

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037666**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|---|---|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.28 | (51) Int. Cl. <i>A61K 9/28</i> (2006.01)
<i>A61K 9/48</i> (2006.01)
<i>A61K 9/50</i> (2006.01)
<i>A61K 31/225</i> (2006.01)
<i>A61P 17/06</i> (2006.01)
<i>A61P 25/00</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки
201791432 | |
| (22) Дата подачи заявки
2015.03.10 | |

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ 2-(2,5-ДИОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)ЭТИЛМЕТИЛФУМАРАТ, И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

- | | |
|--|------------------------------|
| (31) 62/113,496 | (56) US-A1-2014275048 |
| (32) 2015.02.08 | WO-A2-2006037342 |
| (33) US | WO-A1-2013119677 |
| (43) 2017.12.29 | US-B1-6359003 |
| (86) PCT/IB2015/000731 | |
| (87) WO 2016/124960 2016.08.11 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЛКЕРМЕС ФАРМА АЙРЛЕНД
ЛИМИТЕД (IE) | |
| (72) Изобретатель:
Мэнсер Дэвид С., Шах Хардик
Киртикумар, Перкин Кристофер К.,
Браунинг Айван (IE) | |
| (74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.
(RU) | |

(57) Изобретение предлагает фармацевтические композиции, содержащие ядро, содержащее разбавитель, разрыхлитель и от 70 до 80% по массе фармацевтической композиции 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата или его фармацевтически приемлемой соли; и покрытие, нанесенное на ядро, где покрытие содержит полимер с контролируемым высвобождением, пластификатор и одно или более препятствующих прилипанию средств, и способ лечения рассеянного склероза, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту указанной фармацевтической композиции.

B1

037666

037666

B1

Родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/113496, поданной 8 февраля 2015 г., которая включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Уровень техники

В Германии эфиры фумаровой кислоты (ЭФК) одобрены для лечения псориаза, в Соединенных Штатах аттестовываются для лечения псориаза и рассеянного склероза и были предложены для применения при лечении широкого спектра иммунологических, аутоиммунных и воспалительных болезней и состояний.

ЭФК и другие производные фумаровой кислоты были предложены для применения при лечении широкого спектра заболеваний и состояний с участием иммунологических, аутоиммунных и/или воспалительных процессов, в том числе псориаза (Joshi and Strelbel, WO 1999/49858; патент США № 6277882; Mrowietz and Asadullah, Trends Mol Med 2005, 11(1), 43-48; и Yazdi and Mrowietz, Clinics Dermatology 2008, 26, 522-526); астмы и хронических обструктивных заболеваний легких (Joshi et al., WO 2005/023241 и US 2007/0027076); сердечной недостаточности, в том числе недостаточности левого желудочка, инфаркта миокарда и стенокардии (Joshi et al., WO 2005/023241; Joshi et al., US 2007/0027076); митохондриальных и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, пигментная ретинопатия и митохондриальная энцефалопатия (Joshi and Strelbel, WO 2002/055063, US 2006/0205659, патент США № 6509376, патент США № 6858750 и патент США № 7157423); трансплантации (Joshi and Strelbel, WO 2002/055063, US 2006/0205659, патент США № 6359003, патент США № 6509376 и патент США № 7157423; и Lehmann et al., Arch Dermatol Res 2002, 294, 399-404); аутоиммунных заболеваний (Joshi and Strelbel, WO 2002/055063, патент США № 6509376, патент США № 7157423 и US 2006/0205659), в том числе рассеянный склероз (РС) (Joshi and Strelbel, WO 1998/52549 и патент США № 6436992; Went and Lieberburg, US 2008/0089896; Schimrigk et al., Eur J Neurology 2006, 13, 604-610; и Schilling et al., Clin Experimental Immunology 2006, 145, 101-107); ишемии и реперфузионной травмы (Joshi et al., US 2007/0027076); повреждении генома, вызванном AGE (Heidland, WO 2005/027899); воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона и язвенный колит; артрит; и другие (Nilsson et al., WO 2006/037342 и Nilsson and Muller, WO 2007/042034).

FUMADERM, таблетка с энтеросолюбильным покрытием, содержащая солевую смесь моноэтилфумарата и диметилфумарата (ДМФ), которая быстро гидролизует до монометилфумарата, рассматриваемого в качестве основного биологически активного метаболита, была одобрена в Германии в 1994 году для лечения псориаза. FUMADERM проявляет высокую степень межиндивидуальных колебаний в отношении абсорбции лекарственного средства, а пища сильно снижает биодоступность. Полагают, что абсорбция происходит в тонком кишечнике с пиковыми уровнями, достигаемыми через 5-6 ч после перорального введения. Значительные побочные эффекты возникают у 70-90% пациентов (Brewer and Rogers, Clin Expt'l Dermatology 2007, 32, 246-49; и Hoefhagel et al., Br J Dermatology 2003, 149, 363-369). Побочные эффекты текущей терапии ЭФК включают желудочно-кишечные расстройства, в том числе тошноту, рвоту, диарею и/или кратковременную гиперемию кожи.

Диметилфумарат (ДМФ) является активным компонентом продаваемого лекарственного средства, TECFIDERA® (Biogen), одобренным для лечения пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза (РС). На Этапе IIb исследования RRMS, BG-12 (ДМФ) значительно уменьшал поражения головного мозга гадолинием. В доклинических исследованиях было показано, что введение ДМФ ингибирует воспаление ЦНС у мышей и крыс с ЕАЕ. Было также обнаружено, что ДМФ может ингибировать астроглиоз и активацию микроглиаза, связанные с ЕАЕ. См. например, опубликованную заявку США №2012/0165404.

