



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004115332/15, 16.10.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.10.2002

(30) Конвенционный приоритет:
17.10.2001 GB 0124953.1

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2005

(45) Опубликовано: 20.11.2008 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: GB 1203328 A, 26.08.1970. WO 97/38689 A1, 23.1.1997. RU 2150942 C1, 20.06.2000. WO 94/26266 A1, 24.11.1994. Wolfe EJ et al., Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil and intravenous ganciclovir alone and in combination in renal transplant recipients. Pharmacotherapy. 1997; 17(3):591-8 (реферат Entrez-PubMed). PMID: 9165564 Bullingham RE et al., (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
17.05.2004

(86) Заявка РСТ:
EP 02/11589 (16.10.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/032978 (24.04.2003)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ДЕДЕРИКС Юрген (DE),
РИГАССИ Томас (CH)

(73) Патентообладатель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ МИКОФЕНОЛЬНУЮ КИСЛОТУ ИЛИ СОЛЬ (МИКОФЕНОЛЯТ)

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается твердой дозированной лекарственной формы микофенольной кислоты или микофенолята с энтеросолюбильным покрытием, содержащей микофенольную кислоту или микофенолят в количестве от приблизительно 35 до приблизительно 65 мас.% в пересчете на общую массу твердой дозированной лекарственной формы, включая энтеросолюбильное покрытие,

причем лекарственная форма получена способом, осуществляемым в присутствии неводного растворителя, и способ включает смешивание микофенольной кислоты или микофенолята с добавками и нанесение энтеросолюбильного покрытия, растворенного или диспергированного в указанном неводном растворителе. Заявленная лекарственная форма обладает повышенной биодоступностью микофенолята или микофенольной кислоты. 4 н. и 9 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil., Clin Pharmacokinet. 1998; 34(6): 429-55. (реферат Entrez-PubMed). PMID: 9646007 Morii M et al., Impairment of mycophenolate mofetil absorption by iron ion., Clin Pharmacol Ther. 2000; 68(6): 613-6. (реферат Entrez-PubMed). PMID: 11180021.

R U 2 3 3 8 5 2 8 C 2

R U 2 3 3 8 5 2 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/365 (2006.01)**A61K 9/28** (2006.01)**A61P 37/06** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004115332/15, 16.10.2002**(24) Effective date for property rights: **16.10.2002**(30) Priority:
17.10.2001 GB 0124953.1(43) Application published: **20.04.2005**(45) Date of publication: **20.11.2008 Bull. 32**(85) Commencement of national phase: **17.05.2004**(86) PCT application:
EP 02/11589 (16.10.2002)(87) PCT publication:
WO 03/032978 (24.04.2003)Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11**(72) Inventor(s):
**DEDERIKS Jurgen (DE),
RIGASSI Tomas (CH)**(73) Proprietor(s):
NOVARTIS AG (CH)(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING MYCOPHENOLIC ACID OR SALT (MYCOPHELATE)**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: invention concerns the solid dosed out medicinal form of mycophenolic acid or mycophelate with enteric layer, containing mycophenolic acid or mycophelate in quantity from approximately 35 to approximately 65 wt % in recalculation on a full weight of the solid dosed out medicinal form, including enteric layer, and the medicinal form is obtained using the method

which is carried out in the presence of a nonaqueous dissolvent, and the way includes mixing of mycophenolic acid or mycophelate with additives and drawing of the enteric layer dissolved or dispersed in the specified nonaqueous dissolvent.

EFFECT: increased bioavailability of mycophelate or mycophenolic acid.

13 cl, 4 ex

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим композициям, содержащим микофенольную кислоту или ее соль (микофенолят).

Микофенольная кислота, обозначаемая также в настоящем описании как МФК, которая представляет собой природный продукт имеющий сложную структуру и отличается
5 выраженной нестабильностью, впервые была выделена в 1896 г., а спустя 15 лет была описана ее противоопухолевая, противовирусная, иммунодепрессантная, антипсориазная, противоопухолевая и противораковая активность. Для повышения биологической доступности МФК предпринимались попытки создания высокомолекулярных производных, таких как морфолинметилловый эфир МФК, который называют также мофетилом
10 микофенолята и который поступает в продажу в качестве иммунодепрессанта, для лечения или предупреждения отторжения трансплантата органа или ткани. В WO 97/38689 и USP 6025391 описана фармацевтическая композиция, содержащая микофенолят, которая адаптирована для высвобождения микофенолята в верхнем отделе кишечного тракта. В качестве репрезентативных стандартных форм лекарственных средств описаны капсулы.
15 При создании изобретения в клинических опытах было установлено, что такие композиции являются эффективными и хорошо переносимыми при их применении для иммунодепрессии.

Несмотря на то, что МФК известна с 1896 г., до сих пор сохраняется необходимость в разработке приемлемых с точки зрения выпуска в продажу пероральных лекарственных
20 средств, содержащих микофенольную кислоту или микофенолят, которые были бы достаточно удобными и приемлемыми для пациента.

При создании настоящего изобретения неожиданно было установлено, что наиболее предпочтительные содержащие микофенольную кислоту или микофенолят фармацевтические композиции, которые обладают ценными характеристиками
25 биологической доступности, хорошей переносимостью, стабильностью и удобством с точки зрения введения, можно получать в том случае, если композиции приготавливают в виде пероральных твердых лекарственных средств, предпочтительно в виде таблеток.

Трудности, возникающие при изготовлении пероральных твердых лекарственных средств, например таблеток, содержащих микофенольную кислоту или микофенолят, могут
30 быть обусловлены, например, низкой объемной плотностью лекарственного вещества, которая обуславливает, например, низкую механическую стабильность твердого лекарственного средства и/или нежелательный размер, особенно в том случае, если для увеличения механической стабильности добавляют большое количество эксципиентов или вспомогательных веществ. Таблетки с неудовлетворительными механическими свойствами
35 подвержены раскрошиванию, скалыванию кромок или разламыванию. Эти трудности даже возрастают, если требуется применять пероральное твердое лекарственное средство с высоким содержанием действующего вещества. Кроме того, для определенных групп пациентов пероральное введение больших таблеток является либо нежелательным, либо неосуществимым.

40 При создании изобретения было установлено, что содержащие микофенольную кислоту или микофенолят фармацевтически приемлемые пероральные твердые лекарственные средства, например, в форме таблеток можно получать в виде имеющих достаточно малый размер и обладающих механической стабильностью форм с высоким содержанием лекарственного средства. Пероральные лекарственные средства, которые наиболее
45 удобны для введения и являются стабильными, можно получать, например, путем изготовления таблеток методами прессования. Более конкретно, таблетки, предлагаемые в изобретении, можно изготавливать путем грануляции и последующего прессования.

