, espessuras alvo médias de 5,35 mm +/- 0,05 mm, e uma dureza alvo de 15 kP. Comprimidos foram passados através de um desempoeirador e um detector de metal.

Tabela 2

Nº	Material	Função	Composição (%)	Gramas
1	Citrato de Tofacitinibe	Ativo	4,457	311,99
2	Sorbitol	Osmagen	80,543	5638,01
3	Hidroxietilcelulose	Agente Viscosificante	8,000	560,00
4	Kollidon VA 64 (copovidona)	Aglutinante	6,000	420,00
5	Estearato de Magnésio	Lubrificante	1,000	70,00
	Peso de Comprimido de Núcleo	- - -	100%	7000,00 g

Revestimento e Perfuração do Comprimido

[000228] Solução de revestimento de 4,049 quilogramas foi preparada de acordo com as seguintes etapas: Primeiro, os 396,0 gramas totais de água (veja da mesma forma Tabela 3 abaixo) e 1464,0 gramas de acetona foram adicionados a um recipiente de 5 litros e misturados durante 5 minutos. 32,4 gramas de hidroxipropil celulose foram adicionados à mistura e misturados durante 5 minutos. 48,6 gramas de acetato de celulose foram adicionados à mistura e misturados durante 5 minutos. Os 2108 gramas restantes de acetato de celulose foram adicionados à mistura e misturados durante 3 horas. Este procedimento

criou uma solução sólida a 2% (p/p).

Tabela 3

Composição de comprimido revestido de duração 1	% em revestimento	mg/comprimido	Revestimento p/p (%)	Quantidade de batelada (Gramas)
1. Núcleo de Comprimido de Citrato de Tofacitinibe	---	400	-----	-----
2. Acetato de celulose (Tipo 398-10)	1,2%	14,4	3,6	48,6
3. Hidroxipropil Celulose (Klucel EF)	0,8%	9,6	2,4	32,4
4. Acetona	88,2%	(1058,4)	-----	3572,0
5. Água purificada	9,8%	(117,6)	-----	396,0
Peso total	100%	424	6,0	4049,0

[000229] 900 gramas dos 400 mg em peso dos comprimidos ovais foram revestidos em um Vetor LCDS-5 com uma autoclave semi-perfurada de 1,5 litro operando a 20 rpm e um fluxo de ar de 30 CFM tendo uma temperatura de exaustão de 40 graus C. A solução de sólidos a 2% (p/p) foi aplicada até que o ganho de peso úmido alcançou um nível de 6,2%. Os comprimidos foram em seguida removidos do autoclave de revestimento e secados a 40°C durante 16 horas.

[000230] Um único orifício (1000 microns) foi perfurado na extremidade da faixa do comprimido oval. O orifício ou pode ser perfurado por meios mecânicos ou por separação a laser. Um revestimento de 6% forneceu a seguinte liberação em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1 (Tabela 4):

Tabela 4

Tempo (hr)	11 mg comprimido % de Fármaco Dissolvido	22 mg comprimido % de Fármaco Dissolvido
1	11	15
2,5	55	61
5	87	92

[000231] **Exemplo 2.** 200 mg de Comprimidos Osmóticos De Sistemas de Núcleo de Extrusável com Solução de Revestimento de Acetona:Metanol

11 mg Núcleo de Comprimido

[000232] Metade da quantidade de batelada de sorbitol, 38,014 quilogramas (veja da mesma forma Tabela 5 abaixo), foi adicionada a uma caixa de 300L. A quantidade de batelada de Copovidona, 6,00 quilogramas, foi em seguida adicionada à caixa de 300L. A quantidade de batelada de Tofacitinibe, 8,914 quilogramas, foi em seguida adicionada à caixa de 300L. A quantidade de batelada de Hidroxicelulose, 8,00 quilogramas, foi em seguida adicionada à caixa de 300L. A metade restante da quantidade de batelada de sorbitol, 38,014 gramas foi adicionada à caixa de 300L. Todos os materiais foram adicionados por meio de um sistema de transferência a vácuo e passados através de um moinho giratório Comil equipado com uma peneira de 0,032" e um impulsor de extremidade redonda operando em aproximadamente 1400 RPM. Todos os componentes são misturados na caixa durante 20 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000233] A mistura foi passada através de um moinho giratório Comil equipado com uma peneira de 0,032" e um impulsor de extremidade redonda operando em aproximadamente 1400 RPM. A mistura foi coletada em uma segunda caixa de 300L. Os teores da caixa foram misturados durante 20 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000234] Estearato de magnésio, 1,00 quilograma, foi passado através de uma peneira de malha de 850 microns e foi adicionado à caixa e os teores são misturados durante 5 minutos a 12 +/- 1 RPM. Comprimidos foram prensados usando ferramenta oval modificada de 0,2080" x 0,4160" em uma prensa de comprimido giratória Manesty Mark IV, em um peso alvo médio de 200 mg +/- 5%, espessuras alvo médias de 4,17 mm +/- 0,05 mm, e uma dureza alvo de 10 kP. Com-

primidos foram passados através de um desempoeirador e um detector de metal.

Tabela 5

Nº	Material	Função	Composição (%)	100 Grupo de kg
1	Citrato de Tofacitinibe	Ativo	8,914	8,914
2	Sorbitol	Osmagen	76,086	76,086
3	Hidroxietilcelulose	Agente Viscosificante	8,000	8,00
4	Copovidona	Aglutinante	6,000	6,00
5	Estearato de Magnésio	Lubrificante	1,000	1,00
	Peso de Comprimido de Núcleo	- - -	100%	100,00 kg

22 mg Núcleo de Comprimido

[000235] Metade da quantidade de batelada de sorbitol, 33,086 quilogramas (veja da mesma forma Tabela 6 abaixo), foi adicionada a uma caixa de 300L. A quantidade de batelada de Dióxido de silício Coloidal, 1,00 kg, foi em seguida adicionada à caixa de 300L. A quantidade de batelada de Copovidona, 6,00 quilogramas, foi em seguida adicionada à caixa de 300L. A quantidade de batelada de Tofacitinibe, 8,914 quilogramas, foi em seguida adicionada à caixa de 300L. A quantidade de batelada de Hidroxicelulose, 8,00 quilogramas, foi em seguida adicionada à caixa de 300L. A metade restante da quantidade de batelada de sorbitol, 33,086 gramas foi adicionada à caixa de 300L. Todos os materiais foram adicionados por meio de um sistema de transferência a vácuo e passados através de um moinho giratório Comil equipado com uma peneira de 0,032" e um impulsor de extremidade redonda operando em aproximadamente 1400 RPM. Todos os

componentes foram misturados na caixa durante 20 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000236] A mistura foi passada através de um moinho giratório Comil equipado com uma peneira de 0,032" e um impulsor de extremidade redonda operando em aproximadamente 1400 RPM. A mistura foi coletada em uma segunda caixa de 300L. Os teores da caixa foram misturados durante 20 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000237] Estearato de magnésio, 1,00 quilograma, foi passado através de uma peneira de malha de 850 microns e foi adicionado à caixa e os teores são misturados durante 5 minutos a 12 +/- 1 RPM. Comprimidos foram prensados usando ferramenta oval modificada de 0,2080" x 0.4160" em uma prensa de comprimido giratória Manesty Mark IV, em um peso alvo médio de 200 mg +/- 5%, espessuras alvo médias de 4,17 mm +/- 0,05 mm, e uma dureza alvo de 11 kP. Comprimidos foram passados através de um desempoeirador e um detector de metal.

Tabela 6

Nº	Material	Função	Composição (%)	100 Grupo de kg
1	Citrato de Tofacitinibe	Ativo	17,828	17,828
2	Sorbitol	Osmagen	66,172	66,172
3	Hidroxietilcelulose	Agente Viscosificante	8,000	8,00
4	Copovidona	Aglutinante	6,000	6,00
5	Dióxido de silício coloidal	Glidante	1,000	1,00
6	Estearato de Magnésio	Lubrificante	1,000	1,00
	Peso de Comprimido de Núcleo	- - -	100%	100,00 kg

[000238] A solução de revestimento de 750 quilogramas foi preparada de acordo com as seguintes etapas (veja da mesma forma Tabela 7): Primeiro, os 147,0 quilogramas totais de metanol e 580,5 gramas de acetona foram adicionados a um recipiente de 250 galões. 13,5 quilogramas de acetato de celulose foram adicionados à mistura. 9,0 quilogramas de hidroxipropil celulose foram adicionados à mistura. Os teores do recipiente foram misturados durante 1 hora. Este procedimento criou uma solução de sólidos a 3% (p/p).

Tabela 7

Composição de comprimido de 200 mgW revestido	% em revestimento	mg/comprimido	Revestimento p/p (%)	Quantidade de batelada (quilogramas)
1. Núcleo de Comprimido de Citrato de Tofacitinibe	---	200	---	-----
2. Acetato de celulose (Tipo 398-10)	1,8%	7,9	4,0	13,5
3. Hidroxipropil Celulose (Klucel EF)	1,2%	5,3	2,6	9,0
4. Metanol	19,6%	(86,2)	---	147,0
5. Acetona	77,4%	(340,6)	---	580,5
Peso total	100%	213,2	6,6	750,0

[000239] 250 quilogramas dos 200 mg em peso de comprimidos ovais foram revestidos em um Vetor HC-130 operando a 8 rpm e um fluxo de ar de 1000 CFM tendo uma temperatura de exaustão de 28 graus C. A solução de sólidos a 3% (p/p) foi aplicada até que o ganho de peso úmido alcançou um nível de 6,8%. Os comprimidos foram em seguida removidos do autoclave de revestimento e secados a 45°C durante 24 horas.

[000240] Um único orifício (600 microns) foi perfurado na extremidade da faixa do comprimido oval. O orifício ou pode ser perfurado por meios mecânicos ou por meio de separação a laser. Um revestimento de 6,6% forneceu a seguinte liberação em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1 (Tabela 8):

Tabela 8

Tempo (hr)	11 mg de comprimido % de Fármaco Dissolvido	22 mg % de comprimido Fármaco Dissolvido
1	11	10
2,5	55	55
5	85	82

Exemplo 3. 200 mg de Acetato de Celulose de Comprimidos Osmóticos de Distemas de Núcleo Extrusável e Membrana de Revestimento de Polietileno Glicol

[000241] 11 mg e 22 mg de núcleos de comprimido de libera  o prolongada de tofacitinibe foram preparados como descrito no Exemplo 2.

[000242] A soluço de revestimento de 1200 gramas foi preparada de acordo com as seguintes etapas (veja da mesma forma Tabela 9): Primeiro, 60 gramas de água e 19,2 gramas de polietileno glicol foram adicionados a um recipiente de 5 litros e agitados até que a soluço ficou clara. 60 gramas de metanol e 0,504 gramas de BHA foram adicionados    soluço e agitados até que clara. 1031,496 gramas de acetona e 28,8 gramas de acetato de celulose foram adicionados à mistura. Os teores do recipiente foram misturados durante 3 horas. Este procedimento criou uma soluço de sólidos a 4% (p/p).

Tabela 9

N��	Material	Composi��o (%)	Gramas
1	Acetato de celulose (Tipo 398-10)	2,400%	28,8
2	Polietileno glicol (PEG 3350)	1,600%	19,2
3	Hidroxianisol Butilado (BHA)	0,042%	0,504
4	��gua purificada	5,000%	60,0
5	Metanol	5,000%	60,0
6	Acetona	85,958%	1031,496
		100%	

[000243] 240 gramas dos 200 mg em peso de comprimidos ovais foram revestidos em um Vetor LDCS-5 operando a 30 rpm e um fluxo de ar de 40 CFM tendo uma temperatura de exaustão de 28°C. A solução de sólidos a 3% (p/p) foi aplicada até que o ganho de peso úmido alcançou um nível de 9,2%. Os comprimidos foram em seguida removidos do autoclave de revestimento e secados a 40°C durante 16 horas.

[000244] Um único orifício (600 microns) foi perfurado na extremidade da faixa do comprimido oval. O orifício ou pode ser perfurado por meios mecânicos ou por separação a laser. Um revestimento de 9% fornece a seguinte liberação em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1 (Tabela 10):

Tabela 10

Tempo (hr)	11 mg de comprimido % de Fármaco Dissolvido	22 mg de comprimido % de Fármaco Dissolvido
1	28	30
2,5	72	70
5	92	90

Exemplo 4. Comprimido de liberação controlada

[000245] As superfícies de metal de uma caixa de 10L foram pré-revestidas adicionando-se a quantidade de batelada (veja da mesma forma Tabela 11 abaixo) 1484,85g de Lactose Fast Flo 316 e misturando-se durante 2 minutos a 12 +/- 1 RPM. A quantidade de batelada de Tofacitinibe, 171,15g, foi adicionada à caixa de 10L e dobrada no monidrato de lactose. O recipiente de Tofacitinibe foi enxaguado com algum do monidrato de lactose da caixa de 10L. A quantidade de batelada de Hipromelose, 720g, foi adicionada à caixa de 10L. Todos os componentes foram misturados na caixa durante 10 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000246] A mistura foi passada através de um moinho giratório Comil equipado com uma peneira de 0,032" e um impulsor de extremidade redonda operando em aproximadamente 1400 RPM. A mistura foi coletada por uma segunda caixa de 10L. Os teores da caixa foram misturados durante 10 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000247] Estearato de magnésio intragranular, 6g, foi adicionado à caixa e misturado durante 3 minutos a 12 +/- 1 RPM. A mistura lubrificada foi processada através de um compactador de rolo Gerteis equipado com rolos de knurled, bordas laterais, e um moinho de oscilação em linha contendo um rotor de bolsa e uma placa áspera de 1-mm. A fração sólida da fita alvo foi 0,7 (0,67-0,73) e grânulos foram coletados na caixa inicial de 10L.