Диметилфумарат также связан со значительными недостатками. Например, диметилфумарат, как известно, у субъектов вызывает побочные эффекты при пероральном введении, такие как гиперемия и желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, диарею и/или боль в животе в верхней части живота. См. например, Gold et al., N. Eng. J. Med., 2012, 367(12), 1098-1107. Диметилфумарат дозируют два раза в день с общей суточной дозой около 480 мг.

Из-за недостатков диметилфумарата, описанных выше, по-прежнему необходимо уменьшить побочные эффекты и/или улучшить физико-химические свойства, связанные с ДМФ. Таким образом, существует настоящая потребность в лечении неврологических заболеваний, таких как РС, с помощью продукта, который сохраняет фармакологические преимущества ДМФ но преодолевает его недостатки в составе и/или неблагоприятные эффекты при введении.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой блок-схему способа в случае инкапсулированных мини-таблеток с отсроченным высвобождением.

Фиг. 2 представляет собой блок-схему способа в случае инкапсулированных отпрессованных сфер.

Фиг. 3 изображает график растворения в случае инкапсулированных мини-таблеток с отсроченным высвобождением 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата (соединения 1), основанный на первом составе.

Фиг. 4 изображает графики растворения в случае инкапсулированных мини-таблеток с отсрочен-

ным высвобождением 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата (соединения 1), основанный на дополнительных составах.

Фиг. 5 изображает графики растворения в случае инкапсулированных отпрессованных сфер с отсроченным высвобождением 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата (соединения 1).

Фиг. 6 иллюстрирует концентрацию монометилфумарата в плазме после однократного перорального введения соединения 1 в диапазоне величин дозировок.

Фиг. 7 иллюстрирует дозозависимое увеличение $C_{\text{макс}}$ монометилфумарата в плазме после введения фармацевтической композиции, содержащей 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат.

Фиг. 8 иллюстрирует дозозависимое увеличение ППК_{посл} монометилфумарата в плазме после введения фармацевтической композиции, содержащей 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат.

Фиг. 9 иллюстрирует воздействие монометилфумарата у субъектов, которым вводили 420 мг 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата или 240 мг диметилфумарата.

Фиг. 10 иллюстрирует максимальную концентрацию монометилфумарата в плазме ($C_{\text{макс}}$) у субъектов, которым вводили фармацевтический состав 420 мг 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата или 240 мг диметилфумарата.

Фиг. 11 иллюстрирует площадь под кривой графика концентрации монометилфумарата в плазме (ППК_{посл}) у субъектов, которым вводили фармацевтический состав 420 мг 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата или 240 мг диметилфумарата.

Сущность изобретения

Фармацевтические композиции по изобретению содержат ядро, содержащее 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль (пролекарство ММФ), и покрытие, нанесенное на ядро (или ядра), содержащее полимер с контролируемым высвобождением. Композиции по изобретению пригодны для введения один или два раза в день пролекарства монометилфумарата (ММФ) и для применения в лечении состояний, в случае которых показаны ММФ и/или пролекарства ММФ, такие как, рассеянный склероз. Ядро(а) может(могут) быть в форме одной или нескольких таблеток или одной или нескольких гранул.

Предпочтительно, покрытие представляет собой энтеросолюбильное покрытие, которое служит для защиты ядра от желудочного сока и высвобождает пролекарство только после того, как композиция перешла из желудка в области желудочно-кишечного тракта с более высоким рН. Раздражение слизистой оболочки желудка, которое может наблюдаться в случае некоторых пролекарств ММФ, возможно избежать, задерживая высвобождение до тех пор, пока композиция не достигнет тонкого кишечника или нижних частей ЖКТ. Полимер с контролируемым высвобождением (КВ) может присутствовать в любом количестве, которое обеспечивает эффективную энтеросолюбильную защиту, а также позволяет эффективно высвобождать пролекарство после того, как композиция прошла через желудок. Например, покрытие обычно наносят на ядро(а) на уровне от около 2 до около 30% прироста массы (т.е. прирост массы после нанесения покрывающего раствора/суспензии рассчитывают на основе полимера с КВ и любых присутствующих вспомогательных веществ покрытия, таких как пластификаторы, препятствующие прилипанию средства и т.д.). В качестве альтернативы, величина слоя может быть определена с точки зрения массы на единицу площади, а покрытие (полимер с КВ и любые присутствующие вспомогательные вещества покрытия) обычно наносят на ядро(а) при уровне от около 0,95 до около 14,75 мг/см². В качестве дополнительной альтернативы, покрытие с контролируемым высвобождением может быть определено с точки зрения его толщины и оно обычно наносится на ядро(а) для достижения толщины покрытия от около 40 до около 60 мкм (микрон).

Предпочтительно, по существу, все, если не 100%, 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата или его фармацевтически приемлемой соли высвобождаются быстро, например, в пределах около 3 ч или, предпочтительно, в пределах около 2 ч после удаления энтеросолюбильного покрытия (когда композиция сталкивается с рН около 6,8 или выше). Например, по существу, все пролекарство высвобождается из композиции в течение около 2 ч при рН 6,8, что измеряют с применением аппарата типа I ФСША с размером ячеек 40 меш со скоростью вращения от 100 до 150 об/мин. Является предпочтительным то, что 100% пролекарства высвобождается из композиции в течение около 2 ч при рН 6,8, что измеряют с применением аппарата типа I ФСША с размером ячеек 40 меш со скоростью вращения от 100 до 150 об/мин.

Фармацевтическая композиция по изобретению содержит ядро, содержащее 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль, разбавитель и разрыхлитель; и покрытие, содержащее полимер с контролируемым высвобождением, наносимое на указанное ядро пролекарства.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция по изобретению содержит несущую матрицу, в которой по всей несущей матрице диспергированы 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат или его фармацевтически приемлемая соль, с образованием множества гранул. Указанные гранулы могут быть получены с помощью экструзии в расплаве, а затем покрыты полимерным материалом с контролируемым высвобождением.