Хотя ниже предлагаемые в изобретении композиции конкретно описаны на примере таблеток, можно изготавливать и другие типы пероральных твердых лекарственных
50 средств, например шипучие таблетки, быстро распадающиеся таблетки, матриксные таблетки, минитаблетки, многослойные таблетки, таблетки с импульсным высвобождением, пеллеты, капсулы, гранулы или порошки, помещенные, например, в саше или пузырек, причем указанные формы подпадают под объем настоящего изобретения.

В соответствии с этим одним из объектов настоящего изобретения является твердое лекарственное средство, содержащее фармакологически эффективное количество микофенольной кислоты или микофенолята, где микофенольная кислота или микофенолят присутствует в количестве от приблизительно 20 до приблизительно 95 мас.%, например от приблизительно 35, 40, 45, 50 или 55 мас.% до приблизительно, например, 60, 65, 70, 75, 80 мас.% или, например, от 35 до 55 мас.%, предпочтительно более 55 мас.% в пересчете на общую массу твердого лекарственного средства (общая масса твердого лекарственного средства представляет собой, например, массу ядра вместе с массой любого покрытия). В частности, количество микофенольной кислоты или микофенолята может составлять от 45 до 80 мас.%, например от 50 до 65 мас.% в пересчете на общую массу твердого лекарственного средства.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к таблетке, содержащей

(а) фармакологически эффективное количество микофенольной кислоты или микофенолята и

(б) фармацевтически приемлемые добавки, пригодные для получения таблеток методами прессования,

где микофенольная кислота или микофенолят присутствует в количестве от приблизительно 20 до приблизительно 90 мас.%, например от приблизительно 35, 40, 45, 50 или 55 мас.% до приблизительно, например, 60, 65, 70, 75, 80 мас.% или, например, от 35 до 55 мас.%, предпочтительно более 55 мас.% в пересчете на общую массу таблетки (общая масса таблетки представляет собой, например, массу ядра вместе с массой любого покрытия). В частности, количество микофенольной кислоты или микофенолята может составлять от 45 до 80 мас.%, например от 50 до 65 мас.% в пересчете на общую массу таблетки.

В контексте настоящего описания понятие «фармакологически эффективное количество» обозначает количество действующего вещества, которое прекращает или ослабляет развитие состояния, подлежащего лечению, или которое иным образом приводит к полному или частичному излечению состояния или к его временному облегчению. Такое количество можно определять с помощью стандартных экспериментов.

Таблетки, предлагаемые в изобретении, несмотря на высокое содержание лекарственного средства, составляющего по меньшей мере приблизительно 20 мас.% в пересчете на общую массу таблетки, имеют небольшой размер и, следовательно, они удобны для применения. Кроме того, было установлено, что таблетки, предлагаемые в изобретении, обладают стабильностью, например, при хранении, манипуляциях с ними или их упаковке, эффективностью и хорошей переносимостью. Кроме того, таблетки обладают улучшенными механическими свойствами; например, если таблетки, не имеющие покрытия, снабжены насечкой, то их легко разламывать для получения, например, половинных доз.

Кроме того, полученные таблетки обладают стабильностью как в процессе изготовления, так и при хранении, например, в течение 2 или даже 3 лет в обычной упаковке, например в запечатанных алюминиевых блистерных упаковках. По данным стандартных тестов, например тестов, проводимых в стрессовых условиях, в течение указанного времени может разложиться менее приблизительно 5%, например 2% или менее, микофенольной кислоты или микофенолята.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таблетке, содержащей от 50 до 500 мг микофенольной кислоты или микофенолята, например от 100 до приблизительно 500 мг микофенольной кислоты или микофенолята, предпочтительно от приблизительно 180 до приблизительно 360 мг микофенольной кислоты или от приблизительно 190 до приблизительно 385 мг микофенолята.

Если используют микофенолят, то можно применять катионные соли МФК, например соли щелочных металлов, прежде всего соли натрия, соли щелочноземельных металлов, аммониевые соли или соли с органическим основанием. Согласно настоящему изобретению предпочтительно следует применять мононатриевую соль. Ее можно

получать в кристаллической форме путем перекристаллизации, например, из смеси ацетон/этанол при необходимости в присутствии воды; $t_{пл}$ 189-191°C.

Другим объектом настоящего изобретения является пероральное твердое лекарственное средство, например таблетка, в которой натриймикофенолят находится в кристаллической форме.

При создании настоящего изобретения неожиданно было установлено, что может оказаться особенно предпочтительно применять МФК или микофенолят в их безводной форме. Предпочтительно таблетка, предлагаемая в изобретении, содержит менее 5%, более предпочтительно менее 2%, например менее 0,1 или 0,3% МФК или микофенолята в форме их гидрата.

Таким образом, следующим объектом настоящего изобретения является таблетка, содержащая фармакологически эффективное количество микофенольной кислоты или микофенолята в практически безводной форме. В контексте настоящего описания понятие «практически безводная форма» означает, что содержание безводной формы составляет приблизительно 95%, предпочтительно приблизительно 98%.

Еще одним объектом настоящего изобретения является таблетка, содержащая от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг, предпочтительно от 100 до 500 мг кристаллического мононатриймикофенолята в безводной форме.

В таблетках могут присутствовать, например, следующие фармацевтически приемлемые добавки:

- (1.1) один или несколько наполнителей, например лактоза, например безводная лактоза,
- (1.2) один или несколько разрыхлителей, например кукурузный крахмал, Crospovidone® или карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ)-Ca,
- (1.3) одно или несколько связующих веществ, например поливинилпирролидон, например, поступающий в продажу под товарным знаком Povidone® K30,
- (1.4) одно или несколько веществ, улучшающих скольжение, например коллоидный диоксид кремния, например, поступающий в продажу под товарным знаком Aerosil® 200,
- (1.5) один или несколько замасливателей, например стеарат магния.

Существует обширная литература, в которой описаны указанные выше, а также другие эксципиенты и методы (см., в частности, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2-е изд., под ред. Ainley Wade и Paul J. Weller, изд-во American Pharmaceutical Association, Washington, USA, и изд-во Pharmaceutical Press, London; и Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4-е изд., под ред. H.P. Fiedler, изд-во Editio Cantor, Aulendorf более ранние издания, которые включены в настоящее описание в качестве ссылки).

В качестве наполнителей или разбавителей (1.1) в изобретении предлагается прежде всего сахар, например кондитерский сахар, например сжимаемый сахар, декстраты, декстрин, декстроза, лактоза, например безводная лактоза, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, в частности, имеющая плотность приблизительно 0,45/см³, например, поступающая в продажу под товарным знаком Avicel®, например, выпускаемая фирмой FMC Corp., порошкообразная целлюлоза, крахмалы, например кукурузный крахмал, фосфаты кальция, например дигидрат вторичного кислого фосфата кальция, сорбит, сахароза и тальк. Предпочтительно можно применять безводную лактозу.