[000248] Estearato de magnésio extragranular, 18g, foi adicionado à caixa e os teores foram misturados durante 3 minutos a 12 +/- 1 RPM. Mistura final foi anexada sobre uma prensa de comprimido giratória Kilian T-100. Comprimidos foram prensados usando ferramenta de SRC de 13/32", em um peso alvo médio de 500 mg +/- 5% e uma dureza alvo de 15 kP. Comprimidos foram passados através de um desempoeirador e um detector de metal.

Tabela 11

22 mg de Composição de comprimido de matriz hidrofílica de tofacitinibe; peso de comprimido Total 500 mg

Ingrediente	Função	% Composição	Gramas
Citrato de Tofacitinibe	Ingrediente ativo	7,1%	171,15
Methocel K100LV CR Premium Grade	Polímero, formador de gel fornecendo liberação controlada	30%	720,00
Monidrato de Lactose, Fast Flo 316	Carga	61,9%	1484,85
Estearato de magnésio, grau vegetal (IG)	Lubrificante	0,25%	6,00
Estearato de magnésio, grau vegetal (EG)	Lubrificante	0,75%	18,00
Total		100%	2400,00

[000249] Os comprimidos prensados fornecem a seguinte liberação em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1 (Tabela 12).

Tabela 12

Tempo (hr)	% de Fármaco Dissolvido
1	24
2,5	47
5	76

Exemplo 5. 20 mg de Comprimido Osmótico de Bicamada

[000250] As quantidades de batelada de Tofacitinibe e Óxido de Polietileno N80 (veja da mesma forma Tabela 13) foram passadas através de uma peneira de malha 30 e adicionadas a um frasco ambarina de 500 cc. A mistura foi misturada durante 10 minutos com um misturador de frasco Turbula. 0,2 gramas de estearato de magnésio foi passado através de uma peneira de malha 30 e adicionado ao frasco de mistura ativa e misturado durante 3 minutos.

[000251] As quantidades de batelada de óxido de polietileno (grau coagulante), tintura *blue lake*, e cloreto de sódio foram passados através de uma peneira de malha 20 ou 30 e adicionados naquela ordem a um frasco de 500 cc. A mistura foi misturada durante 10 minutos com um misturador de frasco Turbula. 0,5 gramas de estearato de magnésio foi passado através de uma peneira de malha 30 e adicionado ao frasco de camada dilatadora e misturado durante 3 minutos.

[000252] Comprimidos foram prensados usando ferramenta convexa redonda padrão de 9 mm, em um peso alvo médio de 400 mg +/- 5%, espessuras alvo médias de 7 mm +/- 0,05 mm, e uma dureza alvo de 15 kP.

Tabela 13

Componentes de Camada ativos:	Grau:	Quantidade (mg)/unid:	%	Quantidade de Batelada (grams)
Citrato de Tofacitinibe		33,333	12,5%	5,0
Óxido de polietileno WSR N80 Grau	NF	232	87,0%	34,8
Estearato de Magnésio	NF/EP	1,333	0,5%	0,2
		266,667	100,0%	40
Grau Coagulante de Óxido de Polietileno	NF	86	64,5%	64,5
Cloreto de sódio ^b	USP/EP	46,4	34,8%	34,8
FD&C Blue No2 Lake Dye ^d	Alimento	0,267	0,2%	0,2
Estearato de Magnésio ^e	NF/EP	0,667	0,5%	0,5
		133,333	100,0%	100,0

[000253] A solução de revestimento foi preparada de acordo com as seguintes etapas (veja da mesma forma Tabela 14 abaixo): Primeiro, os 194,6 gramas totais de água e 800 gramas de acetona foram adicionados a um recipiente de 5 litros e misturados durante 5 minutos. 24 gramas de hidroxipropil celulose foram adicionados à mistura e misturados durante 5 minutos. 36 gramas de acetato de celulose foram adicionados à mistura e misturados durante 5 minutos. Os 946,3 gramas restantes de acetona foram adicionados à mistura e misturados durante 3 horas. Este procedimento criou uma solução de sólidos a 3% (p/p).

Tabela 14

Composição de comprimido revestido	% em revestimento	mg/comprimido 6% ganho de peso	Revestimento p/p (%)	Quantidade de batelada (gramas)
1. Núcleo Comprimido de Núcleo de Bicamada de Citrato de Tofacitinibe	---	400	-----	-----
2. Acetato de celulose (Tipo 398-10)	1,8%	14,4	3,6%	36,0
3. Hidroxipropil Celulose (Klucel EF)	1,2%	9,6	2,4%	24,0
4. Acetona	87,3%	(698,4)	-----	1746,3
5. Água purificada	9,7%	(77,6)	-----	194,6
Peso total	100%	424	6%	2000,9

[000254] 250 gramas dos 400 mg em peso dos comprimidos de SRC foram revestidos em um Vetor LCDS-5 com uma autoclave semiperfurada de 0,5 litro operando a 30 rpm e um fluxo de ar de 30 CFM tendo uma temperatura de exaustão de 40°C. A solução de sólidos a 3% (p/p) foi aplicada até que o ganho de peso úmido alcançou um nível de 6,2%. Os comprimidos foram em seguida removidos do autoclave de revestimento e secados a 40°C durante 16 horas.

[000255] Um único orifício (1000 microns) foi perfurado na extremidade da faixa do comprimido oval. O orifício pode ser perfurado por meios mecânicos ou por separação a laser. O revestimento alvo de 6% forneceu a seguinte liberação em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1 (Tabela 15):

Tabela 15

Tempo (hr)	6% Ganho de peso (% de Fármaco Dissolvido)
1	6
2,5	42
5	95

Exemplo 6. 11 mg de Comprimido Osmótico de Bicamada

[000256] A quantidade de batelada de Óxido de Polietileno N80 (camada ativa) (veja da mesma forma Tabela 16) foi passada através de uma peneira de malha 30. As partículas grandes que permaneceram na peneira foram descartadas. Óxido de polietileno foi adicionado a um frasco ambarina de 500 cc e misturadas a mão para revestir o lado de dentro do frasco. A quantidade de batelada de Tofacitinibe foi adicionada e misturadas durante 10 minutos com um misturador de frasco Turbula. 1,0 grama de estearato de magnésio foi adicionado ao frasco de mistura ativa e misturado durante 3 minutos.

[000257] A quantidade de batelada de grau de Coagulante de óxido de Polietileno (camada dilatadora) e cloreto de sódio foi passado através de peneira de malha 30. Óxido de polietileno, a quantidade de batelada de celulose microcristalina, a quantidade de batelada de tintura *blue lake* e pó de cloreto de sódio foram adicionados nesta ordem a um frasco de 950 cc. A mistura foi misturada durante 10 minutos com um misturador de frasco Turbula. 1,0 grama de estearato de magnésio foi adicionado ao frasco de camada dilatadora e misturado durante 3 minutos.

[000258] Comprimidos de bicamada são comprimidos usando ferramenta convexa redonda padrão de 9/32 polegadas, em um peso alvo médio de 180,0 mg +/- 5% e uma espessura alvo média de 5,0 mm +/- 0,1 mm.

Tabela 16

Componentes de Camada ativos:	Grau:	Quantidade (mg)/unid:	%	Quantidade de Batelada (gramas)
Citrato de Tofacitinibe		17,76	14,80	14,80
Grau de Óxido de Polietileno WSR N80 ^a	NF	101,04	84,20	84,20
Estearato de Magnésio ^e	NF/EP	1,20	1,00	1,00
		120,00	100,00	100,00

Componentes de Camada Dilatadora:	Grau:	Quantidade (mg)/unid:	%	Quantidade de Batelada (gramas)
Grau de Coagulante de Óxido de Polietileno	NF	32,52	54,20	108,40
Celulose Microcristalina	PhEur/NF	12,00	20,00	40,00
Cloreto de sódio ^b	USP/EP	15,00	25,00	50,00
FD&C Blue No2 Lake Dye ^d	Alimento	0,18	0,30	0,60
Estearato de Magnésio ^e	NF/EP	0,30	0,50	1,00
		60,00	100,0%	200,00

[000259] A solução de revestimento foi preparada de acordo com as seguintes etapas (veja da mesma forma Tabela 17): Primeiro, 180,0 gramas de água foram adicionados a 48,6 gramas de PEG 3350 em recipiente de mistura de 4L e misturados ou rodados à mão até que o PEG foi completamente dissolvido. Secundariamente, 131,4 g de acetato de celulose foi adicionado ao recipiente de mistura de 4L contendo a solução de PEG-água. O CA foi desembolsado como uma suspensão ou massa úmida. Enquanto usando o recipiente de mistura de 4L equipado com um impulsor giratório, 2,640,0 gramas de acetona foram adicionados à mistura de PEG-água-CA. Os teores do recipiente misturando foram agitados até que todos os sólidos foram dissolvidos.

Tabela 17

Nº	Material	Composição (%)	Gramas
1	Acetato de celulose	4,38%	131,4
2	Polietileno Glicol 3350 com 100 ppm BHT (PEG 3350)	1,62%	48,6
3	Acetona (1)	88,00%	2640,0
4	Água purificada (1)	6,00%	180,0
	Total	100,00%	3000,0

Componente	Solução de Revestimento % em P	mg/comprimido
Núcleo de Comprimido de Núcleo de Bicamada de Citrato de Tofacitinibe	-	180,00
Composição revestindo		
Acetato de celulose	4,38%	17,08
Polietileno Glicol 3350 com 100 ppm BHT (PEG 3350)	1,62%	6,32
Acetona (1)	88,00%	343,20
Água purificada (1)	6,00%	23,40
Total	100,00%	203,40
⁽¹⁾ incluído para Propósitos Composicionais de Revestimento, Não Presente na Forma de Dosagem Final,		

[000260] 250 gramas dos 180 mg de núcleos de comprimido de bicamada foram revestidos em um Vetor LCDS-5 com um autoclave de revestimento completamente perfurada de 0,5 litro operando a 30 rpm e um fluxo de ar de 35 CFM tendo uma temperatura de exaustão de 32 graus C. A solução de sólidos a 6% (p/p) foi aplicada até um ganho de peso de revestimento em processo de 25,2 mg por comprimidos foi obtido. Os comprimidos foram em seguida removidos do autoclave de revestimento e secados a 40°C durante 16 horas.

[000261] Um único orifício de liberação com um diâmetro de 1,0 mm foi formado através da membrana de revestimento centrada na face do lado de camada de fármaco do comprimido de bicamada. O orifício de liberação pode ser formado por meios mecânicos ou por meios de separação a laser. O nível de revestimento alvo de 23,4 mg ou 13% do peso de núcleo de bicamada alvo forneceu uma liberação de fármaco de liberação controlada exibindo 80% do fármaco liberado a 3,5 horas em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1. Dados de dissolução adicionais são determinados na Tabela 18.

Tabela 18

Tempo (horas)	% Liberação
1,0	13
2,5	55
5,0	96

Exemplo 7. 11 mgA de Comprimido Osmótico de Bicamada com anti-oxidantes

[000262] A formulação do Exemplo 7 foi feita como segue (veja da mesma forma Tabela 19): óxido de Polietileno N80 foi passado através de uma peneira de malha 30. As partículas grandes de óxido de polietileno N80 que permanecem na peneira foram descartadas. Separadamente, o tamanho de partícula primário do metabissulfito de sódio e hidroxianisol butilado foi reduzido usando um almofariz e pilão. Um quarto da quantidade de batelada de óxido de polietileno foi combinado com as quantidades de batelada de metabissulfito de sódio e hidroxianisol butilado e adicionados a um frasco de vidro ambarina 950 cc e misturados durante 5 minutos em um misturador de frasco Turbula. O óxido de polietileno restante N80 e quantidade de batelada de citrato de tofacitinibe foram adicionados ao frasco de vidro ambarina de 950

cc e misturados em um misturador de frasco Turbula durante 10 minutos. A mistura foi passada através de um míni Co-mil usando um tamanho de peneira de 0,8 mm para realçar mistura e distribuição de componentes. A mistura foi em seguida misturada durante um adicional de 10 minutos em um misturador de frasco Turbula. A quantidade de batelada de estearato de magnésio foi em seguida adicionada à mistura prévia no frasco de vidro ambarino de 950 cc e foi misturada durante 3 minutos em um misturador de frasco Turbula.