Покрытие, применяемое для покрытия ядра(ядер), содержит пластифицирующую добавку и одно

или более препятствующих прилипанию средств, а также полимер с КВ.

Настоящее изобретение также предлагает фармацевтическую композицию в форме твердой пероральной лекарственной формы, содержащей множество вышеописанных таблеток или гранул контролируемого высвобождения, содержащих 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль, содержащиеся в капсуле. Такие лекарственные формы имеют преимущества перед монолитной таблеткой в том, что они облегчают рассеивание содержащих пролекарства ядер по ЖКТ, в отличие от представления пролекарства в одном месте, как в случае монолита. Считается, что такой эффект рассеивания может помочь свести к минимуму или уменьшить возникновение раздражения желудка.

Было обнаружено, что твердые пероральные лекарственные формы по изобретению, как описано выше, при введении человеку имеют выгодные фармакокинетические характеристики. Например, такая лекарственная форма может обеспечить одно или более следующих фармакокинетических параметров:

- i) среднюю $C_{\text{макс}}$ монометилфумарата от около 1,8 мкг/мл до около 2,5 мкг/мл в плазме крови субъекта;
- ii) среднюю ППК_{посл} монометилфумарата от около 4,0 мк·ч/мл до около 5,0 мк·ч/мл в плазме крови субъекта;
- iii) медианное $T_{\text{макс}}$ монометилфумарата от около 2,75 ч до около 3,5 ч в плазме крови субъекта;
- iv) медианный период полувыведения в конечной фазе ($t_{1/2}$) монометилфумарата от около 0,65 ч до около 0,8 ч в плазме крови субъекта; и
- v) медианное $T_{\text{зап}}$ монометилфумарата в случае абсорбции от около 1 ч до около 2 ч после введения.

Подробное описание сущности изобретения

В одном аспекте предлагаемое в данном документе представляет собой фармацевтические композиции с контролируемым высвобождением, содержащие 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические композиции являются применимыми для лечения рассеянного склероза у нуждающегося в этом субъекта.

В другом аспекте предлагаемое в данном документе представляет собой фармацевтические композиции с контролируемым высвобождением, имеющие определенные фармакокинетические характеристики, например, $C_{\text{макс}}$, $T_{\text{макс}}$, время запаздывания поглощения ($T_{\text{зап}}$), $t_{1/2}$, кажущийся общий клиренс (CL/F ; только в случае исходного вещества), кажущийся объем распределения (V_p/F ; только в случае исходного вещества), площадь под кривой концентрации-времени от момента времени до последнего измеряемого интервала времени (ППК_{посл}) и ППК_{бесконечн.}.

Фармацевтические композиции с контролируемым высвобождением Предлагаемое в данном документе представляет собой фармацевтические композиции, содержащие полимер с контролируемым высвобождением и 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумаратили его фармацевтически приемлемую соль.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут обеспечивать множество терапевтических преимуществ, которые не достигаются с ранее известными препаратами сложного эфира фумаровой кислоты, такими как диметилфумарат или представленный на сегодняшний день на рынке состав TECFIDERA®. Например, одно из преимуществ фармацевтических композиций, описываемых в данном документе, заключается в том, что они могут поддерживать более низкие, более устойчивые пиковые величины в плазме, например, $C_{\text{макс}}$ (смотри табл. 4.1 и фиг. 10), с тем, чтобы уменьшить частоту и тяжесть возможных побочных эффектов (смотри табл. 4.2). В качестве другого преимущества фармацевтические композиции, описываемые в данном документе, могут иметь более длительное время запаздывания в случае абсорбции, $T_{\text{зап}}$ (смотри табл. 4.1), с тем, чтобы увеличить период между введением фармацевтической композиции и обнаруживаемыми уровнями лекарственного средства в плазме.

Фармацевтическая композиция содержит от 70 до 80% 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата по массе.

В одном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция имеет форму таблетки или множества мини-таблеток. Мини-таблетки обычно представляют собой мини-таблетки с контролируемым или отсроченным высвобождением. Контролируемое высвобождение может быть достигнуто, например, путем нанесения покрытия растворимого в кишечнике полимера на ядра мини-таблетки. Например, минитаблетки могут иметь диаметр около 2 мм, толщину около 2 мм и толщину покрытия растворимого в кишечнике полимера от около 40 до около 60 мкм. Эти минитаблетки могут быть помещены в капсулы (такие как капсулы из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ)) с получением конечной лекарственной формы.

Фармацевтическая композиция содержит приблизительно 210, 420, 630, 840 или 980 мг 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата. В другом варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит приблизительно 420 мг 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата.

В одном конкретном варианте реализации изобретения предлагаемое в данном документе представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль, микрокристаллическую целлюлозу и сополимер

метакриловой кислоты - тип С. В варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит кросповидон или стеарат магния. В другом варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, стеарат магния и сополимер метакриловой кислоты - тип С. В другом варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, стеарат магния и сополимер метакриловой кислоты - тип С, тальк, коллоидный диоксид кремния и триэтилцитрат. Фармацевтическая композиция содержит от 70 до 80% 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата по массе.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть введены перорально, с применением удобного режима ежедневной дозировки, который может быть регулируемым в зависимости от степени тяжести состояния болезни, подлежащего лечению.

В другом варианте реализации изобретения 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат эффективно преобразуется в активные соединения, то есть монометилфумарат, при пероральном введении.

Для того, чтобы лекарственное средство достигало своего терапевтического эффекта, необходимо обеспечить соответствующий уровень концентрации в крови или плазме. Множество лекарственных средств, в том числе диметилфумарат, для поддержания требуемой концентрации необходимо вводить несколько раз в день. Кроме того, даже при многократном введении такого лекарственного средства в день, концентрация активного ингредиента в крови или в плазме может все же изменяться со временем, то есть в определенные моменты времени между введениями существуют более высокие концентрации активного ингредиента, чем в другое время. Таким образом, в определенные моменты времени в течение 24 ч пациент может получать терапевтически эффективные количества активного ингредиента, тогда как в другое время концентрация активного ингредиента в крови может упасть ниже терапевтических уровней. Настоящее изобретение предлагает композиции с контролируемым или отсроченным высвобождением, как описано ниже.