В качестве разрыхлителей (1.2) можно применять кукурузный крахмал, например предварительно желированный кукурузный крахмал; натрийгликолят крахмала; кроскармелозу натрия; КМЦ-Ca; КМЦ-Na; сшитый ПВП, например, поступающий в продажу под товарными знаками Crospovidone®, Polyplasdone®, которые выпускаются фирмой ISP, или Kollidon® XL; альгиновую кислоту; альгинат натрия; или гуаровую камедь.

Предпочтительно можно применять кукурузный крахмал; сшитый ПВП, например Crospovidone®; сшитую КМЦ или кроскармелозу натрия, например, поступающую в продажу под товарным знаком Ac-di-sol®, которая выпускается фирмой FMC Corp. В частности, можно применять смесь кукурузного крахмала и сшитого ПВП, например, в массовом соотношении от 1:1 до 1:5.

В качестве связующих веществ (1.3) предлагается применять, в частности, крахмалы, например картофельный крахмал, пшеничный крахмал, кукурузный крахмал; микрокристаллическую целлюлозу, например продукты, известные под товарными знаками Avicel®, Filtrak®, Heweten® или Pharmacel®; гидроксипропилцеллюлозу;

- 5 гидроксипропилцеллюлозу; гидроксипропилметилцеллюлозу; например гидроксипропилцеллюлозу, имеющую содержание гидроксипропильных звеньев от 5 до 16 мас.% и молекулярную массу (ММ) от 80000 до 1150000, более предпочтительно от 140000 до 850000; или поливинилпирролидон, например, поступающий в продажу под товарным знаком Povidone® K30, который выпускается фирмой BASF. Предпочтительно можно
10 применять Povidone® K30.

Примеры веществ, улучшающих скольжение (1.4), включают, например, коллоидный диоксид кремния, например коллоидный безводный диоксид кремния, например Aerosil® 200, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк или трехосновный фосфат кальция. Предпочтительно можно применять Aerosil® 200.

- 15 Примеры замасливателей (1.5) включают, например, стеарат Mg, Al или Ca, ПЭГ 4000-8000, гидрогенизированное касторовое масло, глицерилмоностеарат или тальк. Предпочтительно можно применять стеарат магния.

Для обеспечения конкретных требуемых свойств таблетки можно с помощью стандартных экспериментов выбирать одну или несколько из указанных добавок.

- 20 Количество применяемой добавки каждого типа, например наполнителя или разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, вещества, улучшающего скольжение или замасливателя, можно легко оценивать с помощью обычных в данной области методов. Так, например, количество наполнителя или разбавителя (1.1) может варьироваться от 5 до 40 мас.%, например от 10 до 20 мас.%;

- 25 количество разрыхлителя (1.2) может варьироваться от 2 до 20 мас.%, например от 10 до 15 мас.%;

количество связующего вещества (1.3) может варьироваться от приблизительно 1 до 45 мас.%, например от 2 до 30 мас.%, в частности от 5 до 10 мас.%;

- 30 количество вещества, улучшающего скольжение (1.4), может варьироваться от 0,1 до 10 мас.%, в частности от 0,1 до 5 мас.%, например от 0,5 до 3 мас.% или от 2 до 4 мас.%;

количество замасливателя (1.5) может варьироваться от 0,1 до 5,0 мас.%, например от 0,5 до 2 мас.%;

в пересчете на общую массу таблетки.

- 35 Следует иметь в виду, что любой конкретный эксципиент может выполнять более одной функции, например служить в качестве наполнителя или разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, вещества, улучшающего скольжение, и/или замасливателя. В случае матричных таблеток предпочтительно используют содержание связующего вещества, соответствующее верхней границе указанного диапазона.

- 40 Предпочтительно пероральное лекарственное средство, предлагаемое в изобретении, например таблетка, содержит в качестве действующего вещества только МФК или микофенолят.

Для таблетки, предлагаемой в изобретении, характерно то, что несмотря на высокое содержание МФК или микофенолята, она содержит лишь незначительное количество добавок. Это дает преимущество, заключающееся в том, что оказывается возможным

- 45 получать обладающую механической стабильностью таблетку небольшого размера. Общее количество добавок в конкретной стандартной дозе может составлять приблизительно 65% или менее в пересчете на общую массу таблетки, более предпочтительно приблизительно 50% или менее. Предпочтительно содержание добавок составляет приблизительно от 35 до 55 мас.%, более предпочтительно от 45 до 55 мас.%, например от 38 до 43 мас.%.

- 50 Абсолютные количества каждой добавки и относительные соотношения с другими добавками зависят также от требуемых свойств таблетки и их можно выбирать с помощью стандартных экспериментов. Например, можно выбрать обладающий ускоренным и/или замедленным высвобождением МФК или микофенолята тип таблетки с количественным

контролем высвобождения действующего вещества или с неконтролируемым высвобождением.

Предпочтительно выбирают таблетку, обеспечивающую замедленное высвобождение микофенолята, например мононатриймикофенолята.

- 5 Если требуется обеспечить ускоренное высвобождение, например высвобождение приблизительно 90% в течение 10 мин, более предпочтительно в течение 5 мин, можно применять разрыхлитель, такой как сшитый поливинилпирролидон, например продукты, поступающие в продажу под товарными знаками Polyplasdone®XL или Kollidon®CL, в частности, имеющие молекулярную массу более 1000000, более предпочтительно
10 имеющие размеры частиц менее 400 мкм или менее 74 мкм, реакционноспособные добавки (шипучие смеси), которые приводят к быстрому распаду таблетки в присутствии воды, например так называемые шипучие таблетки, которые содержат кислоту в твердой форме, как правило, лимонную кислоту, которая в воде воздействует на основание, содержащее химически связанный диоксид углерода, например бикарбонат натрия или карбонат натрия,
15 высвобождая диоксид углерода.

Если требуется обеспечить замедленное высвобождение, можно применять метод нанесения покрытия на пеллеты, системы на основе воскового матрикса, таблетки на основе полимерного матрикса или полимерные покрытия, известные в данной области. Предпочтительно можно применять метод нанесения покрытия.

- 20 Количественный контроль высвобождения МФК или микофенолята можно осуществлять известными в данной области методами. Для этой цели можно использовать такие лекарственные формы как осмотические системы для перорального введения (OROS), таблетки с покрытием, матриксные таблетки, таблетки с нанесенным путем прессования покрытием, многослойные таблетки и т.п. Согласно настоящему изобретению
25 предпочтительно применяют таблетки с покрытием.

В таблетке, предлагаемой в настоящем изобретении, в качестве предпочтительных добавок применяют стеарат магния, безводный коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, сшитый поливинилпирролидон и безводную лактозу. Количество применяемых добавок должно зависеть от количества используемой МФК или
30 микофенолята. Стеарат, например стеарат магния, предпочтительно применяют в количестве от 0,1 до 5,0 мас.%, например от 0,5 до 2,0 мас.%. Диоксид кремния предпочтительно применяют в количестве от 0,1 до 10 мас.%, например от 0,5 до 5,0 мас.%.
35

Еще одним объектом изобретения является описанная выше таблетка, имеющая
35 энтеросолюбильное покрытие. Энтеросолюбильное покрытие можно наносить не только на таблетки, но также и на другие указанные выше пероральные лекарственные формы, например гранулы, которые затем можно спрессовывать в таблетки, или на лекарственное вещество, представляющее собой МФК или микофенолят.