[000263] Grau de coagulante óxido de polietileno e cloreto de sódio foram passados através da peneira de malha 30 e as partículas grandes que permaneceram na tela foram descartadas. Separadamente, o tamanho de partícula primário do metabissulfito de sódio e hidroxianisol butilado foi reduzido usando um almofariz e pilão. Metade da quantidade de batelada de óxido de polietileno foi combinada com as quantidades de batelada de metabissulfito de sódio e hidroxianisol butilado e adicionada a um frasco de vidro ambarina 950 cc e misturada durante 5 minutos em um misturador de frasco Turbula. A quantidade restante de grau de Coagulante de óxido de polietileno, celulose microcristalina, tintura *blue lake* e pó de cloreto de sódio foram adicionados naquela ordem em um frasco de vidro ambarina 950 cc e misturado durante 10 minutos com um misturador de frasco Turbula. A mistura foi passada através de um míni Co-mil usando um tamanho de peneira de 0,8 mm para realçar mistura e distribuição de componentes. 1,0 grama de estearato de magnésio foi adicionado ao frasco e misturado durante 3 minutos.

[000264] Comprimidos de bicamada foram comprimidos usando ferramenta convexa redonda padrão de 9/32 polegadas, em um peso alvo médio de 180,0 mg +/- 5% e uma espessura alvo média de 5,0 mm +/- 0,1 mm.

Tabela 19

Componentes de Camada ativos	% em Pe- so	Quantidade de unidade	Quantidade de batelada
		(mg/comprimido)	(gramas)
Citrato de Tofacitinibe	14,80	17,76	29,61
Óxido de polietileno (Polyox WSR N80)	79,30	95,16	158,59
Metabissulfito de sódio	4,67	5,60	9,33
Hidroxianisol Butilado	0,23	0,28	0,47
Estearato de Magnésio	1,00	1,20	2,00
Total	100,00	120,00	200,00
Componentes de Camada Dilata- dora:	% Peso	Quantidade de unidade	Quantidade de batelada
		(mg/comprimido)	(gramas)
Óxido de polietileno (Coagulante Polyox WSR)	51,67	31,00	103,33
Celulose Microcristalina	20,00	12,00	40,00
Cloreto de sódio	25,00	15,00	50,00
Metabissulfito de sódio	2,41	1,45	4,82
Hidroxianisol Butilado	0,12	0,07	0,24
FD&C Blue No2 Lake	0,30	0,18	0,60
Estearato de Magnésio	0,50	0,30	1,00
Total	100,00	60,00	200,00

[000265] A solução de revestimento foi preparada de acordo com as seguintes etapas (veja da mesma forma Tabela 20): Primeiro, 150,0 gramas de água foram adicionados a 40m5 gramas de PEG 3350 em recipiente de mistura de 4L e misturados ou rodados à mão até que o PEG foi completamente dissolvido. Secundariamente, 109,5 g de acetato de celulose foi adicionado ao recipiente de mistura de 4L contendo a solução de PEG-água. O CA foi desembolsado como uma suspensão ou massa úmida. Enquanto usando o recipiente de mistura de 4L equipado com um impulsor giratório, 2198,1 gramas de acetona foram

adicionados à mistura de PEG-água-CA. Os teores do recipiente de mistura foram agitados até que todos os sólidos são dissolvidos.

Tabela 20

Nº	Material	Composição (%)	Gramas
1	Acetato de celulose	4,38%	109,5
2	Polietileno Glicol 3350 com 100 ppm BHT (PEG 3350)	1,62%	40,50
3	Metabissulfito de sódio	0,064%	1,60
4	Hidroxianisol Butilado	0,012%	0,31
5	Acetona (1)	87,92%	2198,1
6	Água purificada (1)	6,00%	150,0
	Total	100,00%	2500,0

[000266] 250 gramas dos núcleos de comprimido de bicamada de tofacitinibe foram revestidos em um Vetor LDCS-5 com uma autoclave de revestimento completamente perfurada de 0,5 litro operando a 30 rpm e um fluxo de ar de 35 CFM tendo uma temperatura de exaustão de 32 graus C. A solução de sólidos a 6% (p/p) foi aplicada até que um ganho de peso de revestimento em processo de 25,2 mg por comprimidos fosse obtido. Os comprimidos foram em seguida removidos do autoclave de revestimento e secados a 40°C durante 16 horas.

[000267] Um único orifício de liberação com um diâmetro de 1,0 mm foi formado através da membrana de revestimento centrada na face do lado de camada de fármaco do comprimido de bicamada. O orifício de liberação foi formado por meios mecânicos ou por separação a laser. O nível de revestimento alvo de 23,7 mg ou 13% do peso de núcleo de bicamada alvo fornece uma liberação de fármaco de liberação controlada correspondendo a 80% do fármaco liberado a 2,8 horas em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1. Dados de dissolução adicionais são determinados na Tabela 21.

Tabela 21

Tempo (horas)	% Liberação
1,0	17
2,5	73
5,0	98

Exemplo 8. 22 mg de Comprimido Osmótico de Bicamada

[000268] A formulação do Exemplo 8 foi feita como segue (veja da mesma forma Tabela 22): A quantidade de batelada de Óxido de Polietileno N80 foi passada através de uma peneira de malha 30. As partículas grandes que permaneceram na peneira foram descartadas. Óxido de polietileno N80 foi adicionado em um frasco ambarina de 500 cc e misturado a mão para revestir o lado de dentro do frasco. A quantidade de batelada de Tofacitinibe foi adicionada e misturada durante 10 minutos com um misturador de frasco Turbula. 1,0 grama de estearato de magnésio foi adicionado ao frasco de mistura ativa e misturado durante 3 minutos.

[000269] A quantidade de batelada de grau de Coagulante de óxido de Polietileno e cloreto de sódio foi passada através da peneira de malha 30. Óxido de polietileno, a quantidade de batelada de celulose microcristalina, a quantidade de batelada de tintura *blue lake* e pó de cloreto de sódio foram adicionados nesta ordem em um frasco de 950 cc. A mistura foi misturada durante 10 minutos com um misturador de frasco Turbula. 1,0 grama de estearato de magnésio foi adicionado ao frasco de camada dilatadora e misturado durante 3 minutos.

[000270] Comprimidos foram prensados usando ferramenta convexa redonda padrão de 5/16 polegadas, em um peso alvo médio de 250,0 mg +/- 5% e uma espessura alvo média de 5,6 mm +/- 0,1 mm.

Tabela 22

Componentes de Camada ativos:	Grau:	Quantidade (mg)/unid:	%	Quantidade de Batelada (grams)
Citrato de Tofacitinibe		35,53	21,28%	21,28
Grau de Óxido de polietileno WSR N80 ^a	NF	129,80	77,72%	77,72
Estearato de Magnésio ^e	NF/EP	1,67	1,0%	1,00
		167,00	100,0%	100,00

Componentes de Camada Dilatadora:	Grau:	Quantidade (mg)/unid:	%	Quantidade de Batelada (grams)
Grau de Coagulante de Óxido de Polietileno	NF	44,99	54,20	108,40
Celulose Microcristalina	PhEur/ NF	16,60	20,00	40,00
Cloreto de sódio ^b	USP/E P	20,75	25,00	50,00
FD&C Blue No2 Lake Dye ^d	Comida	0,25	0,30	0,60
Estearato de Magnésio ^e	NF/EP	0,42	0,50	1,00
		83,00	100,0 %	200,00

[000271] A solução de revestimento foi preparada de acordo com as seguintes etapas (veja da mesma forma Tabela 23): Primeiro, 180,0 gramas de água foram adicionados a 48,6 gramas de PEG 3350 em recipiente de mistura de 4L e misturados ou rodados à mão até que o PEG foi completamente dissolvido. Secundariamente, 131,4 g de acetato de celulose foram adicionados ao recipiente de mistura de 4L contendo a solução de PEG-água. O CA foi disperso como uma suspensão ou massa úmida. Enquanto usando o recipiente de mistura de 4L equipado com um impulsor giratório, 2,640,0 gramas de acetona foram

adicionados à mistura de PEG-água-CA. Os teores do recipiente de mistura foram agitados até que todos os sólidos foram dissolvidos.

Tabela 23

Nº	Material	Composição (%)	Gramas
1	Acetato de celulose	4,38%	131,4
2	Polietileno Glicol 3350 com 100 ppm BHT (PEG 3350)	1,62%	48,6
3	Acetona	88,00%	2640,0
4	Água purificada	6,00%	180,0
	Total	100,00%	3000,0

Componente	Solução de Revestimento % em p	mg/comprimido
Núcleo de Comprimido de Núcleo de Bicamada de Citrato de Tofacitinibe	-	250,00
Acetato de celulose	4,38%	20,08
Polietileno Glicol 3350 com 100 ppm BHT (PEG 3350)	1,62%	7,43
Acetona ⁽¹⁾	88,00%	403,33
Água purificada ⁽¹⁾	6,00%	27,5
Total	100,00%	277,50
⁽¹⁾ incluído para Propósitos Composicionais de Revestimento, Não Presente em Forma de Dosagem Final,		

[000272] 250 gramas dos núcleos de comprimido de bicamada em mg foram revestidos em um Vetor LCDS-5 com um autoclave de revestimento completamente perfurada de 0,5 litro ou tambor operando a 30 rpm e um fluxo de ar de 35 CFM tendo uma temperatura de exaustão de 32 graus C. A solução de sólidos a 6% (p/p) foi aplicada até que um ganho de peso de revestimento em processo de 30,0 mg por comprimidos fosse obtido. Os comprimidos foram em seguida removidos do autoclave de revestimento e secados a 40 C durante 16 horas.

[000273] Um único orifício de liberação com um diâmetro de 1,0 mm foi formado através da membrana de revestimento centrada na face do lado de camada de fármaco do comprimido de bicamada. O orifício de liberação pode ser formado por meios mecânicos ou por separação a laser. O nível de revestimento alvo de 27,5 mg ou 11% do peso de núcleo de bicamada alvo forneceu uma liberação de fármaco de liberação controlada exibindo 80% do fármaco liberado a 3,7 horas em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1. Dados de dissolução adicionais são determinados na Tabela 24.

Tabela 24

Tempo (horas)	% Liberação
1,0	11
2,5	53
5,0	90

Exemplo 9. 20 mg formulação de AMT

[000274] Formular o Exemplo 9 - como segue (veja da mesma forma Tabela 25). Passar as quantidades de batelada de Tofacitinibe, Manitol, Celulose Microcristalina, e Fosfato de Cálcio Dibásico através de uma peneira de malha 30 e adicionar em um frasco ambarina de 500 cc. Misturar a mistura durante 10 minutos com um misturador de frasco Turbula. Passar 0,3 gramas de estearato de magnésio através de uma peneira de malha 30 e adicionar ao frasco de mistura ativa e misturar durante 3 minutos.

[000275] Comprimir a mistura em pós compactos tendo uma fração sólida de ~0,70. Moer os pós compactos para formar uma granulação. Passar 0,2 gramas de estearato de magnésio através de uma peneira de malha 30 e adicionar ao frasco de granulação ativa e misturar durante 3 minutos.

[000276] Prensar os comprimidos usando ferramenta convexa re-

donda padrão de 9-mm, em um peso alvo médio de 400 mg +/- 5%, espessuras alvo médias de 7 mm +/- 0,05 mm, e uma dureza alvo de 15 kP.

Tabela 25

Componentes de Camada Dilatadora:	Grau:	Quantidade (mg)/unid:	%	Quantidade de Batelada (gramas)
Citrato de Tofacitinibe		33,33	8,33%	3,33
Manitol 2080	NF/EP	140,00	35%	14
Celulose Microcristalina	NF/EP	60,00	15%	6
Fosfato de Cálcio Dibásico	NF/EP	161,67	40,42%	16,17
Estearato de Magnésio ^e	NF/EP	3,00	0,75%	0,3
Estearato de Magnésio ^e	NF/EP	2,00	0,50%	0,2
		400,00	100,0%	40

[000277] Preparar a solução de revestimento de acordo com as seguintes etapas (veja da mesma forma Tabela 26): Primeiro, adicionar 115 gramas de água e 150 gramas de acetona a um recipiente de 2 litros e misturar durante 5 minutos. Adicionar 12 gramas de hidroxipropil celulose à mistura e misturar durante 5 minutos. Adicionar 28 gramas de acetato de celulose à mistura e misturar durante 5 minutos. Adicionar os 195 gramas restantes de acetato de celulose à mistura e misturar durante 3 horas. Este procedimento cria uma solução de sólidos a 8% (p/p).

Tabela 26

Composição de comprimido revestido de duração 1	% em revestimento	mg/comprimido 7,5% ganho de peso
1. Núcleo de Comprimido de Citrato de Tofacitinibe	---	400
2. Acetato de celulose (Tipo 398-10)	5,6%	21,0
3. Hidroxipropil Celulose (Klucel EF)	2,4%	9,0
4. Acetona	69,0%	(258,8)
5. Água purificada	23,0%	(86,2)
Peso total	100%	430

[000278] Revestir 250 gramas dos 400 mg em peso dos comprimidos de SRC em um Vetor LCDS-5 com uma autoclave semiperfurada de 0,5 litro operando a 30 rpm e um fluxo de ar de 30 CFM tendo uma temperatura de exaustão de 40 graus C. Pulverizar a solução de sólidos a 8% (p/p) até que o ganho de peso úmido alcançou um nível de 7,5%. Remover os comprimidos do autoclave de revestimento e secar a 40°C durante 16 horas.