В одном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция представляет собой композицию с контролируемым или композицию с отсроченным высвобождением, содержащую 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, причем фармацевтическая композиция предлагает субъекту терапевтически эффективное количество монометилфумарата. В другом варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция предлагает терапевтически эффективное количество монометилфумарата субъекту в течение по меньшей мере от около 8 ч до по меньшей мере около 24 ч. В другом варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция предлагает терапевтически эффективное количество монометилфумарата субъекту в течение по меньшей мере около 8 ч, по меньшей мере около 10 ч, по меньшей мере около 12 ч, по меньшей мере около 13 ч, по меньшей мере около 14 ч, по меньшей мере около 15 ч, по меньшей мере около 16 ч, по меньшей мере около 17 ч, по меньшей мере около 18 ч, по меньшей мере около 19 ч, по меньшей мере около 20 ч, по меньшей мере около 21 ч, по меньшей мере около 22 ч, по меньшей мере около 23 ч или по меньшей мере около 24 ч или дольше. Например, по меньшей мере около 18 ч. Например, по меньшей мере около 12 ч. Например, около 12 ч. Например, более 12 ч. Например, по меньшей мере около 16 ч. Например, по меньшей мере около 20 ч. Например, по меньшей мере около 24 ч.

Как применяют в данном документе, термин "с отсроченным высвобождением" соответствует лекарственному препарату, который дезинтегрирует и высвобождает активный(е) ингредиент(ы) в организм не сразу. Термин "с отсроченным высвобождением" применяют со ссылкой на лекарственное средство, имеющее профиль высвобождения, в котором имеется предопределенная задержка в высвобождении лекарственного средства после введения. В некоторых вариантах реализации изобретения композиция с отсроченным высвобождением содержит энтеросолюбильное покрытие, которое является барьером, наносимым на пероральный препарат, что предотвращает высвобождение лекарственного средства до того, как он достигнет тонкого кишечника. Композиции с отсроченным высвобождением, такие как энтеросолюбильные покрытия, предотвращают растворение оказывающих раздражающее действие на желудок лекарственных средств от растворения в желудке. Такие покрытия также применяются для защиты кислотоустойчивых лекарственных средств от кислотного воздействия желудка, доставляя их вместо этого в среду кишечника с более основным рН, где они не деградируют, а дают желаемое действие.

Композиция с контролируемым высвобождением по изобретению может быть в виде таблеток или мини-таблеток (обычно от около 1 мм до около 6 мм в диаметре в зависимости от формы мини-таблеток и размера капсулы, применяемой для их хранения). Ядра таблеток могут быть изготовлены путем смешивания пролекарства ММФ с подходящими вспомогательными веществами (такими как скользящие вещества, разбавители, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества и т.п.) перед таблетированием в таблетировочном прессе, оснащенный инструментарием, предназначенным для производства таблеток или мини-таблеток желаемого размера и формы. Характеристики контролируемого высвобождения таблеток или мини-таблеток могут быть адаптированы путем выбора вспомогательных веществ, применяемых для образования ядер таблеток и/или путем нанесения покрытия с контролируемым высвобождением на ядра таблетки. Мини-таблетки могут быть помещены в капсулу соответствующего размера для получения конечной лекарственной формы.

Разбавитель, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, декстрозы, лактозы, сахарозы, маннита, дикальция фосфата и их комбинаций или смесей.

Разрыхлитель, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, крахмала, сшитого поливинилпирролидона (кросповидона) и их комбинаций или смесей.

Альтернативно, композиция с контролируемым высвобождением по изобретению может иметь форму экструдата. Обычно экструдат будет иметь форму гранул, которые могут быть подвергнуты процессу окатывания для получения сфер. Эти ядра экструдата могут быть подвергнуты дополнительной обработке, такой как покрытие, перед тем, как они будут помещены в капсулу соответствующего размера для получения конечной лекарственной формы. Характеристики контролируемого высвобождения отпрессованных сфер, применяемые во время процесса отпрессовывания и/или путем нанесения покрытия с контролируемым высвобождением на отпрессовываемые ядра, могут быть адаптированы с помощью выбора вспомогательных веществ.

В одном варианте реализации изобретения композиция с контролируемым высвобождением содержит отпрессованные сферы или мини-таблетки с отсроченным высвобождением, которые покрыты энтеросолюбильным покрытием. Энтеросолюбильное покрытие защищает лекарственное средство от среды желудка с низким рН, обеспечивая быстрое высвобождение, когда мини-таблетки выходят из желудка и попадают в среду тонкой кишки с более высоким рН. Как будет понятно специалисту в данной области, величина слоя может быть охарактеризована различными способами, такими как процентное увеличение массы (мас. %); масса материала покрытия, добавленная на единицу площади ($\text{мг}/\text{см}^2$) или с точки зрения толщины покрытия (мкм). С точки зрения изготовления покрытие с заданным массовым процентом увеличения является более практичным, поскольку его можно более легко определить и контролировать в процессе. Однако другие параметры, масса нанесенного покрытия на единицу площади и толщина покрытия, также имеют преимущества. Любое количество полимера может быть нанесено на отпрессованные сферы или мини-таблетки при условии, что его достаточно для передачи вышеупомянутых характеристик защиты и быстрого высвобождения, когда сферы/мини-таблетки проходят по желудочно-кишечному тракту.