- В контексте настоящего описания понятие «энтеросолюбильное покрытие» означает
40 любое фармацевтически приемлемое покрытие, которое предотвращает высвобождение действующего вещества в желудке и которое разлагается в достаточной степени в кишечном тракте, предпочтительно в верхнем отделе кишечного тракта (при контакте с приблизительно нейтральными или щелочными кишечными соками), обеспечивая поглощение действующего вещества стенками кишечного тракта. Тесты *in vitro*,
45 позволяющие определять, можно ли классифицировать покрытие как энтеросолюбильное или нет, опубликованы в фармакопее различных стран.

- Более конкретно в контексте настоящего описания понятие «энтеросолюбильное покрытие» относится к покрытию, которое остается неповрежденным по меньшей мере в течение 2 ч при контакте с искусственными желудочными соками, такими как HCl с pH 1,
50 при температуре от 36 до 38°C и предпочтительно разлагается в течение 30 мин в искусственных кишечных соках, таких как забуференный раствор KH_2PO_4 с pH 6,8.

Толщина покрытия может варьироваться и она зависит среди прочего от его проницаемости для воды и кислот. Как правило, масса покрытия может составлять

приблизительно от 20 до 80 мг, например от 30 до 70 мг, например приблизительно 65 мг, для неокрашенной таблетки массой 685 мг.

В целом удовлетворительные результаты получают при использовании покрытия толщиной 50-200 мкм, предпочтительно 75-150 мкм. В качестве материала для покрытия

5 можно применять макромолекулярные полимеры. Пригодные полимеры перечислены, например, у L. Lachman и др., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3-е изд., 1986, сс.365-373, H. Sucker и др., *Pharmazeutische Technologie*, изд-во Thieme, 1991, сс.355-359, *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4-е изд., том 7, сс.739-742 и 766-778 (изд-во Springer, 1971), и *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 10 13-е изд., сс.1689-1691 (изд-во Mack Publ. Co., 1970) и они включают, например, производные сложных эфиров целлюлозы, простые эфиры целлюлозы, акриловые смолы, такие как сополимеры метакрилата, сополимеры производных малеиновой кислоты и фталевой кислоты, шеллак, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы или поливинилацетатфталат.

15 Предпочтительно пленки получают из ацетатфталата и ацетаттримеллитата целлюлозы; сополимеров метакриловой кислоты, например сополимеров, полученных из метакриловой кислоты и ее эфиров, содержащих по меньшей мере 40% метакриловой кислоты, и прежде всего из гидроксипропилфталата метилцеллюлозы, например, поступающего в продажу под 20 товарным знаком фталат гипромеллозы или гидроксипропилфталат метилцеллюлозы HP50, которые выпускаются, например, фирмой Shin-Etsu.

Применяют полиметакрилаты с молекулярной массой более 100000 Да, которые содержат, например, метакриловую кислоту и метил- или этилметакрилат в соотношении приблизительно 1:1. Типичные продукты включают Eudragit L, например L 100-55, или Eudragit S, выпускаемые фирмой Röhm GmbH, Дармштадт, Германия. Можно применять 25 также адаптированную для высвобождения действующего вещества в верхнем отделе кишечного тракта смесь, например Eudragit L и S. Предпочтительно применяют Eudragit L.

Как правило, ацетатфталаты целлюлозы имеют содержание ацетила 17-26% и содержание фталата 30-40% и их вязкость составляет приблизительно 45-90 сП. Примером пригодного ацетатфталата целлюлозы может служить продукт CAP, выпускаемый в 30 продажу фирмой Eastman Kodak, Рочестер Нью-Йорк, США.

Как правило, ацетаттримеллитаты целлюлозы имеют содержание ацетила 17-26%, содержание тримеллитила 25-35% и их вязкость составляет приблизительно 15-20 сП. Примером пригодного ацетаттримеллитата целлюлозы является продукт CAT, выпускаемый в продажу фирмой Eastman Kodak Company, США.

35 Гидроксипропилфталаты метилцеллюлозы, как правило, имеют молекулярную массу от 20000 до 100000 Да, например от 80000 до 130000 Да, содержание гидроксипропила, например, от 5 до 10%, содержание метокси от 18 до 24% и содержание фталила от 21 до 35%.

Примерами пригодных гидроксипропилфталатов метилцеллюлозы (ГПМЦФ) являются 40 продукт, имеющий содержание гидроксипропила 6-10%, содержание метокси 20-24%, содержание фталила 21-27%, молекулярную массу приблизительно 84000 Да, который поступает в продажу под товарным знаком HP50 и выпускается фирмой Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Токио, Япония, и продукт, имеющий содержание гидроксипропила, метокси и фталила 5-9%, 18-22% и 27-35% соответственно и молекулярную массу 78000 Да, который 45 поступает в продажу под товарным знаком HP55 и выпускается тем же самым поставщиком.

Предпочтительным материалом для покрытия является ГПМЦФ HP50.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия можно осуществлять стандартным образом, например путем опрыскивания ядер раствором энтеросолюбильного покрытия. В контексте 50 настоящего описания понятие «ядро» относится к таблеткам, гранулам, пеллетам или лекарственным субстанциям, представляющим собой МФК или микофенолят. Следует отметить многочисленные известные в данной области методы нанесения покрытия, например нанесение покрытия путем распыления в псевдооживленном слое, например,

известными методами с использованием устройств, поступающих в продажу от фирм Aeromatic, Glatt, Wurster или Hüttlin, в перфорированном чане методом Accela Cota или методом нанесения покрытия с помощью погруженного ножевого устройства. В таких методах применяют добавки, которые обычно используют в кондитерской

5 промышленности.

Пригодными растворителями, используемыми для нанесения энтеросолюбильного покрытия, являются, например, органические растворители, например спирт, такой как этанол, или смесь спиртов, например, этанола и изопропанола, кетон, такой как ацетон, галогенированные углеводороды, такие как CH_2Cl_2 , или смеси таких растворителей, например смесь этанол/ацетон, например, в соотношении от 1:1 до 10:1, где этанольный компонент может содержать до 5% изопропанола.

При необходимости к такому раствору можно добавлять пластификатор, такой как ди-н-бутилфталат или триацетин, например, в соотношении материал для покрытия/пластификатор от 1: до приблизительно 0,05 - приблизительно 0,3.