Exemplo 10. 20 mg de Cápsula Osmótica de Bicamada

Pré-mistura

98,94 gramas de óxido de polietileno (Polyox WSR N80 LEO) e 1,06 gramas de estearato de magnésio foram passados através de uma peneira de malha 30 e adicionados a um frasco ambarina de 250 ml. A mistura foi misturada usando um misturador Turbula (T2F Modelo) operando em 49 ciclos/min durante 2 minutos.

Camada ativa-600 mg em peso

283,71 mg da Pré-mistura foi adicionado a um frasconete de vidro de 1 dracma e agitado para à mão para pré-revestir o lado de dentro do

frasconete de vidro. 32,57 mg de citrato de tofacitinibe foi passado através de uma peneira de malha 20 ou 30 e adicionados ao frasconete de vidro de 1 dracma. Um adicional de 283,71 mg da Pré-mistura foi em seguida adicionado ao frasconete de vidro de 1 dracma. Os teores do frasconete de vidro foram em seguida misturados usando um misturador de Turbula (T2F Modelo) operando em 49 ciclos/minutos durante 5 minutos. A mistura foi em seguida transferida em uma prensa de comprimido hidráulica de único-estação Natoli e comprimida em uma espessura alvo de 15,6 mm usando 5,500" tipo B 0,3051" Modified Ball Upper Punch and a 4.755" B-type 0.3051" Flat Face Bevel Edge Lower Punch.

Camada Dilatadora - 300 mg em peso

[000279] A camada dilatadora para a formulação do Exemplo 10 foi feita como segue (veja da mesma forma Tabela 27): As quantidades de batelada de grau de Coagulante de óxido de polietileno, tintura *blue lake*, cloreto de sódio e celulose microcristalina foram passadas através de uma peneira de malha 20 ou 30 adicionadas nessa ordem a um misturador de Caixa de 10 litros. Os teores do misturador foram misturados durante 10 minutos de 12 rpm. A mistura foi em seguida passada misturar através de um Comil 197S com um impulsor redondo e peneira redonda de 0,055" operando a 1000 rpm. A quantidade de batelada de estearato de magnésio foi adicionada ao meio da mistura desaglomerada no misturador de caixa. Os teores do misturador foram misturados durante 5 minutos de 12 rpm. A mistura foi em seguida transferida a uma prensa de comprimido giratória Kilian T-100 e comprimida em um peso alvo de 300 mg e uma espessura alvo de 6,65 mm usando 5,500" tipo B 0,3051" Modified Ball Upper Punch and a 4.755" B-type 0.3051" Flat Face Bevel Edge Lower Punch.

Tabela 27

Componente:	Grau:	Quantidade (mg)/unid:	%	Quantidade de Batelada (grams)
Grau de Coagulante de Óxido de Polietileno	NF	154,50	51,5%	2060,00
Cloreto de sódio ^b	USP/EP	104,40	34,8%	1392,00
Celulose Microcristalina ^c	NF/EP	39,00	13,0%	520,00
FD&C Blue No2 Lake Dye ^d	Alimento	0,60	0,2%	8,00
Estearato de Magnésio ^e	NF/EP	1,50	0,5%	20,00
		300,00	100,0%	4000,00

Casca de Cápsula

[000280] 2,5 kg de solução de pré-revestimento foi preparado combinando-se 25 gramas de polissorbato 80 com 2475 gramas de acetona e misturando durante 10 minutos ou até dissolver para render uma solução a 1% (p/p).

[000281] 15 kg de solução de revestimento funcional foi preparado de acordo com as seguintes etapas (veja da mesma forma Tabela 28): Primeiro, os 375 gramas totais de água e 120 gramas de PEG 3350 foram adicionados a um recipiente adequado e misturados. 14,325 gramas de acetona foram adicionados à mistura e misturados. 180 gramas de acetato de celulose foram adicionados à mistura e misturados até que uma solução uniforme foi obtida. Este procedimento criou uma solução de sólidos a 2% (p/p).

Tabela 28

Composição de cascas de cápsula	% em revestimento	mg em tampão	mg em corpo	Quantidade de batelada (gramas)
1. Acetato de celulose (Tipo 398-10)	1,2%	58,5	55,5	180
2. Polietileno Glicol 3350	0,8%	39,0	37,0	120
3. Acetona	95,5%	(4655,6)	(4416,9)	(14,325)
4. Água purificada	2,5%	(121,9)	(115,6)	(375)
Peso total	100%	97,5	92,5	15,000

[000282] 1 kg de moldes de cápsula de HDPE (tampões ou corpos) foi revestido em um Vetor LCDS-5 com uma autoclave semi-perfurada de 1,5-litro operando a 18 rpm e um fluxo de ar de 40 CFM tendo uma temperatura de exaustão de 40 graus C. Depois de brevemente revestir os moldes com a solução de pré-revestimento a 1% p/p, a solução de revestimento de sólidos a 2% funcionais (p/p) foi pulverizada em uma taxa de 20 gramas/min com pressão de ar de atomização de 10 psi e uma distância de pistola-para-leito de 3 polegadas até que o ganho de peso úmido alcançou um nível de 12,5%. Os moldes de cápsula foram em seguida removidos do autoclave de revestimento e secados a 40 C durante 24 horas. As cascas de cápsula foram em seguida removidas dos moldes e aparadas.

[000283] Um único orifício (2000 microns) foi perfurado na extremidade dos corpos de cápsula. O orifício pode ser perfurado por meios mecânicos ou por separação a laser

Reunião

[000284] A Camada Ativa foi inserida na metade da casca de cápsula com o orifício pré-perfurado. A Camada Dilatadora foi inserida na mesma metade da casca de cápsula, lado plano primeiro, para ficar alinhada com a camada ativa. Estes componentes foram inseridos na

outra metade da casca de cápsula para fechar a cápsula. Quando preparado e combinado desta maneira, estes componentes forneceram a seguinte liberação em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1 (Tabela 29)

Tabela 29

Tempo (hr)	% de Fármaco Dissolvido
1	4
2,5	25
5	65

[000285] 80% de tofacitinibe foi dissolvido em cerca de 6 horas no teste de Dissolução 1.

Exemplo 11. 20 mg de Cápsula Osmótica de Bicamada

Pré-mistura

[000286] 98,94 gramas de óxido de polietileno (Polyox WSR N80 LEO) e 1,06 gramas de estearato de magnésio foram passados através de uma peneira de malha 30 e adicionados a um frasco ambarina de 250 ml. A mistura foi misturada usando um misturador de Turbula (T2F Modelo) operando a 49 ciclos/min durante 2 minutos.

Camada Ativa - 600 mg em peso

[000287] 283,71 mg da Pré-mistura foi adicionado a um frasconete de vidro de 1 dracma e agitado à mão para pré-revestir o lado de dentro do frasconete de vidro. 32,57 mg de citrato de tofacitinibe foi passado através de uma peneira de malha 20 ou 30 e adicionado ao frasconete de vidro de 1 dracma. 283,71 mg da Pré-mistura foi em seguida adicionado ao frasconete de vidro de 1 dracma. Os teores do frasconete de vidro foram em seguida misturados usando um misturador de Turbula (T2F Modelo) operando em 49 ciclos/minutos durante 5 minutos. A mistura foi em seguida transferida em uma prensa de comprimido hidráulica de única estação Natoli e comprimida em uma espessura alvo de 15,6 mm usando um 5.500" tipo B 0,3051" Modified Ball Upper

Punch and a 4.755" B-type 0.3051" Flat Face Bevel Edge Lower Punch.

Camada Dilatadora

[000288] A camada dilatadora para a formulação do Exemplo 11 foi feita como segue (veja da mesma forma Tabela 30). As quantidades de batelada de grau de Coagulante de óxido de polietileno, tintura *blue lake*, cloreto de sódio e celulose microcristalina foram passadas através de uma peneira de malha 20 ou 30 adicionadas nessa ordem a um misturador de Caixa de 10 litros. Os teores do misturador foram misturados durante 10 minutos de 12 rpm. A mistura foi em seguida passada misturada através de um Comil 197S com um impulsor redondo e peneira redonda de 0,055" operando a 1000 rpm. A quantidade de batelada de estearato de magnésio foi adicionada ao meio da mistura desaglomerada no misturador de caixa. Os teores do misturador foram misturados durante 5 minutos de 12 rpm. A mistura foi em seguida transferida a uma prensa de comprimido giratória Kilian T-100 e comprimida em um peso alvo de 300 mg e uma espessura alvo de 6,65 mm usando 5.500" tipo B 0,3051" Modified Ball Upper Punch and a 4.755" B-type 0.3051" Flat Face Bevel Edge Lower Punch.

Tabela 30

Componente:	Grau:	Quantidade (mg)/unid:	%	Quantidade de Batelada (gramas)
Grau de Coagulante de Óxido de Polietileno	NF	154,50	51,5%	2060,00
Cloreto de sódio ^b	USP/EP	104,40	34,8%	1392,00
Celulose Microcristalina ^c	NF/EP	39,00	13,0%	520,00
FD&C Blue No2 Lake Dye ^d	Alimento	0,60	0,2%	8,00
Estearato de Magnésio ^e	NF/EP	1,50	0,5%	20,00
		300,00	100,0%	4000,00

Casca de Cápsula

[000289] 2,5 kg de solução de pré-revestimento foi preparada combinando-se 25 gramas de polissorbato 80 com 2475 gramas de acetona e misturando-se durante 10 minutos ou até dissolver para render uma solução a 1% (p/p).

[000290] 15 kg de solução de revestimento funcional foi preparada de acordo com as seguintes etapas (veja da mesma forma Tabela 31): Primeiro, os 375 gramas de água e 61,5 gramas de PEG 3350 foram adicionados a um recipiente adequado e misturados. 14,325 gramas de acetona foram adicionados à mistura e misturados. 225 gramas de acetato de celulose foram adicionados à mistura e misturados. 13,5 gramas de TEC foram adicionados à mistura e misturados até que uma solução uniforme foi obtida. Este procedimento cria uma solução de sólidos a 2% (p/p).

Tabela 31

Composição de cascas de cápsula	% em revestimento	mg em tampão	mg em corpo	Quantidade de batelada (gramas)
1. Acetato de celulose (Tipo 398-10)	1,50%	73,1	69,38	225
2. Polietileno Glicol 3350	0,41%	20,0	18,69	61,5
3. Citrato de Trietila (TEC)	0,09%	4,4	4,16	13,5
4. Acetona	95,5%	(4655,6)	(4416,9)	(14,325)
5. Água purificada	2,5%	(121,9)	(115,6)	(375)
Peso total	100%	97,5	92,5	15,000

[000291] 1 kg de moldes de cápsula de HDPE (tampões ou corpos) foi revestido em um Vetor LCDS-5 com uma autoclave semi-perfurada de 1,5-litro operando a 18 rpm e um fluxo de ar de 40 CFM tendo uma temperatura de exaustão de 40°C. Depois de brevemente revestir os moldes com a solução de pré-revestimento a 1% p/p, a solução de revestimento de sólidos a 2% funcional (p/p) foi pulverizada em uma taxa de 20 gramas/min com pressão de ar de atomização de 10 psi e uma

distância de pistola-para-leito de 3 polegadas até que o ganho de peso úmido alcançou um nível de 12,5%. Os moldes de cápsula foram em seguida removidos do autoclave de revestimento e secados a 40°C durante 24 horas. As cascas de cápsula foram em seguida removidas dos moldes e aparadas.

[000292] Um único orifício (2000 microns) foi perfurado na extremidade dos corpos de cápsula. O orifício pode ser perfurado por meios mecânicos ou por separação a laser.

Reunião

[000293] A Camada Ativa é inserida na metade da casca de cápsula com o orifício pré-perfurado. A Camada Dilatadora é inserida na mesma metade da casca de cápsula, lado plano primeiro, para ficar alinhada com a camada ativa. Estes componentes são inseridos na outra metade da casca de cápsula até que a cápsula é fechada. Quando preparados e combinados desta maneira, estes componentes fornecem a seguinte liberação em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1 (Tabela 32).

Tabela 32

Tempo (hr)	% de Fármaco Dissolvido
1	1
2,5	4
5	21

[000294] 80% de tofacitinibe é dissolvido em cerca de 14 horas no método de dissolução 1.

Exemplo 12. Comprimido de liberação controlada de matriz hidrofílica

[000295] As superfícies de metal de uma caixa de 10L foram pré-revestidas adicionando-se a quantidade de batelada (veja da mesma forma Tabela 33 abaixo), 963g de Lactose Fast Flo 316 e misturando-se durante 2 minutos a 12 +/- 1 RPM. A quantidade de batelada de Tofacitinibe, 164g foi adicionada à caixa de 10L e dobrada no monoidrato

de lactose. O recipiente de Tofacitinibe foi enxaguado com algum do monoidrato de lactose da caixa de 10L. A quantidade de batelada de Hipromelose, 1150g, foi adicionada à caixa de 10L. Todos os componentes foram misturados na caixa durante 10 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000296] A mistura foi passada através de um moinho giratório Comil equipado com uma peneira de 0,032" e um impulsor de extremidade redonda operando em aproximadamente 1400 RPM. A mistura foi coletada por uma segunda caixa de 10L. Os teores da caixa foram misturados durante 10 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000297] Estearato de magnésio intragranular, 5,75g, foi adicionado à caixa e misturado durante 3 minutos a 12 +/- 1 RPM. A mistura lubrificada foi processada através de um compactador de rolo Gerteis equipado com rolos de knurled, bordas laterais, e um moinho de oscilação em linha contendo um rotor de bolso e uma placa áspera de 1-mm. A fração sólida da fita alvo é 0,7 (0,67-0,73) e grânulos foram coletados na caixa inicial de 10L.