Полимер с контролируемым высвобождением представляет собой предпочтительный энтеросолюбильный полимер, такой как, например, ацетат фталат целлюлозы, поливинилацетатфталат и акриловая кислота и акрилатные полимеры и сополимеры. Вспомогательные вещества покрытия, такие как пластификаторы и препятствующие прилипанию средства (иногда также называемые антиадгезантами), применены для улучшения способа покрытия и характеристик выпуска и долговечности покрытия.

Пластификатор, предпочтительно, выбирают из группы, состоящей из триацетина, трибутилцитрата, триэтилцитрата, дибутилсебацата, диэтилфталата и их комбинаций или смесей.

Препятствующее прилипанию средство, предпочтительно, выбрано из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, талька и их комбинаций или смесей.

В случае мини-таблеток или отпрессованных сфер с отсроченным высвобождением наносимый уровень покрытия, характеризующийся в процентах массы (т.е. % увеличения массы мини-таблетки/сферы после нанесения покрытия), может составлять от около 2 до около 30% увеличения массы (т.е. сухая масса полимера и вспомогательных веществ покрытия, выраженных в процентах от массы непокрытых гранул) и предпочтительно от 2 до 15% увеличения массы.

Величина слоя может быть охарактеризована в терминах толщины покрытия (мм или мкм). Однако, как будет понятно специалисту в данной области, непокрытые мини-таблетки (ядра мини-таблетки), как правило, имеют цилиндрическую форму с плоскими или изогнутыми концами, а не сферическую, и материалы покрытия не будут наноситься с идеальной однородностью по всей поверхности ядер. Кроме того, отпрессованные ядра, имеющие примерно сферическую форму, могут также проявлять некоторую поверхностную неравномерность, которая может привести к вариации и недостаткам в процессе покрытия. Поэтому толщина покрытия может несколько изменяться в разных областях любого заданного ядра, а также от одного ядра к другому. Любая толщина покрытия, которая предлагает энтеросолюбильную защиту ядер мини-таблеток/отпрессованных сфер, одновременно способствуя быстрому высвобождению пролекарства, как только выходит из среды желудка с низким рН, будет достаточной для целей мини-таблеток или отпрессованных сфер с отсроченным высвобождением. Предпочтительно, покрытие с отсроченным высвобождением будет содержать сополимер метакриловой кислоты и будет иметь толщину от около 40 до около 60 мкм (микрон).

Фиг. 1 представляет собой схематическое представление технологического потока, участвующего в способе изготовления инкапсулированных покрытых мини-таблеток по изобретению. Дополнительные детали способа описаны ниже и в следующих далее Примерах. Полученная лекарственная форма (капсулы) доставляет терапевтически эффективные уровни ММФ, уменьшая раздражение желудка по сравнению с другими композициями ММФ-пролекарство. Со ссылкой на фиг. 1:

ММФ-пролекарство смешивают и, при необходимости, совместно измельчают, с таблетированием вспомогательных веществ (кроме смазки), в промежуточном контейнере для сыпучих материалов, V-измельчителе или подобном;

добавляют смазывающее вещество, а смесь смешивают в течение дополнительного периода;

полученную смесь подают в таблетировочный пресс, где ее прессуют в мини-таблетки; ядра мини-таблеток, полученные таким образом, могут быть применены в виде таблеток с немедленным высвобождением или могут быть обработаны дополнительно (путем применения одного или более функциональных покрытий для получения модифицированных мини-таблеток), и в этом случае применяется следующий этап нанесения покрытия;

мини-таблетки подают в аппарат для нанесения оболочек на таблетки, в котором применяют покрытие, содержащее вспомогательные вещества покрытия и растворитель(и) - либо в виде раствора для покрытия, либо в виде дисперсии;

мини-таблетки помещают в капсулы вплоть до желаемой дозировки с помощью инкапсулятора.

Тип и количество наносимых покрытий будут определять характеристики высвобождения мини-таблеток с модифицированным высвобождением. Например, энтеросолюбильное покрытие может наноситься для обеспечения отсроченного высвобождения, так что пролекарство выпускается всплеском после того, как мини-таблетки прошли через желудок. Альтернативно, пролонгированное высвобождение может быть обеспечено нанесением покрытия с расширенным высвобождением под энтеросолюбильным покрытием, так что лекарственное средство высвобождается расширенным, непрерывным, контролируемым образом, как только мини-таблетки покидают желудок. Разный тип мини-таблеток можно комбинировать в одной капсуле для получения желаемого профиля высвобождения. Например, может быть применена комбинация с отсроченным высвобождением и мини-таблетки с расширенным высвобождением. Альтернативно, мини-таблетки с немедленным высвобождением и с модифицированным высвобождением могут быть смешаны в разных пропорциях и заполнены капсулами для получения лекарственных форм, имеющих разную силу и профилирование высвобождения.

Фиг. 2 представляет собой схематическое представление технологического потока, участвующего в способе изготовления покрытых отпрессованных сфер по изобретению. Дополнительные детали способа описаны ниже и в следующих далее примерах. Полученная лекарственная форма (капсулы) доставляет терапевтически эффективные уровни ММФ. Также считается, что покрытые отпрессованные сферы по изобретению могут привести к снижению раздражения желудка и другие побочные эффекты, часто связанные с лечением пролекарством ММФ. Со ссылкой на фиг. 2:

ММФ-пролекарство смешивают с экструзионным полимером, и любыми другими вспомогательными веществами, которые могут быть необходимы, в промежуточном контейнере для сыпучих материалов, V-измельчителе или подобном;

полученную смесь вводят в экструдер, где он подвергается нагреванию, а затем выталкивают через матрицу для получения экструдированных нитей (эти нити будут цилиндрическими, когда применяют круглый штамп);

экструдированные нити нарезают на мелкие цилиндрические или стержнеобразные гранулы, которые закругляют в сферы;

экструдированные сферы затем подают в аппарат для нанесения оболочек, в котором применяют покрытие, содержащее вспомогательные вещества покрытия и растворитель(и) - либо в виде раствора для покрытия, либо в виде дисперсии;

экструдированные сферы помещают в капсулы вплоть до желаемой дозировки с помощью инкапсулятора.