15 Материал для покрытия, например указанные выше полиметакрилаты или другие содержащие кислотный компонент материалы покрытия, можно наносить также из водной среды. При необходимости можно получать водорастворимую соль, например аммониевую соль, фталатов целлюлозы и других содержащих кислотный компонент материалов покрытия, и использовать ее водный раствор. При создании изобретения было 20 установлено, что может оказаться целесообразным применять МФК или микофенолят в их безводной форме. При нанесении покрытия на таблетки, содержащие МФК или микофенолят в безводной форме, с использованием водного растворителя могут возникать проблемы, связанные с образованием гидратов, например, с различной степенью гидратации, и образованием полиморфных форм лекарственного вещества.

25 При создании изобретения неожиданно было установлено, что эти и связанные с ними проблемы можно решить, если использовать неводное покрытие, например покрытие на основе органических соединений.

Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения имеющие энтеросолюбильное покрытие таблетки, которые содержат МФК или микофенолят в их 30 безводной форме, можно получать путем нанесения покрытия на основе органических соединений с использованием оптимизации количества материала покрытия и/или оптимизации условий распыления в процессе нанесения покрытия. Абсолютное количество материала покрытия и условия для нанесения покрытия можно выбирать и затем применять с учетом конкретных требуемых свойств таблетки с помощью стандартных 35 экспериментов.

В соответствии с этим другой вариант осуществления изобретения относится к способу получения содержащей МФК или микофенолят в безводной форме таблетки с энтеросолюбильным покрытием, который заключается в том, что материал покрытия, например фталаты гидроксипропилметилцеллюлозы, например, ГПМЦФ HP50, и 40 необязательно пигменты, например оксид железа, индиготин, например индиготиновый лак, и/или диоксид титана, растворяют/диспергируют в органическом растворителе или смеси органических растворителей, например в этаноле/ацетоне (мас./мас.), и раствор/дисперсию распыляют на таблетки.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ, препятствующий 45 образованию гидратов, который отличается тем что органический материал покрытия растворяют/диспергируют в органическом растворителе или смеси органических растворителей, например, как это указано выше, и раствор/дисперсию распыляют на таблетки.

Материал покрытия предпочтительно можно применять в количестве, составляющем от 50 приблизительно 5 до 20 мас.%, например приблизительно от 10 до 15 мас.%, предпочтительно приблизительно 10 мас.% в пересчете на общую массу таблетки с пленочным покрытием (филм-таблетки).

Предпочтительно органический растворитель, например этанол, является практически

безводным, например, содержит менее 15%, более предпочтительно менее 10%, наиболее предпочтительно менее 5% воды. В качестве этанола можно использовать 94 мас. %-ный этанол или абсолютный этанол.

Для нанесения покрытия можно применять машину для нанесения покрытия с помощью псевдооживленного слоя или машину для нанесения покрытия с использованием перфорированного чана.

Как правило, ядра обрабатывают при комнатной температуре или их нагревают перед распылением до 40°C, например, с помощью теплого воздуха с температурой от 40 до 70°C. Для предупреждения слипания ядер процедуру распыления предпочтительно прерывают через определенные интервалы времени и затем ядра снова нагревают. Однако можно также осуществлять процесс распыления без перерыва, например, с помощью автоматического регулирования количества распыляемого вещества с учетом температуры выходящего газа и/или ядер.

Давление, под которым осуществляют распыление, можно варьировать в широких пределах, как правило, удовлетворительные результаты получают при давлении распыляемого материала, например, для безвоздушной распылительной системы от приблизительно 1 до приблизительно 70 бар, например от приблизительно 20 до приблизительно 60 бар, предпочтительно от приблизительно 40 до приблизительно 50 бар.

Еще одним объектом изобретения является способ изготовления указанных выше таблеток. Такие таблетки можно изготавливать путем

(I) смешения микофенольной кислоты или микофенолята с фармацевтически приемлемыми добавками,
(II) грануляции смеси, полученной на стадии (I),
(III) прессования гранул, полученных на стадии (II), и фармацевтически приемлемых добавок с получением таблетки.

Стадию грануляции (II) можно осуществлять путем влажной грануляции, например, грануляции распылением, или методами смешения с высокими сдвиговыми усилиями, путем грануляции расплава или сухой грануляции, например, с помощью валкового уплотнения.

Описанный выше процесс может включать дополнительно нанесение покрытия на микофенольную кислоту или микофенолят и/или гранулы и/или таблетку. Нанесение покрытия можно осуществлять с помощью описанного выше процесса.

Еще одним объектом настоящего изобретения являются гранулы, полученные с помощью указанных выше стадий (I) и (II) процесса.

Если МФК и микофенолят используют в их безводной форме, все указанные выше стадии, прежде всего стадию грануляции (II) и процесс нанесения покрытия можно осуществлять с использованием только неводных растворителей, например органических растворителей, например указанных выше. Предпочтительно органический растворитель, например этанол, является практически безводным, например, как это указано выше.

Таблетки, предлагаемые в изобретении, можно изготавливать также путем непосредственного прессования лекарственного вещества и добавок, применяя стадию (I) и стадию (II) без использования стадии (III).

В случае наличия нежелательных свойств лекарственного вещества, например низкой объемной плотности, можно применять методы грануляции, такие как грануляция расплава, влажная грануляция или валковое уплотнение, после чего осуществлять стадию прессования. Более конкретно одним из объектов настоящего изобретения является способ, предусматривающий

(I) смешение МФК или микофенолята с фармацевтически приемлемыми добавками, например одним или несколькими связующими веществами, например поливинилпирролидоном, и одним или несколькими веществами, улучшающими скольжение, например коллоидным диоксидом кремния, например, в смесителе с высокими сдвиговыми усилиями;

(II) добавление растворителя, например 94 мас. %-ного этанола, подвергание смеси

увлажнению/размалыванию, например в смесителе с высокими сдвиговыми усилиями, осуществлению влажной грануляции с использованием, например, вращающейся лопасти, и сушку, например, в сушилке с псевдоожиженным слоем;

(III) добавление фармацевтически приемлемых добавок, например просеянных добавок, например одного или нескольких наполнителей, например лактозы, одного или нескольких разрыхлителей, например сшитого поливинилпирролидона, одного или нескольких замасливателей, например стеарата магния, и смешение, например, в контейнерном смесителе и

(IV) подвергание смеси, полученной на стадии (III) прессованию, например, в обычной таблетировочной машине, например в эксцентрической таблетировочной машине типа ЕК-0 или роторной таблетировочной машине, предпочтительно в роторной машине, например, при сжимающем усилии, превышающем 5 кН.