[000298] Estearato de magnésio extragranular, 17,25g, foi adicionado à caixa e os teores foram misturados durante 3 minutos a 12 +/- 1 RPM. Mistura final foi afixada acima de uma prensa de comprimido giratória Kilian T-100. Comprimidos foram prensados usando ferramenta de SRC de 13/32", em um peso alvo médio de 500 mg +/- 5% e uma dureza alvo de 15 kP. Comprimidos foram passados através de um desempoeirador e um detector de metal.

Tabela 33

22 mg de Composição de comprimido de matriz hidrofílica de Tofacitinibe; peso de comprimido Total 500 mg

Ingrediente	Função	% Composição	Gramas
Citrato de Tofacitinibe	Ingrediente ativo	7,1%	164,00
Methocel K100LV CR Premium Grade	Polímero, formador de gel fornecendo liberação controlada	50%	1150,00
Monoidrato de Lactose, Fast Flo 316	Carga	41,9%	963
Estearato de magnésio, grau vegetal (IG)	Lubrificante	0,25%	5,75
Estearato de magnésio, grau vegetal (EG)	Lubrificante	0,75%	17,25
Total		100%	2300,00

[000299] Os comprimidos prensados fornecem a seguinte liberação em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1 (Tabela 34).

Tabela 34

Tempo (hrs)	% de Fármaco Dissolvido
1	16
2,5	32
5	54

Exemplo 13. 10 mg de Comprimido de Liberação Imediata**Tabela 35:** Composição da formulação do Exemplo 13

Nome de componente	Grau	Composição unitária (mg)
1. Citrato de Tofacitinibe	Pharm	16,155
2. Celulose Microcristalina	Ph.Eur/NF	245,23
3. Monoidrato de Lactose	Ph.Eur/NF	122,615
4. Croscarmellose sódica	Ph.Eur/NF	12,000
5. Estearato de Magnésio	Ph.Eur/NF	1,000
6. Estearato de Magnésio	Ph.Eur/NF	3,000
PESO DE NÚCLEO DE COMPRIMIDO:		400.000
7. Opadry II White (com base em HPMC)	Pharm	12,000
8. Água purificada	Ph.Eur/USP	(68,000)
Total:		412.000 mg

[000300] A formulação de comprimido do Exemplo 13 é fabricada de acordo com o seguinte processo. Componentes 1 a 4 são combinados e processados usando um procedimento de mistura-moinho-mistura. Componente 5 é em seguida adicionado aos teores de mistura e combinados usando um procedimento de mistura. Esta mistura lubrificada é aquela granulada seca. Componente 6 é em seguida adicionado à granulação seca e combinado usando um procedimento de mistura. A granulação lubrificada é comprimida em comprimidos 400 mg em peso usando uma prensa de comprimido giratória. Os comprimidos são em seguida revestidos usando um revestidor de película que pulveriza uma solução contendo Componentes 7 e 8 até 12 mg de revestimento foi aplicado aos comprimidos.

Exemplo 14. 5 mg de Comprimido de Liberação Imediata**Tabela 36:** Composição da formulação do Exemplo 14

Nome de componente	Grau	Composição de unidade (mg)
1, Citrato de Tofacitinibe	Pharm	8,078
2, Celulose Microcristalina	Ph,Eur/NF	314,615
3, Monoidrato de Lactose	Ph,Eur/NF	157,307
4, Croscarmellose sódica	Ph,Eur/NF	15,000
5, Estearato de Magnésio	Ph,Eur/NF	2,500
6, Estearato de Magnésio	Ph,Eur/NF	2,500
PESO DO NÚCLEO DO COMPRIMIDO:		500,000
7, Opadry II White (HPMC fundou)	Pharm	20,000
8, Água purificada	Ph,Eur/USP	(113,333)
Total:		520,000 mg

[000301] O comprimido é fabricado de acordo com o seguinte processo. Componentes 1 a 4 são combinados e processados usando um procedimento de mistura-moinho-mistura. Componente 5 é em seguida adicionado aos teores da mistura e combinado usando um procedimento de mistura. Esta mistura lubrificada é aquela granulada seca. Componente 6 é em seguida adicionado à granulação seca e combinado usando um procedimento de mistura. A granulação lubrificada é comprimida em comprimidos de 500 mg em peso usando uma prensa de comprimido giratória. Os comprimidos são em seguida revestidos usando um revestidor de película que pulveriza uma solução contendo Componentes 7 e 8 até que 20 mg de revestimento foi aplicado aos comprimidos.

Exemplo 15. Estudo A

[000302] A biodisponibilidade relativa de uma única dose de 2 formulações de liberação prolongada orais diferentes de 20 mg de tofacitinibe

be relativo a uma única dose de 10 mg de comprimidos de liberação imediata de tofacitinibe (IR) foram realizadas e os pontos finais para tofacitinibe foram determinados: $C_{máx}$, $T_{máx}$, AUC_{inf} , AUC_{last} . Um ponto final adicional foi determinado para a biodisponibilidade relativa (% RBA) de tofacitinibe para cada formulação de liberação prolongada em relação à formulação de IR.

[000303] O estudo era um estudo de cruzamento randomizado, de rótulo aberto, de única dose, de 3 períodos, de 3 tratamentos, de 6 sequências em 12 indivíduos homens saudáveis (Veja Tabela 36). Indivíduos receberam duas formulações de liberação prolongada diferentes de tofacitinibe e a formulação de comprimido de liberação imediata com um período de lavagem de 3 dias entre doses. As formulações de liberação prolongadas foram determinadas como uma única dose de 20 mg e a formulação de liberação imediata foi determinada como dois comprimidos de 5 mg em uma única dose.

Tabela 36

Sequência	Período		
	1	2	3
ABC (n=2)	A	B	C
BCA (n=2)	B	C	A
CAB (n=2)	C	A	B
ACB (n=2)	D	E	C
BAC (n=2)	E	A	D
CBA (n=2)	A	E	B

A: Comprimido de Liberação Imediata, 10 mg;

B: Exemplo 10 cápsula osmótica de bicamada, 20 mg;

C: Exemplo 11 cápsula osmótica de bicamada, 20 mg;

[000304] Indivíduos foram jejuados durante a noite durante pelo me-

nos 8 horas antes da administração do fármaco de estudo. Na manhã do Dia 1 de cada período, todos os indivíduos receberam uma única dose oral de fármaco de estudo com 240 mL de água. Indivíduos foram permitidos um almoço padronizado 4 horas depois da administração da dose.

Formas de Dosagem Administradas:

Tofacitinibe 10 mg de Comprimido de Controle de Liberação Imediata (referência): preparado no Exemplo 13.

Tofacitinibe 20 mg de cápsula osmótica de bicamada: preparada no Exemplo 10.

Tofacitinibe 20 mg de cápsula osmótica de bicamada: preparada no Exemplo 11.

[000305] Durante todos os períodos de estudo, amostra de sangue para fornecer plasma para análise farmacocinética foi coletada em pontos de tempo periódicos. Amostras de PK foram analisadas usando métodos analíticos validados padrões. AUC_{inf} , AUC_{last} e $C_{máx}$ transformadas por log natural normalizadas por dose são analisadas para tofacitinibe usando um modelo de efeito misturado com sequência, período e tratamento como efeitos fixos e submetidos dentro de sequência como um efeito aleatório. Estimativas das diferenças médias ajustadas (Teste-referência) e correspondendo 90% de intervalos de confiança foram obtidos a partir do modelo. As diferenças médias ajustadas e 90% de intervalos de confiança para as diferenças foram exponenciadas para fornecer estimativas da relação de médias geométricas ajustadas (Teste/Referência) e 90% de intervalos de confiança para as relações. A formulação de comprimido de controle de liberação imediata foi o tratamento de Referência e as formulações de liberação prolongada foram os tratamentos de Teste.

[000306] A biodisponibilidade relativa de tofacitinibe foi estimada como a relação de médias geométricas ajustadas normalizadas por dose

para Teste e Referência para AUC_{inf} .

[000307] Os parâmetros PK AUC_{inf} , AUC_{last} , $C_{máx}$, $T_{máx}$, e $t_{1/2}$ foram resumidos descritivamente por tratamento e analisado (quando aplicável). Para AUC_{inf} e $C_{máx}$, parâmetros de indivíduos individuais foram plotados por tratamento para cada analisado separadamente (quando aplicável). Concentrações foram listadas e resumidas descritivamente por tempo de amostragem de PK, tratamento e analisado (quando aplicável). Indivíduo individual, média e perfis medianos dos dados de tempo de concentração foram plotados por tratamento e analisado (quando aplicável). Para estatísticas de resumo, e plotagens médias e medianas por tempo de amostragem, o tempo de amostragem de PK nominal foi usado, para plotagens de indivíduos individuais por tempo, o tempo de amostragem de PK atual foi usado.

[000308] Valores em estado estável preditos foram obtidos pelo método de superposição usando o pacote de software WinNonLin (Pharsight Corp). Superposição foi usada no perfil farmacocinético de cada indivíduo para gerar o perfil farmacocinético em estado estável de cada indivíduo. As definições e método de determinação de parâmetros PK são determinados na Tabela 37. Os resultados do estudo são mostrados na Tabela 38.

Tabela 37

Parâmetro	Definição	Método de Determinação
AUC_{last}	Área sob o perfil de tempo de concentração de plasma em tempo zero para o tempo da última concentração quantificável (C_{last})	Método trapezoidal de Log-linear
AUC_{inf}	Área sob o perfil de tempo de concentração de plasma em tempo zero extrapolado ao tempo infinito	$AUC_{last} + (C_{last}^*/k_{el})$, onde C_{last}^* é a concentração de plasma predita ao último ponto de tempo quantificável calculado a partir da análise de regressão de log-linear.
$AUC_{inf,dn}$	Área sob o perfil de tempo de concentração de plasma em tempo zero extrapolado ao tempo infinito dividido pela dose administrada	$AUC_{inf}/dose$
$C_{máx}$	Concentração de plasma máxima	Observado diretamente a partir de dados
$C_{máx,dn}$	Plasma máximo dividido pela concentração administrada por dose	$C_{máx}/dose$

$T_{\text{máx}}$	Tempo para $C_{\text{máx}}$	Observado diretamente a partir de dados como tempo da primeira ocorrência
$t_{1/2}$	Meia-vida de eliminação terminal	$\text{Loge}(2)/k_{\text{el}}$, onde k_{el} é a constante de taxa de fase terminal calculada por uma regressão linear da curva de tempo de concentração de log-linear. Apenas aqueles pontos de dados julgados descrever o declínio de log-linear terminal serão usados na regressão.
$C_{\text{mín,ss}}$	Concentração de plasma mínima durante o curso de um, intervalo de 24 horas uma vez que o estado estável foi obtido	Observado a partir de dados de perfil farmacocinético de estado estável, que são calculados a partir de dados de única dose usando o método de superposição
$C_{\text{mín,dn,ss}}$	Concentração de plasma mínima durante o curso de um, intervalo de 24 horas uma vez que estado estável foi obtido	$C_{\text{mín,ss}}/\text{dose}$

$C_{\text{máx,ss}}$	Concentração de plasma máxima durante o curso de um, intervalo de 24 horas uma vez que estado estável foi obtido	Observado a partir de dados de perfil farmacocinético em estado estável que são calculados a partir dados de única dose usando o método de superposição
$C_{\text{máx,ss}}/C_{\text{mín,ss}}$	Relação de concentrações de plasma máximas e mínimas durante o curso de um, intervalo de 24 horas uma vez que estado estável foi obtido	$C_{\text{máx,ss}}/C_{\text{mín,ss}}$
Tempo acima 17 ng/ml	Período de tempo durante o curso de um, intervalo de 24 horas de dosagem em estado estável que a concentração de plasma é 17 ng/ml	Observado a partir de dados de perfil farmacocinético de estado estável, que são calculados a partir de dados de única dose usando o método de superposição

Interrupção temporária do fármaco (Tempo abaixo de 17 ng/ml)	Período de tempo durante o curso de um, intervalo de 24 horas de dosagem em estado estável que a concentração de plasma está abaixo de 17 ng/ml	Observado a partir de dados de perfil farmacocinético em estado estável que são calculados a partir de dados de única dose usando o método de superposição
--	---	--

Tabela 38

Parâmetros PK de Única Dose	10 mg Comprido IR (Referência)	20 mg de Cápsula Osmótica do Exemplo 10 (Teste)	20 mg De Cápsula Osmótica do Exemplo 11 (Teste)
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	121,5 (30%)	41,8 (24%)	18,2 (16%)
$C_{\text{máx,dn}}$ (ng/ml/mg)	12,1 (30%)	2,1 (24%)	0,9 (16%)
AUC_{inf} (ng*hr/ml)	339,5 (17%)	543,6 (23%)	390,2 (38%)
$AUC_{\text{inf,dn}}$ (ng*hr/ml/mg)	34,0 (17%)	27,2 (23%)	18,8 (38%)
$t_{1/2}$ (hr)	3,35 (13%)	5,84 (23%)	6,07 (53%)
$T_{\text{máx}}$ (hr)	0,5 (0,25-2)	5 (4-10)	13 (4-24)
Relação de $C_{\text{máx}}$ Normalizada por Dose (%)	100%	17% (14-20%)	7,5% (6-9%)
RBA Normalizado por Dose (%)	100%	80% (65-99%)	55% (45-69%)

[000309] Os valores acima são informados como média geométrica (% de coeficiente de variação (CV)) para tudo exceto: mediana (faixa) para $T_{\text{máx}}$; média aritmética (% de CV) para $t_{1/2}$. As relações acima são apresentadas como relação de média geométrica (90% de Intervalos de Confiança).