Тип и количество наносимых покрытий будут определять характеристики высвобождения готовой лекарственной формы. Например, энтеросолюбильное покрытие может наноситься для обеспечения отсроченного высвобождения, так что пролекарство выпускается всплеском после того, как отпрессованные сферы прошли через желудок. Альтернативно, пролонгированное высвобождение может быть обеспечено нанесением покрытия с расширенным высвобождением под энтеросолюбильным покрытием, так что лекарственное средство высвобождается расширенным, непрерывным, контролируемым образом, как только отпрессованные сферы покидают желудок. Различные типы сфер могут быть объединены в одной капсуле для получения желаемого профильного высвобождения. Например, может быть применена комбинация с отсроченным высвобождением и сферы с расширенным высвобождением. Альтернативно, отпрессованные сферы с немедленным высвобождением и с модифицированным высвобождением могут быть смешаны в разных пропорциях и заполнены капсулами для получения лекарственных форм, имеющих разную силу и профилирование высвобождения.

Специалисту в данной области будет понятно, что при принятии решения о выборе вспомогательных веществ для таблетирования и покрытия ключевыми факторами являются: (i) совместимость между вспомогательным(и) веществом(ами) и пролекарством; и (ii) потенциал вспомогательного вещества воздействовать на высвобождение пролекарства из композиции. Матрицеобразующее вещество (совместимость вспомогательное вещество/пролекарство) может быть легко определено с помощью исследования совместимости, что является обычной практикой в области фармацевтики. Хотя последнее (воздействие на выпуск пролекарства) может быть легко определено с помощью исследования растворения *in vitro*, что снова является обычной практикой. Соответственно, специалист в данной области легко поймет, что могут быть применены различные перестановки и комбинации вспомогательных веществ, описанных в общих терминах выше, при условии достижения приемлемых характеристик совместимости и высвобо-

ждения.

Соединения

Предлагаемое в данном документе представляет собой фармацевтические композиции, содержащие 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль и энтеросолюбильный полимер. Фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель или смазывающее вещество. Фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель, смазывающее вещество и энтеросолюбильный полимер.

В другом варианте реализации изобретения, 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат эффективно преобразуется в активные соединения, то есть монометилфумарат, при пероральном введении. Например, около 50 мол.%, около 55 мол.%, около 60 мол.%, около 65 мол.%, около 70 мол.%, около 75 мол.%, около 80 мол.%, около 85 мол.%, около 90 мол.% или более 90 мол.% общей вводимой дозы 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата превращается в монометилфумарат при пероральном введении.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено различными способами с применением коммерчески доступных исходных материалов, известных в литературе соединений или из легко полученных промежуточных соединений с применением стандартных способов и процедур синтеза, известных специалистам в данной области техники, или которые будут очевидны специалистам в данной области в контексте изложенной в данном документе информации. Стандартные синтетические способы и процедуры для получения органических молекул и трансформаций функциональных групп, и манипуляций могут быть получены из соответствующей научной литературы или из стандартных учебников в данной области. Не ограничиваясь одним или несколькими источниками, классические тексты, такие как Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; и Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, включенные посредством ссылки, являются полезными и признанными справочными учебниками органического синтеза, известными специалистам в данной области. Описания синтетических способов, описанных в данном документе, предназначены для иллюстрации, а не для ограничения общих процедур для получения соединений по настоящему изобретению.

Фармакокинетические характеристики

В варианте реализации изобретения, фармацевтические композиции демонстрируют определенные желательные фармакокинетические характеристики. Концентрация активного ингредиента или лекарственного средства в плазме в точке максимальной концентрации, $C_{\text{макс}}$, может быть связана с кратковременными побочными эффектами или побочными эффектами, которые могут последовать за введением дозы лекарственного средства, такого как диметилфумарат. Обычно при введении лекарственного средства субъект испытывает быстрый всплеск концентрации лекарственного средства в плазме. Высокая $C_{\text{макс}}$ может проявляться у субъекта как одно или более побочных эффектов. Таким образом, чтобы уменьшить вероятность таких побочных эффектов, может оказаться желательным, чтобы лекарственное средство вызывало более низкую $C_{\text{макс}}$. Дополнительно, продление времени абсорбции ($T_{\text{зап}}$) лекарственного средства также может быть желательным, поскольку это обеспечивает у субъекта более длительное воздействие лекарственного средства, что может обеспечить более эффективное лечение по сравнению с периодически перемежающимися концентрациями лекарственного средства в плазме.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут обеспечить множество терапевтических преимуществ, которые не достигаются с ранее известными препаратами сложного эфира фумаровой кислоты, такими как диметилфумарат или представленный на сегодняшний день на рынке состав, TECFIDERA®. Например, одно преимущество фармацевтических композиций, описываемых в данном документе, заключается в том, что они могут поддерживать в случае абсорбции, $T_{\text{зап}}$ (смотри табл. 4.1) более длительное время запаздывания, с тем, чтобы увеличить период между введением фармацевтической композиции и обнаруживаемыми уровнями лекарственного средства в плазме. В качестве еще одного преимущества, фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут иметь более низкие, более устойчивые пиковые величины в плазме, например, $C_{\text{макс}}$ (смотри табл. 4.1 и фиг. 10), с тем, чтобы уменьшить частоту и тяжесть возможных побочных эффектов (смотри табл. 4.2).