Таблетку, предлагаемую в настоящем изобретении, содержащую, например, приблизительно 190 мг микофенолята и необходимые добавки в соответствующих количествах, предпочтительно изготавливают, используя для изготовления таблетки сжимающее усилие, составляющее от приблизительно 15 до приблизительно 25 кН, предпочтительно приблизительно 20 кН. В качестве необходимых добавок к этому действующему веществу, взятых в соответствующих количествах, можно использовать 45 мг лактозы, 6,6 мг безводного коллоидного диоксида кремния, 3,25 мг стеарата магния, 20 мг ПВП, 10,25 мг кукурузного крахмала и 32,5 мг сшитого ПВП. Для таблетки, содержащей, например, приблизительно 385 мг микофенолята, сжимающее усилие для изготовления таблетки составляет от приблизительно 15 до приблизительно 35 кН, предпочтительно приблизительно 20 или 30 кН. Конкретная величина минимального сжимающего усилия зависит от содержания действующего вещества в рассматриваемой композиции и, следовательно, зависит также от количества и природы присутствующих добавок.

Минимальное сжимающее усилие для других композиций можно определять с помощью стандартных экспериментов.

Ядра таблеток могут иметь различную форму, например они могут иметь круглую, овальную, продолговатую, цилиндрическую или любую иную пригодную форму. Характерной особенностью таблеток, предлагаемых в изобретении, является их небольшой размер для содержащегося в них количества МФК или микофенолята.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения таблетки, получаемые описанным выше методом прессования, являются круглыми или овальными. Кромки таблеток могут быть скошенными или закругленными.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения получаемая путем прессования таблетка имеет круглую форму со следующими размерами: диаметр : высота 10,0-10,2:3,9 мм, или овальную форму со следующими размерами: длина : ширина : высота 17,0-17,2:6,7-6,9:5,9 мм.

Таблетки, предлагаемые в изобретении, которые содержат, например, приблизительно 190 мг микофенолята, могут иметь, кроме того, твердость от приблизительно 40 до приблизительно 140 Н, например от приблизительно 60 до приблизительно 110 Н, предпочтительно приблизительно 90 Н. Таблетки, предлагаемые в изобретении, которые содержат, например, приблизительно 385 мг микофенолята, могут иметь, кроме того, твердость от приблизительно 90 до приблизительно 230 Н, например от приблизительно 110 до приблизительно 210 Н, предпочтительно приблизительно 160 Н. Твердость таблеток предпочтительно определяют согласно стандартному тесту, например, с использованием устройства для тестирования таблеток типа Schleuniger 6D.

При необходимости на таблетки, полученные согласно описанному выше процессу, можно наносить покрытие, например, в машине для нанесения пленочного покрытия, например в машине для нанесения покрытия с использованием перфорированного чана, например, согласно указанному выше процессу нанесения покрытия, например, с помощью материала для покрытия, содержащего, например, гидроксипропилфталаты

метилцеллюлозы и пигменты, растворенные/диспергированные в растворителе или смеси растворителей, например в неводном растворителе, например, смеси 94 мас. %-ный этанол/ацетон, получая, например, филм-таблетки.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения таблетка с покрытием может иметь круглую форму со следующими размерами: диаметр : высота приблизительно 10,1-10,7 : приблизительно 4,2 мм, или овальную форму со следующими размерами: длина : ширина : высота приблизительно 17,2-18,0 : приблизительно 6,9-7,5 : приблизительно 6,3 мм.

Кроме того, таблетки, предлагаемые в изобретении, могут быть окрашенными и могут иметь любое покрытие, бесцветное или окрашенное, и таблетки или покрытие помечают таким образом, чтобы придать им индивидуальный внешний вид и сделать их быстро распознаваемыми. Применение красителей может служить для улучшения внешнего вида, а также для идентификации композиций. Красители, которые можно применять в фармации, как правило, включают каротиноиды, оксиды железа, диоксиды титана, индиготин, например индикотиновый лак, или хлорофилл. Предпочтительно таблетки, предлагаемые в изобретении, маркируют с помощью впечатываемого кода.

Методы, которые можно использовать, являются стандартными или известными в данной области, или можно использовать основанные на них методы, например методы, описанные у L. Lachman и др., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3-е изд., 1986, Н. Sucker и др., *Pharmazeutische Technologie*, изд-во Thieme, 1991, Hagers *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4-е изд. (изд-во Springer, 1971) и Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 13-е изд., (изд-во Mack Publ., Co., 1970) или в более поздних изданиях.

Композиции, предлагаемые в изобретении, можно применять в качестве иммунодепрессантов, как это установлено с помощью стандартных тестов.

Активность и характеристики композиций, предлагаемых в изобретении, можно оценивать следующим образом:

а) с помощью стандартных клинических опытов, например, путем выявления первых случаев острого отторжения или отсутствия успеха лечения в течение шести месяцев после трансплантации почек или поддержания состояния без отторжения в течение 6 месяцев после начала лечения согласно изобретению. Композиции, предлагаемые в изобретении, вводят в дозе от 0,5 до 2,0 г/день, например приблизительно 1,5 г/день, и они приводят к снижению скорости острого отторжения при их введении в период, близкий к моменту проведения операции по трансплантации, и поддерживают состояние без отторжения у пациентов через 3 или более месяцев после трансплантации. Так, композиции, предлагаемые в изобретении, можно вводить в течение первых 72 ч после трансплантации в дозе приблизительно 0,5 г, которую вводят дважды в день в сочетании с обычно применяемыми стероидом и циклоспорином, например, в виде NEORAL[®], при этом используют дозу циклоспорина, составляющую, например, приблизительно 8±3 мг/кг, которая является обычной при трансплантации почек. Доза стероида, которую требуется вводить, составляет в случае применения преднизона приблизительно 2,5 мг/кг в течение 4 дней после трансплантации, затем 1 мг/кг в течение 1 недели, затем 0,6 мг/кг в течение 2 недель, затем 0,3 мг/кг в течение 1 месяца;

б) и с помощью стандартных опытов на животных, например, путем оценки реакции на аллотрансплантат почки у крыс. В этом тесте одну почку самки крысы линии fisher 344 трансплантируют в почечный сосуд крысы-реципиента линии WF, подвергнутой односторонней (левая сторона) нефрэктомии, осуществляя анастомоз по типу «конец в конец». Анастомоз мочеточников осуществляют также по типу «конец в конец». Лечение начинают в день трансплантации и продолжают в течение 14 дней. Через семь дней после трансплантации осуществляют контрлатеральную нефрэктомию, после чего жизнь реципиента полностью зависит от работоспособности донорской почки. В качестве критерия функциональной способности трансплантата принимают выживаемость реципиента трансплантата. Как правило, дозы композиций, предлагаемых в изобретении,

составляют от приблизительно 1 до 30 мг/кг р.о.