PK em Estado Estável Predito	10 mg IR BID (Referência)	20 mg de Cápsula Osmótica do Exemplo 10 QD (Teste)	25 mg de Cápsula Osmótica do Exemplo 10 QD * (Teste)	20 mg de Cápsula Osmótica do Exemplo 11 QD (Teste)	33 mg de Cápsula Osmótica do Exemplo 11 QD * (Teste)
$C_{\text{máx,ss}}$ (ng/ml)	125,4 (30%)	46,0 (24%)	57,5 (24%)	23,7 (30%)	39,1 (30%)
$C_{\text{mín,ss}}$ (ng/ml)	3,7 (39%)	6,1 (37%)	7,7 (37%)	9,9 (76%)	16,3 (76%)
$C_{\text{mín,dn,ss}}$ (ng/ml/mg)	0,19 (39%)	0,31 (37%)	0,31 (37%)	0,50 (76%)	0,50 (76%)

Relação de $C_{\text{mín,ss}}$ (%)	100%	166% (128-215%)	207% (160-268%)	267% (123-581%)	441% (203-958%)
$C_{\text{máx,ss}}/C_{\text{mín,ss}}$	34	7,5	7,5	2,4	2,4
Tempo acima 17 ng/ml (hrs)	12,6 (2 x 6,3 hrs)	13,1	15,1	16,9	18,6
Interrupção temporária do fármaco (Tempo de-baixo de 17 ng/ml) (hrs)_	11,4	10,9	8,9	7,1	5,4

[000310] Os parâmetros acima são apresentados como média geométrica (% de CV). As relações acima são apresentadas como relação de média geométrica (90% de Intervalos de Confiança).

[000311] *- ajuste de dose necessário para alcançar 100% de RBA com essas durações de liberação modificada

[000312] Os resultados deste estudo mostram que formas de dosagem de liberação prolongada que requer 6 horas ou mais tempo liberar e dissolver 80% de tofacitinibe não conhecem os atributos farmacocinéticos desejados para formas de dosagem de liberação prolongada de tofacitinibe. Especificamente, uma forma de dosagem de liberação prolongada que requer 6 horas ou mais tempo para liberar e dissolver 80% de tofacitinibe, e tem a quantidade requerida de tofacitinibe para fornecer um valor de AUC equivalente à forma de dosagem de liberação imediata, fornece um tempo acima de 17 ng/ml (valor de IC50 de receptor de JAK 1/3) que é maior do que o tempo acima de 17 ng/ml para a forma de dosagem de liberação imediata. Além disso, uma for-

ma de dosagem de liberação prolongada que requer 14 horas para liberar e dissolver 80% de tofacitinibe tem uma $C_{\min,ss}$ normalizado por dose mais alto, um AUC normalizado por dose mais baixo, e uma biodisponibilidade relativa baixa à forma de dosagem de liberação imediata, que requer um aumento no carregamento de fármaco tofacitinibe para ter AUC equivalente à forma de dosagem de liberação imediata. Estes resultados suportam a exigência de uma forma de dosagem de liberação prolongada de tofacitinibe reuendo menos do que 6 horas para liberar e dissolver 80% de tofacitinibe.

Exemplo 16. Estudo B

[000313] A biodisponibilidade relativa de 3 formulações de liberação prolongada orais diferentes de 22 mg de tofacitinibe relativo a uma única dose de comprimidos de liberação imediata de 10 mg de de tofacitinibe (IR) foram realizadas e os seguintes pontos finais para tofacitinibe foram determinados: $C_{\max}$, $T_{\max}$, $AUC_{\inf}$, AUC_{last} . Um ponto final adicional foi determinado para a biodisponibilidade relativa (% RBA) de tofacitinibe para cada formulação de liberação prolongada em relação à formulação de IR.

[000314] O estudo foi um estudo de cruzamento parcial randomizado, de rótulo aberto, de única dose, de 4 períodos, de 6 tratamentos, de 6 sequências em 30 indivíduos homens saudáveis (Veja 39). No primeiro período, indivíduos receberam uma de duas formulações de liberação prolongada diferentes de tofacitinibe no estado alimentado. No segundo e terceiros períodos, indivíduos receberam 2 de três formulações de liberação prolongada. No quarto período, indivíduos receberam a formulação de comprimido de liberação imediata. Um período de lavagem de 3 dias foi usado entre doses. As três formulações de liberação prolongada são determinadas como uma única dose de 22 mg e a formulação de liberação imediata é determinada como dois comprimidos de 5 mg em uma única dose.

Tabela 39

Sequência	Período			
	1 (alimentado)	2 (jejuado)	3 (jejuado)	4 (jejuado)
1 (n=5)	A	C	D	F
2 (n=5)	A	C	E	F
3 (n=5)	B	D	E	F
4 (n=5)	B	D	C	F
5 (n=5)	A	E	C	F
6 (n=5)	B	E	D	F

A: 4-hr Comprimido De Sistema de Núcleo Extrusável, 22 mg, estado alimentado;

B: Comprimido Matriz do Exemplo 4, 22 mg, estado alimentado;

[000315] C: 4-hr Comprimido De Sistema de Núcleo Extrusável, 22 mg, estado jejuado;

D: Comprimido Matriz do Exemplo 4, 22 mg, estado jejuado;

E: Comprimido Matriz do Exemplo 12, 22 mg, estado jejuado;

F: Comprimido de Liberação Imediata, 2x5 mg, estado jejuado;

[000316] No Período de 1, depois de um jejum durante a noite de pelo menos 8 horas, indivíduos foram administrados ao café da manhã de FDA com alto teor de gordura padrão 30 minutos antes da administração do fármaco de estudo. Café da manhã foi consumido dentro de 30 minutos ou menos. Indivíduos receberam administrações de Tratamento A ou Tratamento B 30 minutos (+/-5 minutos) depois da iniciação do café da manhã. Nenhum alimento adicional foi permitido durante pelo menos 4 horas pós-dose. Água foi retida durante uma hora pré-dose e uma hora depois da administração do fármaco de estudo. Dosagem nos Períodos 1, 2, e 3 foi seguido por um lavagem mínima de 72 horas. O próximo período do estudo (Períodos 2, 3, e 4) começou imediatamente após a conclusão das 72 horas de procedimentos de amostras de PK no Dia 4 do período anterior (Períodos 1, 2, e 3 res-

pectivamente). Nos Períodos 2, 3, e 4, fármaco de estudo foi administrado depois de um jejum durante a noite de pelo menos 8 horas. Alimento foi permitido apenas depois de 4 horas pós-dose. Água foi retida durante uma hora pré-dose e uma hora depois da administração do fármaco de estudo.

Formas de Dosagem Administrada:

Tofacitinibe 5 mg Comprimido de Liberação Imediata (referência): preparado no Exemplo 14 acima.

Tofacitinibe 22 mg Comprimido De Sistema de Núcleo Extrusável: preparado no Exemplo 1 acima.

Tofacitinibe 22 mg Comprimidos de Matriz: preparado no Exemplo 4 e 12 acima.

[000317] Durante todos os períodos de estudo, amostra de sangue para fornecer plasma para análise farmacocinética foi coletada em pontos de tempo periódicos. Os resultados do estudo são fornecidos na Tabela 40. Amostras de PK foram analisadas usando métodos analíticos validados padrões. AUC_{inf} , AUC_{last} e $C_{máx}$ transformadas de log natural normalizadas por dose foram analisadas para tofacitinibe usando um modelo de efeito misturado com sequência, período e tratamento como efeitos fixos e indivíduo dentro da sequência como um efeito aleatório. Estimativas das diferenças médias ajustadas (Teste-referência) e correspondendo 90% de intervalos de confiança foram obtidas a partir do modelo. As diferenças médias ajustadas e 90% de intervalos de confiança para as diferenças foram exponenciados para fornecer estimativas da relação de médias geométricas ajustadas (Teste/Referência) e 90% de intervalos de confiança para as relações. A formulação do comprimido de controle de liberação imediata foi o tratamento de Referência e as formulações de liberação prolongada foram os tratamentos de Teste.

[000318] A biodisponibilidade relativa de tofacitinibe foi estimada co-

mo a relação de médias geométricas ajustadas normalizadas por dose para Teste e Referência para AUC_{inf} .

[000319] Os parâmetros PK AUC_{inf} , AUC_{last} , $C_{máx}$, $T_{máx}$, e $t_{1/2}$ são resumidos descritivamente por tratamento e analisados (quando aplicável). Para AUC_{inf} e $C_{máx}$, parâmetros de indivíduos individuais foram plotados por tratamento para cada analisado separadamente (quando aplicável). Concentrações são listadas e resumidas descritivamente por tempo de amostragem de PK, tratamento e analisado (quando aplicável). Indivíduo individual, perfis médios e medianos dos dados de tempo de concentração foram plotados por tratamento e analisado (quando aplicável). Para estatísticas de resumo, e plotagens médias e medianas por tempo de amostragem, o tempo de amostragem de PK nominal foi usado, para plotagens de indivíduos individuais por tempo, o tempo de amostragem de PK atual foi usado.

[000320] Valores em estado estável preditos foram obtidos pelo método de superposição usando o pacote de software WinNonLin (Pharsight Corp). Superposição foi usada no perfil farmacocinético de cada indivíduo para gerar o perfil farmacocinético em estado estável de cada indivíduo.

Tabela 40

Única dose, Avaliação de Biodisponibilidade,	10 mg Comprimido IR (Referência)	22 mg de ECS (Teste)	22 mg de Matriz (Exemplo 4) (Teste)	22 mg de Matriz (Exemplo 12) (Teste)
$C_{máx}$ (ng/ml)	108 (28%)	101 (28%)	89 (29%)	59 (29%)
$C_{máx,dn}$ (ng/ml/mg)	10,8 (28%)	4,6 (28%)	4,0 (29%)	2,7 (29%)
AUC_{inf} (ng*hr/ml)	367 (24%)	757 (23%)	781 (27%)	702 (23%)
$AUC_{inf,dn}$ (ng*hr/ml/mg)	36,7 (24%)	34,4 (23%)	35,5 (27%)	31,9(23%)
$T_{máx}$ (hr)	0,5 (0,5-4,0)	4,0 (2,0-6,0)	2,5 (1,0-6,0)	3,0 (2,0-4,0)
$t_{1/2}$ (hr)	3,7 (13%)	5,6 (60%)	5,3 (51%)	6,0 (46%)
Relação de $C_{máx}$ (%)	100%	92% (82%-104%)	84% (75%-94%)	56% (50%-62%)
Dose Normalizada RBA (%)	100%	91% (87%-96%)	97% (92%-101%)	89% (85%-94%)

[000321] Os valores anteriores são informados como média geométrica (% de CV) para tudo exceto: mediana (faixa) para $T_{\text{máx}}$; média aritmética (% de CV) para $t_{1/2}$. As relações acima são apresentadas como relação de média geométrica (90% de Intervalos de Confiança).

Única Dose, Efeito Alimentado,	22 mg de ECS		22 mg de Matriz (Exemplo 4)	
Avaliação	Jejuado (Referência)	Alimentado (Teste)	Jejuado (Referência)	Alimentado (Teste)
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	101 (28%)	113 (20%)	89 (29%)	136 (25%)
AUC_{inf} (ng*hr/ml)	757 (23%)	732 (21%)	781 (27%)	823 (24%)
$T_{\text{máx}}$ (hr)	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (3,0-6,0)	2,5 (1,0-6,0)	3,0 (2,0-6,0)
$t_{1/2}$ (hr)	5,6 (60%)	4,9 (31%)	5,3 (51%)	4,8 (56%)
Relação de $C_{\text{máx}}$ (%)	100%	113% (100-128%)	100%	153% (135-174%)
RBA (%)	100%	100% (95-106%)	100%	105% (99-110%)

[000322] Os valores anteriores são informados como média geométrica (% de CV) para todos exceto: mediano (faixa) para $T_{\text{máx}}$; média aritmética (% de CV) para $t_{1/2}$. As relações acima são apresentadas como relação de média geométrica (90% de Intervalos de Confiança).