В одном аспекте, предлагаемое в настоящем документе представляет собой способ лечения рассеянного склероза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль, и дополнительно, при этом введение фармацевтической композиции предлагает один или более из следующих фармакокинетических параметров:

- i) среднюю $C_{\text{макс}}$ монометилфумарата от около 1,8 мкг/мл до около 2,5 мкг/мл в плазме крови субъекта;
- ii) среднюю ППК_{посл} монометилфумарата от около 4,0 мк·ч/мл до около 5,0 мк·ч/мл в плазме крови субъекта;
- iii) медианное $T_{\text{макс}}$ монометилфумарата от около 2,75 ч до около 3,5 ч в плазме крови субъекта;

iv) медианный период полувыведения в конечной фазе ($t_{1/2}$) монометилфумарата от около 0,65 ч до около 0,8 ч в плазме крови субъекта; и v) медианное $T_{зап}$ монометилфумарата в случае абсорбции от около 1 ч до около 2 ч.

В одном варианте реализации изобретения, фармацевтическая композиция предлагает одно или более из следующих фармакокинетических параметров:

- i) среднюю $C_{макс}$ монометилфумарата около 2,0 мкг/мл в плазме крови субъекта;
- ii) среднюю $ППК_{посл}$ монометилфумарата около 4,2 мк·ч/мл в плазме крови субъекта;
- iii) медианное $T_{макс}$ монометилфумарата около 3 ч в плазме крови субъекта;

iv) медианный период полувыведения монометилфумарата в конечной фазе ($t_{1/2}$) около 0,75 ч в плазме крови субъекта; и

- v) медианное $T_{зап}$ монометилфумарата в случае абсорбции около 1,5 ч.

В одном варианте реализации изобретения, фармацевтическая композиция предлагает следующие фармакокинетические параметры:

- i) среднюю $C_{макс}$ монометилфумарата около 2,0 мкг/мл в плазме крови субъекта;
- ii) среднюю $ППК_{посл}$ монометилфумарата около 4,2 мк·ч/мл в плазме крови субъекта; и
- iii) среднее $T_{зап}$ монометилфумарата в случае абсорбции около 1,5 ч.

В одном варианте реализации изобретения, фармацевтическая композиция находится в твердой пероральной лекарственной форме. В другом варианте реализации изобретения, твердая пероральная лекарственная форма содержит от приблизительно 210 мг до приблизительно 630 мг 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата и, дополнительно, при этом введение субъекту предлагает одно или более из следующих фармакокинетических параметров:

i) среднюю $C_{макс}$ монометилфумарата от около 1,8 мкг/мл до около 2,5 мкг/мл в плазме крови субъекта;

ii) среднюю $ППК_{посл}$ монометилфумарата от около 4,0 мк·ч/мл до около 5,0 мк·ч/мл в плазме крови субъекта;

- iii) медианное $T_{макс}$ монометилфумарата от около 2,75 ч до около 3,5 ч в плазме крови субъекта;

iv) медианный период полувыведения в конечной фазе ($t_{1/2}$) монометилфумарата от около 0,65 ч до около 0,8 ч в плазме крови субъекта; и v) медианное $T_{зап}$ монометилфумарата в случае абсорбции от около 1 ч до около 2 ч.

В дополнительном варианте реализации изобретения, твердая пероральная лекарственная форма содержит приблизительно 420 мг 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут также характеризоваться их фармакокинетическими параметрами. Как применяют в данном документе, "фармакокинетические параметры" описывают *in vivo* характеристики активного ингредиента с течением времени, в том числе, например, концентрацию активного ингредиента в плазме.

В контексте данного документа " $C_{макс}$ " означает измеренную концентрацию активного ингредиента или лекарственного средства (например, монометилфумарата (ММФ)) в точке максимальной концентрации в плазме.

В контексте данного документа " $T_{макс}$ " соответствует времени, когда концентрация в плазме активного ингредиента или лекарственного средства (такого как ММФ) является самой высокой.

В контексте данного документа "ППК" представляет собой площадь под кривой графика концентрации (как правило, концентрации в плазме) активного ингредиента или лекарственного средства (например, ММФ) в зависимости от времени, измеренную в один момент времени, по отношению к другому.

В контексте данного документа " $T_{зап}$ " соответствует времени запаздывания поглощения активного ингредиента.

В контексте данного документа " $t_{1/2}$ " соответствует периоду полувыведения активного ингредиента или лекарственного средства (такого как ММФ) у субъекта (как правило, в плазме).

В контексте данного документа " $T_{посл}$ " соответствует конечной точке времени, для которой были записаны данные.

В контексте данного документа "% КД" соответствует коэффициенту дисперсии между субъектами.

Способы лечения

Неврологическое заболевание представляет собой рассеянный склероз. Смотри, например, патент США № 8007826, WO2005/099701 и WO2004/082684, которые включены в виде ссылки в их полном объеме.

Существует четыре основных клинических типа РС: 1) возвратно-ремиттирующий РС (ВРРС), характеризующийся четко выраженными рецидивами с полным восстановлением или с последствиями и остаточным нарушением после выздоровления; периоды между рецидивами болезни характеризуются отсутствием прогрессирования заболевания; 2) вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), характеризующийся начальным возвратно-ремиттирующим курсом, сопровождающимся прогрессированием с или без случайных рецидивов, незначительных ремиссий и плато; 3) первично-прогрессирующий РС (ППРС),

характеризующийся прогрессирующим заболеванием с момента появления с временными плато и возможными временными незначительными улучшениями; и 4) прогрессирующий с обострениями РС (ПОРС), характеризующийся прогрессирующим заболеванием, с явными острыми рецидивами, с или без полного выздоровления; периоды между рецидивами характеризуются продолжающимся прогрессирующим заболеванием.