Композиции, предлагаемые в изобретении, наиболее предпочтительно применяют в следующих случаях:

а) для лечения или предупреждения отторжения алло- или ксенотрансплантата органа, ткани или клеток, например, для лечения реципиентов трансплантата, например трансплантата сердца, легкого, объединенных трансплантатов сердца и легкого, печени, почки, кишечника, поджелудочной железы, кожи, островков Лангерганса, нервных клеток или роговицы, включая лечение или предупреждение острого отторжения; лечения и предупреждения сверхострого отторжения, например, связанного с отторжением ксенотрансплантата, и лечение или предупреждение хронического отторжения, например, заболевания, связанного с трансплантатом сосуда. Композиции, предлагаемые в изобретении, можно применять также для лечения или предупреждения реакции «трансплантат против хозяина», такой, которая возникает после трансплантации костного мозга;

б) для лечения или предупреждения аутоиммунных заболеваний, например заболеваний, опосредуемых иммунной системой, и воспалительных состояний, прежде всего воспалительных состояний, этиология которых включает иммунологический компонент, таких как артрит (например, ревматоидный артрит, хронический прогрессирующий артрит и деформирующий артрит) и ревматические заболевания. Конкретные опосредуемые иммунной системой заболевания, для которых можно применять композиции, предлагаемые в изобретении, включают аутоиммунные гематологические заболевания, в том числе (но не ограничиваясь ими) гемолитическую анемию, гипопластическую анемию, анемию эритроцитов и идиопатическую тромбоцитопению), системную красную волчанку, полихондрит, склереду, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, полимиозит, хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз, тяжелую псевдопаралитическую миастению, псориаз, синдром Стивенса-Джонсона, пузырчатку, идиопатическую спру, воспалительное заболевание кишечника (включая, например, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), эндокринную офтальмопатию, болезнь Грейвса, саркоидоз, рассеянный склероз, юношеский диабет (сахарный диабет типа I), неинфекционный увеит (передний и задний), сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легкого, псориазический артрит, васкулит, гломерулонефриты (сопровождающиеся нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями) и юношеский дерматомиозит.

Соответствующая доза композиций, предлагаемых в изобретении, должна, конечно варьироваться, например, в зависимости от состояния, подлежащего лечению (например, типа болезни или природы устойчивости), применяемой соли МФК, требуемого действия и пути введения.

Однако, как правило, удовлетворительные результаты получают при введении, например, пероральным путем доз от приблизительно 1 до приблизительно 30 мг соли на 1 кг веса тела животного в день, которые вводят один раз в день или в виде разделенных доз до 4 раз в день. Таким образом, пригодные суточные дозы для пациентов при пероральном введении составляют приблизительно от 200 мг до 3 г соли, что составляет, например, от 50 до 100% дозы мофетилла микрофенолята. При использовании предпочтительной мононатриевой соли доза соли составляет приблизительно две трети от дозы мофетилла микрофенолята.

Характеристики биологической доступности композиций, предлагаемых в изобретении, можно определять стандартным методом, например путем перорального введения собакам породы гончая. Дозы, как правило, составляют 50 мг соли/животное, например приблизительно 3-5 мг соли/кг веса тела животного. Опыты проводят на взрослых собаках (весом приблизительно 10 кг, например 6-14 кг), которых подвергают голоданию. Через 3 ч после введения дают приблизительно 200 г пищи. Перед введением и через 10, 30 и 45 мин, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения берут образцы крови из

латеральной подкожной вены передней лапы. Уровни свободной МФК в плазме определяют с помощью ЖХВР (с УФ-обнаружением).

Композиции, предлагаемые в изобретении, которые содержат терапевтически эффективное количество микофенольной кислоты или микофенолята, можно вводить индивидуально или в сочетании с другим иммунодепрессантом, например в сочетании с одновременным или раздельным введением других иммунодепрессантов, например, при применении с целью иммунодепрессии для предупреждения или лечения реакции «трансплантат против хозяина», отторжения трансплантата или опосредуемых иммунной системой заболеваний. Композиции, предлагаемые в изобретении, можно применять, например, в сочетании с циклоспоринами или аскомицинами или их аналогами, обладающими иммунодепрессантной активностью, такими, например, как циклоспорин А, FK-506 (такролимус) и т.д., рапамицин или его производное, например 40-О-(2-гидроксиэтил)рапамицин, производное, описанное, например, в WO 95/14023 и 99/15530, например ABT578, или рапалоги, описанные, например, в WO 98/02441 и WOO 1/14387, например AP23573; агент хоминга лимфоцитов, например FTY720 (2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол в свободной форме или в форме фармацевтической соли, например гидрохлорида), кортикостероиды; циклофосфамид; азатиоприн; метотрексат; бреквинар; лефлуномид; мизорибин; дезоксиспергуалин; или обладающие иммунодепрессантной активностью моноклональные антитела, например моноклональные антитела к рецепторам лейкоцитов, например MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CTLA4, B7, CD40, CD45 или CD58 или к их лигандам; или другим обладающим иммуномодуляторной активностью соединениям. Предпочтительная комбинация включает композицию, предлагаемую в изобретении, и рапамицин или его производное, например, указанное выше, например, 40-О-(2-гидроксиэтил)рапамицин и/или агент хоминга лимфоцитов, например FTY720.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ подавления иммунного ответа (иммунодепрессия) у индивидуума, который отличается тем, что индивидууму, нуждающемуся в иммунодепрессии, вводят твердое лекарственное средство, предлагаемое в изобретении, например таблетку, необязательно в сочетании с одновременным, последовательным или раздельным введением другого иммунодепрессанта или иммуномодулятора, например, как описано выше.

Если композиции, предлагаемые в изобретении, вводят совместно с такими другими иммунодепрессантами, то дозы других иммунодепрессантов можно уменьшать до половины или одной трети доз, которые используют при их индивидуальном введении.

Репрезентативные применяемые дозы циклоспорина составляют, например, от 1 до 10, например от 1 до 2 мг/кг в день.

Ниже изобретение более подробно проиллюстрировано на примерах.

	Состав таблетки	Пример 1	Пример 2
		Мг (% от массы ядра)	мг (% от массы таблетки с покрытием)
40	натриймикофенолят	192,4 ¹ (62,1; 54,2)	384,8 ²
	лактоза, безводная (1.1)	45 (14,5; 12,7)	90
	Crospovidone® (1.2)	32,5 (10,5; 9,2)	65
	Povidone® K30 (1.3)	20 (6,5; 5,6)	40
	кукурузный крахмал (1.2)	10,25 (3,3; 2,9)	20,5
45	коллоидный диоксид кремния		
	безводный (1.4)	6,6 (2,1; 1,9)	13,2
	стеарат магния (1.5)	3,25 (1; 0,9)	6,5
	Всего (ядро)	310 (100; 87,4)	620
	Энтеросолюбильное покрытие		
50	ГПМЦФ НР50	42 (-; 11,8)	65
	оксид железа желтый	0,078	0,167
	оксид железа красный	-	0,167
	диоксид титана	2,883 (-; 0,8)	4,666
	индиготиновый лак	0,039	-
	Всего (покрытие)	45 (-; 12,6)	70

Общая масса таблетки с покрытием	355 (145/100)	690
----------------------------------	---------------	-----

Этанол, 94 мас. %-ный, деп.³

(жидкость для грануляции и нанесения покрытия)