PK em Estado Estável Predito	10 mg de IR BID	22 mg De ECS QD	22 mg de Matriz QD (Exemplo 4)	22 mg de Matriz QD (Exemplo 12)
	Jejuado (Referência)	Jejuado (Teste)	Jejuado (Teste)	Jejuado (Teste)
$C_{\text{máx,ss}}$ (ng/ml)	112,7 (30%)	104,5 (30%)	92,6 (32%)	66,2 (27%)
$C_{\text{min,ss}}$ (ng/ml)	5,0 (66%)	3,80 (92%)	3,31 (89%)	7,36 (60%)
$C_{\text{min,dn,ss}}$ (ng/ml/mg)	0,25 (66%)	0,17 (92%)	0,15 (89%)	0,33 (60%)
Relação de $C_{\text{min,ss}}$ (%)	100%	74% (59-92%)	64% (51-81%)	159% (134-190%)
$C_{\text{máx,ss}}/C_{\text{min,ss}}$	23	28	28	9
Tempo acima de 17 ng/ml (hrs)	13,4 (2 x 6,7 hrs)	13,2	14,1	17,6
Interrupção temporária do fármaco (tempo abaixo de 17 ng/ml) (hrs)	10,6	10,8	9,9	6,4

[000323] Os parâmetros acima são apresentados como média geométrica (% de CV). As relações acima são apresentadas como relação de média geométrica (90% de Intervalos de Confiança).

[000324] Formas de dosagem de liberação prolongada contendo 22 mg de tofacitinibe libera e dissolve 80% de tofacitinibe em 4 e 5 horas fornece desempenho farmacocinético proporcional de dose e conhece as reivindicações farmacocinéticas desejadas quando dosadas no estado jejuado. Formas de dosagem de liberação prolongada contendo 22 mg de tofacitinibe que liberam e dissolvem 80% de tofacitinibe por pressão osmótica em 4 horas fornecem desempenho farmacocinético similar quando administradas em ambos os estados alimentados e jejuados. Formas de dosagem de liberação prolongada contendo 22 mg de tofacitinibe que liberam e dissolvem 80% de tofacitinibe por difusão de matriz e erosão em 5 horas não fornecem desempenho de $C_{\text{máx}}$ similar quando administradas em ambos os estados alimentados e jejuados.

Exemplo 17. Estudo C

[000325] A biodisponibilidade relativa de uma única dose de uma formulação de liberação prolongada oral de 11 mg de tofacitinibe relativo a uma única dose de comprimidos de liberação prolongada de 22 mg de tofacitinibe foi realizada e os seguintes pontos finais para tofacitinibe são determinados: $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , AUC_{last} . Um ponto final adicional foi determinado para a biodisponibilidade relativa normalizada por dose (% de RBA) de tofacitinibe para as formulações de liberação prolongada de 11 mg relativo à formulação de liberação prolongada de 22 mg.

[000326] O estudo foi um estudo de cruzamento randomizado, de rótulo aberto, de única dose, de 2 períodos, de 2 tratamentos, de 2 sequências em 20 indivíduos homens saudáveis (Veja Tabela 41). Indivíduos receberam duas formulações de liberação prolongada diferen-

tes de tofacitinibe com um período de lavagem de 3 dias entre doses. As formulações de liberação prolongada foram determinadas como uma única dose de 11 ou 22 mg.

Tabela 41

Sequência	Período	
	1	2
AB (n=10)	A	B
BA (n=10)	B	A

A: Comprimido De Sistema de Núcleo Extrusável, 11 mg; preparado no Exemplo 1 acima.

B: Comprimido De Sistema de Núcleo Extrusável, 22 mg; preparado no Exemplo 1 acima.

[000327] Indivíduos foram jejuados durante a noite durante pelo menos 8 horas antes da administração do fármaco de estudo. Na manhã do Dia 1 de cada período, todos os indivíduos receberam uma única dose oral do fármaco do estudo com 240 mL de água. Aos indivíduos foi permitido um almoço padronizado 4 horas depois da administração de dose.

Formas de Dosagem Administradas:

Tofacitinibe 22 mg Formas de dosagem de Liberação Prolongada: preparadas no Exemplo 1 acima.

Tofacitinibe 11 mg Formas de dosagem de Liberação Prolongada: preparadas no Exemplo 1 acima.

[000328] Durante todos os períodos de estudo, amostras de sangue para fornecer plasma para análise farmacocinética foram coletadas em pontos de tempo periódicos. Os resultados de estudo são fornecidos na Tabela 42. Amostras de PK foram analisadas usando métodos analíticos validados padrões. AUC_{inf} , AUC_{last} e $C_{máx}$ transformadas por log natural normalizados por dose foram analisados para tofacitinibe usando um modelo de efeito misturado com sequência, período e tra-

tamento como efeitos fixos e submetidos dentro da sequência como um efeito aleatório. Estimativas das diferenças médias ajustadas (Teste-referência) e 90% de intervalos de confiança correspondentes foram obtidas a partir do modelo. As diferenças médias ajustadas e 90% de intervalos de confiança para as diferenças foram exponenciadas para fornecer estimativas da relação de médias geométricas ajustadas (Teste/Referência) e 90% de intervalos de confiança para as relações. A formulação de liberação prolongada de 22 mg foi o tratamento de Referência e a formulação de liberação prolongada de 11 mg foi os tratamentos de Teste.

[000329] A biodisponibilidade relativa de tofacitinibe foi estimada como a relação de médias geométricas ajustadas normalizadas por dose para Teste e Referência para AUC_{inf} .

[000330] Os parâmetros PK AUC_{inf} , AUC_{last} , $C_{máx}$, $T_{máx}$, e $t_{1/2}$ foram resumidos descritivamente por tratamento e analisado (quando aplicável). Para AUC_{inf} e $C_{máx}$, parâmetros de indivíduos individuais são plotados por tratamento para cada analisado separadamente (quando aplicável). Concentrações foram listadas e resumidas descritivamente por tempo de amostragem de PK, tratamento e analisado (quando aplicável). Indivíduo individual, perfis médios e medianos dos dados de tempo de concentração foram plotados por tratamento e analisado (quando aplicável). Para estatísticas de resumo, e plotagens médias e medianas por tempo de amostragem, o tempo de amostragem de PK nominal foi usado, para plotagens de indivíduos individuais por tempo, o tempo de amostragem de PK atual foi usado.

[000331] Valores em estado estável preditos foram obtidos pelo método de superposição usando o pacote de software WinNonLin (Pharsight Corp). Superposição foi usada no perfil farmacocinético de cada indivíduo para gerar o perfil farmacocinético em estado estável de cada indivíduo.

Tabela 42

Parâmetros PK de Única Dose	11 mg (Teste)	22 mg (Referência)
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	42,2 (32%)	84,4 (22%)
$C_{\text{máx,dn}}$ (ng/ml/mg)	3,84 (32%)	3,84 (22%)
AUC_{inf} (ng*hr/ml)	315,6 (21%)	645,8 (23%)
$AUC_{\text{inf,dn}}$ (ng*hr/ml/mg)	28,7 (21%)	29,4 (23%)
$T_{\text{máx}}$ (hr)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)
$t_{1/2}$ (hr)	6,25 (36%)	7,3 (46%)
Relação de $C_{\text{máx,dn}}$ (%)	100% (91-110%)	100%
Relação de $AUC_{\text{inf,dn}}$ (%)	98% (95-101%)	100%

[000332] Os valores acima são informados como média geométrica (% de CV) para tudo exceto: mediana (faixa) para $T_{\text{máx}}$; média aritmética (% de CV) para $t_{1/2}$. As relações acima são apresentadas como relação de média geométrica (90% de Intervalos de Confiança).

PK em Estado Estável Predito	11 mg QD (Teste)	22 mg QD (Referência)
$C_{\text{máx,ss}}$ (ng/ml)	43,6 (35%)	87,6 (25%)
$C_{\text{mín,ss}}$ (ng/ml)	1,7 (53%)	3,5 (75%)
$C_{\text{mín,dn,ss}}$ (ng/ml/mg)	0,15 (53%)	0,16 (75%)
Relação de $C_{\text{mín,dn,ss}}$ (%)	95% (72-125%)	100%
$C_{\text{máx,ss}}/C_{\text{mín,ss}}$	26	25
Tempo acima de 17 ng/ml (hrs)	6,6	11,1
Interrupção temporária do fármaco (Tempo abaixo de 17 ng/ml) (hrs)	17,4	12,9

[000333] Os parâmetros acima são apresentados como média geométrica (% de CV). As relações acima são apresentadas como relação de média geométrica (90% de Intervalos de Confiança).

[000334] Formas de dosagem de liberação prolongada contendo 11 mg e 22 mg de tofacitinibe que liberam e dissolvem tofacitinibe de acordo com as reivindicações (com base no teste de dissolução 1) fornecem desempenho farmacocinético proporcional de dose e conhece as reivindicações farmacocinéticas desejadas.

Exemplo 18 Estudo D

[000335] A biodisponibilidade relativa de comprimidos de liberação prolongada de 11 mg de tofacitinibe relativo a uma única dose de dois, comprimidos de liberação imediata de 5 mg de tofacitinibe (IR) foi realizada e os seguintes pontos finais para tofacitinibe foram determinados: $C_{máx}$, $T_{máx}$, AUC_{inf} , AUC_{last} . Um ponto final adicional foi determinado para a biodisponibilidade relativa (% de RBA) de tofacitinibe para cada uma das formulações de liberação prolongada relativo à formulação de IR.

[000336] O estudo foi um estudo de cruzamento randomizado, de rótulo aberto, de única dose, de 2 períodos, de 2 tratamentos, de 2 sequências em 26 indivíduos saudáveis (Veja Tabela 43). Indivíduos receberam as formulações de liberação prolongada de 11 mg de citrato de tofacitinibe ou duas, formulação de liberação imediata de 5 mg de citrato de tofacitinibe com um período de lavagem de 3 dias entre as doses.

Tabela 43

Sequência	Período	
	1	2
AB (n=13)	A	B
BA (n=13)	B	A

A: Comprimido De Sistema de Núcleo Extrusável, 11 mg; preparado como segue:

Tabela 44

#	Material	Função	Composição (%)	Batelada de 300 kg
1	Citrato de Tofacitinibe	Ativo	8,885	26,656
2	Sorbitol	Osmagen	76,115	228,344
3	Hidroxietilcelulose	Agente Viscosificante	8,000	24,000
4	Copovidona	Aglutinante	6,000	18,000
5	Estearato de Magnésio	Lubrificante	1,000	3,000
	Peso de Comprimido de Núcleo	- - -	100%	300,000 kg

[000337] Metade da quantidade de batelada de sorbitol, 114,172 quilogramas, foi somada a uma caixa de 800L. A quantidade de batelada de Copovidona, 18,000 quilogramas, foi em seguida adicionada à caixa de 800L. A quantidade de batelada de Tofacitinibe, 26,656 quilogramas, foi em seguida adicionada à caixa de 800L. A quantidade de batelada de Hidroxietilcelulose, 24,000 quilogramas, foi em seguida adicionada à caixa de 800L. A metade restante da quantidade de batelada de sorbitol, 114,172 gramas foi adicionada à caixa de 800L. Todos os materiais foram adicionados por meio de um sistema de transferência a vácuo e passados através de um moinho giratório Comil equipado com uma peneira de 0,032" e um impulsor de extremidade redonda operando em aproximadamente 1400 RPM. Todos os componentes são misturados na caixa durante 20 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000338] A mistura foi passada através de um moinho giratório Comil equipado com uma peneira de 0,032" e um impulsor de extremidade redonda operando em aproximadamente 1400 RPM. A mistura foi coletada por uma segunda caixa de 800L. Os teores da caixa foram misturados durante 20 minutos a 12 +/- 1 RPM.

[000339] Estearato de magnésio, 3,000 quilogramas, foi passado através de uma peneira de malha de 850 microns e foi adicionado à caixa e os teores são misturados durante 5 minutos a 12 +/- 1 RPM. Comprimidos foram prensados usando ferramenta oval modificada de 0,2080" x 0,4160" em uma prensa de comprimido giratória Manesty Mark IV, em um peso alvo médio de 200 mg +/- 5%, espessuras alvo médias de 4,17 mm +/- 0,05 mm, e uma dureza alvo de 11 kp. Comprimidos foram passados através de um desempoeirador e um detector de metal.

Tabela 45

Composição de comprimido de 200 mgW revestido	% em revestimento	mg/comprimido	Revestimento p/p (%)	Quantidade de batelada (quilogramas)
1. Núcleo de Comprimido de Citrato de Tofacitinibe	---	200	---	-----
2. Acetato de celulose (Tipo 398-10)	1,8%	8,4	4,2	13,5
3. Hidroxipropil Celulose (Klucel EF)	1,2%	5,6	2,8	9,0
4. Metanol	19,6%	(91,5)	---	147,0
5. Acetona	77,4%	(361,2)	---	580,5
Peso total	100%	214,0	7,0	750,0

[000340] A solução de revestimento de 750 quilogramas foi preparada de acordo com as seguintes etapas. Primeiro, o total de 147,0 quilogramas de metanol e 580,5 gramas de acetona foram adicionados a um recipiente de 250 galões. 13,5 quilogramas de acetato de celulose foram adicionados à mistura. 9,0 quilogramas de hidroxipropil celulose foi adicionado à mistura. Os teores do recipiente foram misturados durante uma hora. Este procedimento criou uma solução de sólidos a 3% (p/p).