Ацетон³

(жидкость для нанесения покрытия)

¹ эквивалентно 180 мг микрофенольной кислоты² эквивалентно 360 мг микрофенольной кислоты³ удаляется на стадии нанесения пленочного покрытия

Процесс

Входящие в состав таблетки компоненты: натриймикофенолят, Povidone® K30, коллоидный безводный диоксид кремния

(I) смешивают;

(II) подвергают влажной грануляции с использованием 94 мас. %-ного этанола;

(III) смешивают с безводной лактозой, кукурузным крахмалом, Crospovidone® и стеаратом магния; спрессовывают в таблетки при использовании усилия приблизительно 20 кН;

(IV) на таблетки наносят покрытие в машине для нанесения покрытия с перфорированным чаном с помощью раствора компонентов покрытия в смеси этанол (содержащий 5% изопропанола)/ацетон. Таблетки выдерживают указанный в настоящем описании тест для энтеросолюбильного покрытия и не разлагаются в течение 2 ч в искусственных желудочных соках (pH 1, HCl). Композиции сохраняют стабильность, например, в течение 2 лет, при этом при комнатной температуре разлагается менее 5% содержащейся в них микрофенольной кислоты.

С помощью описанного выше метода можно изготавливать таблетки, имеющие указанный ниже состав (с покрытием и без покрытия):

Пример 3

Состав таблетки	мг
натриймикофенолят	342*
лактоза безводная (1.1)	80
Crospovidone® (1.2)	57,80
Povidone® K30 (1.3)	35,50
кукурузный крахмал (1.2)	18,20
коллоидный диоксид кремния безводный (1.4)	11,70
стеарат магния (1.5)	5,80
Всего (ядро)	551
Энтеросолюбильное покрытие ГПМЦФ НР50	60
Общая масса таблетки	611

* эквивалентно 320 мг МФК.

Пример 4

Гранулят приготавливают методом влажной грануляции с использованием абс. этанола в качестве органической жидкости для грануляции.

натриймикофенолят	192,3*
лактоза 200 меш (1.1)	147,7
кроскармеллоза (1.2)	100,0
Povidone® K30 (1.3)	35,0
коллоидный диоксид кремния безводный (1.4)	20,0
стеарат магния	5,0
Всего	500

Эти гранулы можно далее смешивать с добавками и спрессовывать в таблетки.

Энтеросолюбильное покрытие

ГПМЦФ НР50	60
Общая масса таблетки	560

* эквивалентно 190 мг МФК.

Формула изобретения

1. Твердая дозированная лекарственная форма микофенольной кислоты или микофенолята с энтеросолюбильным покрытием, содержащая микофенольную кислоту или микофенолят в количестве от приблизительно 35 до приблизительно 65 мас.% в пересчете на общую массу твердой дозированной лекарственной формы, включая энтеросолюбильное покрытие, причем лекарственная форма получена способом, осуществляемым в присутствии неводного растворителя, и способ включает смешивание микофенольной кислоты или микофенолята с добавками и нанесение энтеросолюбильного покрытия, растворенного или диспергированного в указанном неводном растворителе.
2. Твердая дозированная лекарственная форма по п.1, представляющая собой гранулу.
3. Твердая дозированная лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием по п.1, представляющая собой таблетку, где таблетка дополнительно содержит фармацевтически приемлемые добавки, пригодные для изготовления таблеток с помощью методов прессования.
4. Твердая дозированная лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием по п.3, представляющая собой таблетку, где фармацевтически приемлемые добавки выбраны из одного или нескольких наполнителей, одного или нескольких разрыхлителей, одного или нескольких связующих веществ, одного или нескольких веществ, улучшающих скольжение, и/или одного или нескольких замасливателей.
5. Твердая дозированная лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием по любому из пп.1-4, которая в качестве микофенолята содержит натриймикофенолят в кристаллической форме.
6. Твердая дозированная лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием по любому из пп.1-4, содержащая микофенольную кислоту или кристаллический мононатриймикофенолят в безводной форме.
7. Твердая дозированная лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием по любому из пп.1-6, где микофенольная кислота или микофенолят присутствуют в количестве от приблизительно 45 до приблизительно 65 мас.% в пересчете на общую массу твердой лекарственной формы, включая энтеросолюбильное покрытие.
8. Твердая дозированная лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием по любому из пп.1-7, где микофенольная кислота или микофенолят присутствуют в количестве от приблизительно 50 до приблизительно 65 мас.% в пересчете на общую массу твердой лекарственной формы, включая энтеросолюбильное покрытие.
9. Способ получения таблетки или гранул по одному из пп.2-8, отличающийся тем, что
 - (I) смешивают микофенольную кислоту или микофенолят с фармацевтически приемлемыми добавками,
 - (II) смесь, полученную на стадии (I), подвергают грануляции,
 - (III) спрессовывают либо смесь, полученную на стадии (I), либо гранулы, полученные на стадии (II), и фармацевтически приемлемые добавки с получением таблетки, и
 - (IV) либо распыляют раствор энтеросолюбильного покрытия на микофенольную кислоту или микофенолят и/или на смесь, полученную на стадии (I), либо наносят энтеросолюбильное покрытие на гранулы, полученные на стадии (II), и/или на таблетки, полученные на стадии (III), при этом способ осуществляют в присутствии неводного растворителя, и стадия (II) не является обязательной.
10. Таблетка, полученная посредством стадий (I)-(IV) способа по п.9, где стадия (II) не является обязательной.
11. Таблетка по п.10, где фармацевтически приемлемые добавки выбраны из одного или нескольких наполнителей, одного или нескольких разрыхлителей, одного или нескольких связующих веществ, одного или нескольких веществ, улучшающих скольжение, и/или одного или нескольких замасливателей.
12. Применение твердой дозированной лекарственной формы с энтеросолюбильным покрытием по любому из пп.1-8, гранулы по п.2, или таблетки по п.3, или 10 для

приготовления лекарственного средства, предназначенного для иммунодепрессии, прежде всего для предупреждения или лечения отторжения трансплантата нативного или трансгенного органа, ткани или клеточного аллотрансплантата, для лечения или предупреждения опосредуемого иммунной системой и/или воспалительного заболевания, 5 необязательно в сочетании с одновременным, последовательным или отдельным введением другого иммунодепрессанта.

13. Применение по п.12, при котором твердую дозированную лекарственную форму с энтеросолюбильным покрытием, гранулу или таблетку вводят в сочетании с другим иммунодепрессантом, выбранным из группы, включающей циклоспорины, аскомицины или 10 их аналоги, обладающие иммунодепрессантной активностью, рапамицин или его производные, агент хоминга лимфоцитов, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, бреквинар, лефлуномид, мизорибин, 15-дезоксиспергуалин, обладающие иммунодепрессантной активностью моноклональные антитела, их лиганды и другие обладающие иммуномодуляторной активностью соединения.