[000341] 250 quilogramas dos comprimidos ovais de 200 mg em peso foram revestidos em um Vetor HC-130 operando a 8 rpm e um fluxo de ar de 1500 CFM tendo uma temperatura de exaustão de 28 graus C. A solução de sólidos a 3% (p/p) foi aplicada até que o ganho de peso úmido alcançou um nível de 7%. Os comprimidos foram em seguida removidos do autoclave de revestimento e secados a 45°C durante 24 horas.

[000342] Um único orifício (600 micron) foi perfurado na extremidade da faixa do comprimido oval. O orifício ou pode ser perfurado por meios mecânicos ou por separação a laser. Um revestimento de 7% forneceu a seguinte liberação em meios de pH 6,8, pás a 50 rpm com base no teste de Dissolução 1 (Tabela 8):

Tabela 46

Tempo (hrs)	11 mg de comprimido % Fármaco Dissolvido
1	8
2,5	49
6	89

B: Tofacitinibe 2 x 5 mg de Comprimido de Liberação Imediata (referência) preparado como segue:

Tabela 46: Composição do Comprimido de Liberação Imediata de 5 mg

Nome de componente	Grau	Composição de unidade (mg)
1. Citrato de Tofacitinibe	Pharm	8,078
2. Celulose Microcristalina	Ph.Eur/NF/JP	122,615
3. Monidrato de Lactose	Ph.Eur/NF/JP	61,307
4. Croscarmellose sódica	Ph.Eur/NF/JP	6,000
5. Estearato de Magnésio	Ph.Eur/NF/JP	0,500
6. Estearato de Magnésio	Ph.Eur/NF/JP	1,500

PESO DE NÚCLEO DE COMPRIMIDO:		200,000
7. Opadry II White (com base em HPMC)	Pharm	6.000
8. Água purificada	Ph,Eur/USP/JP	(34.000)
Total:		206,000mg

[000343] O comprimido é fabricado de acordo com o seguinte processo. Componentes 1 e 4 são combinados e processados usando um procedimento de mistura-moinho-mistura. Componente 5 é em seguida adicionado aos teores de mistura e combinados usando um procedimento de mistura. Esta mistura lubrificada é aquela granulada seca. Componente 6 é em seguida adicionado à granulação seca e combinado usando um procedimento de mistura. A granulação lubrificada é comprimida em comprimidos de 200 mg em peso usando uma prensa de comprimido giratória. Os comprimidos são em seguida revestidos usando um revestidor de película que pulveriza uma solução contendo Componentes 7 e 8 até que 6 mg de revestir foi aplicado aos comprimidos.

[000344] Indivíduos foram jejuados durante a noite durante pelo menos 8 horas antes da administração do fármaco de estudo. Na manhã do Dia 1 de cada período, todos os indivíduos receberam uma única dose oral do fármaco de estudo com 240 mL de água. Indivíduos foram permitidos a um almoço padronizado 4 horas depois da administração da dose.

Formas de Dosagem Administrada:

[000345] Tofacitinibe 5 mg Comprimido de Liberação Imediata (referência): preparado como descrito acima.

[000346] Tofacitinibe 11 mg Formas de dosagem de liberação prolongada: preparadas como descrito acima.

[000347] Durante todos os períodos de estudo, amostras de sangue para fornecer plasma para análise farmacocinética foram coletadas em pontos de tempo periódicos. Os resultados de estudo são fornecidos na Tabela 47. Amostras de PK foram analisadas usando métodos analíticos validados padrões. AUC_{inf} , AUC_{last} e $C_{máx}$ transformadas por de log natural normalizadas por dose foram analisados para tofacitinibe usando um modelo de efeito misturado com sequência, período e tratamento como efeitos fixos e submetidos dentro da sequência como um efeito aleatório. Estimativas das diferenças médias ajustadas (Teste-referência) e 90% de intervalos de confiança correspondentes foram obtidas a partir do modelo. As diferenças médias ajustadas e 90% de intervalos de confiança para as diferenças foram exponenciadas para fornecer estimativas da relação de médias geométricas ajustadas (Teste/Referência) e 90% de intervalos de confiança para as relações. A formulação de liberação imediata de 2 x 5 mg foi o tratamento de Referência e a formulação de liberação prolongada de 11 mg foi o tratamento de Teste.

[000348] A biodisponibilidade relativa de tofacitinibe foi calculada como a relação de médias geométricas para Teste e Referência para AUC_{inf} .

[000349] Os parâmetros PK AUC_{inf} , AUC_{last} , $C_{máx}$, $T_{máx}$, e $t_{1/2}$ foram resumidos descritivamente por tratamento e analisado (quando aplicável). Para AUC_{inf} e $C_{máx}$, parâmetros de indivíduos individuais são plotados por tratamento para cada analisado separadamente (quando aplicável). Concentrações foram listadas e resumidas descritivamente por tempo de amostragem de PK, tratamento e analisado (quando aplicável). Indivíduo individual, perfis médios e medianos dos dados de tempo de concentração foram plotados por tratamento e analisado (quando aplicável). Para estatísticas de resumo, e plotagens médias e medianas por tempo de amostragem, o tempo de amostragem de PK

nominal foi usado, para plotagens de indivíduos individuais por tempo, o tempo de amostragem de PK atual foi usado.

[000350] Valores em estado estável preditos foram obtidos pelo método de superposição usando o pacote de software WinNonLin (Pharsight Corp). Superposição foi usada no perfil farmacocinético de cada indivíduo para gerar o perfil farmacocinético em estado estável de cada indivíduo.

Tabela 47

Parâmetros PK de Única Dose	11 mg de liberação modificada (Teste)	2 x 5 mg de liberação imediata (Referência)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	40,8 (29%)	88,2 (29%)
$C_{m\acute{a}x, dn}$ (ng/ml/mg)	3,70 (29%)	8,82 (29%)
AUC_{inf} (ng*hr/ml)	297,5 (23%)	286,3 (20%)
$AUC_{inf, dn}$ (ng*hr/ml/mg)	27,0 (23%)	28,6 (20%)
$T_{m\acute{a}x}$ (hr)	3,54 (3,00-6,00)	0,50 (0,50-2,00)
$t_{1/2}$ (hr)	5,705 (41%)	3,413 (18%)
$C_{m\acute{a}x}(adj)$ Relação (%)	92% (85-100%)	100%
Relação de AUC_{inf} (%)	104% (100%-107%)	100%

[000351] Os valores acima são informados como média geométrica (% de CV) para tudo exceto: mediana (faixa) para $T_{m\acute{a}x}$; média aritmética (% de CV) para $t_{1/2}$. As relações acima são apresentadas como relação de média geométrica (90% de Intervalos de Confiança).

PK em Estado Estável Predito	11 mg de liberação modificada QD (Teste)	2 x 5 mg de liberação imediata BID (Referência)
$C_{\text{máx,ss}}$ (ng/ml)	41,6 (31%)	45,0 (28%)
$C_{\text{mín,ss}}$ (ng/ml)	1,3 (60%)	1,5 (53%)
$C_{\text{mín,dn,ss}}$ (ng/ml/mg)	0,12 (60%)	0,15 (53%)
Relação de $C_{\text{mín,dn,ss}}$ (%)	88% (73%-106%)	100%
$C_{\text{máx,ss}}/C_{\text{mín,ss}}$	32	30
Tempo acima de 17 ng/ml (hrs)	6,3	5,6
Interrupção temporária do fármaco (Tempo abaixo de 17 ng/ml) (hrs)	17,7	18,4

[000352] Os parâmetros acima são apresentados como média geométrica (% de CV). As relações acima são apresentadas como relação de média geométrica (90% de Intervalos de Confiança).

[000353] Formas de dosagem de liberação prolongada contendo 11 mg de tofacitinibe que liberam e dissolvem 80% de tofacitinibe em 4 a 5 horas fornecem desempenho farmacocinético similar às formas de dosagem de liberação imediata contendo 10 mg de tofacitinibe e conhecem as reivindicações farmacocinética desejadas quando dosadas no estado jejuado.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem farmacêutica uma vez por dia, caracterizada pelo fato de que compreende

um núcleo compreendendo 11 mg ou 22 mg de tofacitinibe, ou uma quantidade equivalente de tofacitinibe na forma de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um osmogen, um revestimento de membrana semipermeável em que o referido revestimento compreende substancialmente um polímero insolúvel em água,

em que a referida forma de dosagem é uma forma de dosagem de liberação prolongada, e quando administrada a um indivíduo tem uma área média sob a concentração de plasma versus curva de tempo seguindo administração de cerca de 17 ng-hr/mL por mg de tofacitinibe dosado em cerca de 42 ng-hr/mL por mg de tofacitinibe dosado e uma relação de média geométrica de $C_{m\acute{a}x}$ para $C_{m\acute{i}n}$ de plasma de cerca de 10 a cerca de 100,

em que o polímero insolúvel em água é um derivado de celulose que sustenta a liberação de tofacitinibe e em que a referida forma de dosagem libera tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, principalmente por pressão osmótica.

2. Forma de dosagem farmacêutica uma vez por dia, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que, quando administrada oralmente a um indivíduo, tem uma concentração média de plasma mínimo em estado estável ($C_{m\acute{i}n}$) menor do que cerca de 0,3 ng/mL por mg de tofacitinibe dosado.

3. Forma de dosagem farmacêutica uma vez por dia, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que, quando administrada oralmente a um indivíduo, tem uma relação média alimentado/jejado da área sob a concentração de plasma versus curva de tempo de cerca de 0,7 a cerca de 1,4 e uma relação média

alimentado/jejado da concentração de plasma máxima (C_{máx}) de cerca de 0,7 a cerca de 1,4.

4. Forma de dosagem farmacêutica uma vez por dia, caracterizada pelo fato de que compreende

um núcleo compreendendo 11 mg ou 22 mg de tofacitinibe, ou uma quantidade equivalente de tofacitinibe na forma de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um osmogen,

e um revestimento de membrana semipermeável em que o referido revestimento compreende substancialmente em um polímero insolúvel em água,

em que a referida forma de dosagem é uma forma de dosagem de liberação prolongada, e quando adicionada a um meio de teste compreendendo 900 mL de tampão de fosfato de potássio pH 6,8 0,05M a 37°C em um aparato de pá giratória USP padrão e as pás são giradas a 50 rpm, não dissolve mais do que 30% do fármaco em uma hora, e não menos do que 35% e não mais do que 75% do fármaco em 2,5 horas e não menos do que 75% do tofacitinibe em 5 horas,

em que o referido polímero insolúvel em água é um derivado de celulose que sustenta a liberação de tofacitinibe e em que a referida forma de dosagem libera tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, principalmente por pressão osmótica.

5. Forma de dosagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que

(i) a concentração de plasma de média geométrica C_{máx} para C_{mín} de cerca de 20 a cerca de 40, preferencialmente de cerca de 20 a cerca de 30; e/ou

(ii) o indivíduo tem um tempo único, contínuo acima de cerca de 17 ng/ml de cerca de 6 a cerca de 15 horas, preferencialmente de cerca de 6 a cerca de 9 horas, mais

preferencialmente de cerca de 11 a cerca de 15 horas, e um tempo único, contínuo abaixo de cerca de 17 ng/ml de cerca de 9 a cerca de 18 horas sobre um intervalo de dosagem de 24 horas, preferencialmente de cerca de 15 a cerca de 18 horas, mais preferencialmente de cerca de 9 a cerca de 13 horas.

6. Forma de dosagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o indivíduo tem uma concentração de plasma máxima média ($C_{m\acute{a}x}$) de cerca de 3 ng/mL por mg a cerca de 6 ng/mL por mg de tofacitinibe dosado.

7. Forma de dosagem de liberação prolongada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sistema de liberação da referida forma de dosagem é selecionado a partir do grupo consistindo em um sistema de núcleo extrusável, um sistema de núcleo dilatável, e uma tecnologia de membrana assimétrica.

8. Forma de dosagem de liberação prolongada de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o revestimento também compreende um polímero solúvel em água tendo um peso molecular médio entre 2000 e 100.000 daltons; e/ou o núcleo compreende um açúcar.

9. Forma de dosagem de liberação prolongada de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o referido derivado de celulose é acetato de celulose; e/ou em que o referido polímero solúvel em água é selecionado a partir do grupo consistindo em derivados de celulose solúveis em água, acácia, dextrina, goma guar, maltodextrina, alginato de sódio, amido, poliacrilatos, e álcoois polivinílicos; e/ou o açúcar é sorbitol.

10. Forma de dosagem de liberação prolongada de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que os referidos derivados de celulose solúveis em água compreendem hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou hidroxietilcelulose.

11. Uso de tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma forma de dosagem farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 para o tratamento de distúrbios imunológicos e/ou aterosclerose em um indivíduo.