Клинически болезнь чаще всего представляет собой возвратно-ремиттирующую болезнь и, в меньшей степени, выступает в качестве устойчивого прогрессирования неврологической нетрудоспособности. Возвратно-ремиттирующий РС (ВРРС) представлен в виде повторяющихся приступов фокальной или мультифокальной неврологической дисфункции. Обострения могут возникать, ремиттировать и повторяться, казалось бы, случайным образом на протяжении многих лет. Ремиссия часто является неполной и, по мере того, как одно обострение следует за другим, возникает постепенная нисходящая прогрессия с увеличением постоянного неврологического нарушения. Обычный курс ВРРС характеризуется повторяющимися рецидивами, связанными, у большинства пациентов, с возможным началом прогрессирующего заболевания. Последующий ход заболевания является непредсказуемым, хотя у большинства пациентов с ремиттирующим-рецидивирующим заболеванием в конечном итоге будет развиваться вторично-прогрессирующее заболевание. На возвратно-ремиттирующей фазе, рецидивы чередуются с периодами клинической неактивности и могут или не могут быть отмечены последствиями в зависимости от наличия неврологического нарушения между эпизодами. Периоды между рецидивами во время возвратно-ремиттирующей фазы являются клинически стабильными. С другой стороны, у пациентов с прогрессирующим РС наблюдается неуклонный рост нарушений, как определено выше, либо с начала, либо после периода эпизодов, но это обозначение не исключает дополнительного появления новых рецидивов.

Предлагаемое в настоящем документе представляет собой способ лечения рассеянного склероза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

Предлагаемое в настоящем документе также представляет собой способ лечения неврологического расстройства путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, как описано выше, содержащей 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль.

Предлагаемое в настоящем документе также представляет собой способы снижения вероятности возникновения индуцированного лекарственным средством желудочно-кишечного расстройства у субъекта, который в настоящее время лечится диметилфумаратом (таким как TECFIDERA®) или который рассматривает лечение диметилфумаратом.

В одном варианте реализации изобретения предлагаемое в настоящем документе также представляет собой способ снижения вероятности возникновения индуцированного лекарственным средством желудочно-кишечного расстройства у субъекта, который в настоящее время лечится диметилфумаратом (таким как TECFIDERA®) или который рассматривает лечение диметилфумаратом, включающее введение субъекту фармацевтической композиции по изобретению.

В одном варианте реализации изобретения желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, включающей диарею, отрыжку, метеоризм, тошноту и рвоту. В другом варианте реализации изобретения желудочно-кишечное расстройство представляет собой тошноту.

Предлагаемое в данном документе также представляет собой способы снижения межиндивидуальных колебаний фармакокинетического параметра монометилфумарата в популяции пациентов, которые лечатся диметилфумаратом (например, TECFIDERA®).

В одном варианте реализации изобретения фармакокинетический параметр монометилфумарата представляет собой среднюю $C_{\text{макс}}$ и, дополнительно, при этом среднюю $C_{\text{макс}}$ монометилфумарата около 2,0 мкг/мл достигают в плазме крови субъекта с %КД менее 40%.

В одном варианте реализации изобретения фармакокинетический параметр монометилфумарата представляет собой среднюю ППК_{посл} и, дополнительно, при этом среднюю ППК_{посл} монометилфумарата около 4,2 мк·ч/мл достигают в плазме крови субъекта с %КД менее 35%.

В контексте данного документа термины "лечить" или "лечение" болезни, расстройства или синдрома, означают угнетение заболевания, расстройства или синдрома, то есть остановку его развития; и облегчение болезни, расстройства или синдрома, то есть вызывая регресс болезни, расстройства или синдрома.

В контексте данного документа термины "эффективное количество", "фармацевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству средства для обеспечения желаемого биологического, терапевтического и/или профилактического результата. Этим результатом может быть сокращение, улучшение, смягчение, уменьшение, отсрочка и/или облегчение одного или нескольких признаков, симптомов или причин заболевания или любого другого желательного изменения биологической системы.

В контексте данного документа "нуждающийся в этом субъект" является субъектом, имеющим неврологическое заболевание. В одном варианте реализации изобретения нуждающийся в этом субъект име-

ет рассеянный склероз. "Субъект" включает млекопитающее. Млекопитающим может быть, например, любым млекопитающее, например, человек, примат, птица, мышь, крыса, домашняя птица, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. В одном варианте реализации изобретения млекопитающее представляет собой человека.

Эксперимент

Пример 1. Синтез выбранных соединений формулы (I).

Общая процедура 1.

К смеси монометилфумарата (ММФ) (1.0 эквивалент) и НВТУ (1.5 эквивалента) в диметилформамиде (25 мл на г ММФ) добавляли основание Хунига (2.0 эквивалентов). Темно-коричневый раствор перемешивали в течение 10 мин, превращая в коричневую суспензию, перед добавлением спирта (1.0 -1.5 эквивалента). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и экстрагировали продукт в этилацетат три раза. Объединенные органические слои промывали водой три раза, сушили сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали в вакууме при 45°C для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле и в некоторых случаях дополнительно очищали растиранием с диэтиловым эфиром с получением чистого желаемого сложноэфирного продукта. Все спирты были либо коммерчески доступными, либо изготовлены по известным в литературе методикам.

В качестве альтернативы НВТУ (N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат), возможно применять любой из следующих связывающих реагентов: EDCI/HOBt (N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид/гидроксibenзотриазол гидрат); COMU (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбоний гексафторфосфат); TBTU (O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат); ТАТУ (O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат); Охута (этил(гидроксиимино)цианоацетат); РуВОР ((бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат); НОТТ (S-(1-оксидо-2-пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилтиуроний гексафторфосфат); FDPP (пентафторфенилдифенилфосфинат); ТЗР (пропилфосфоновый ангидрид); DMTMM (4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиний тетрафторборат); РуОxim ([этил циано(гидроксиимино)ацетато-O²]три-1-пирролидинилфосфоний гексафторфосфат); TSTU (N,N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимидил)уроний тетрафторборат); TDBTU (O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат); TPTU (O-(2-оксо-1(2H)пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат); ТОТУ (O-[(этоксикарбонил)циано-метиламино]-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат); IIDQ (изобутил-1,2-дигидро-2-изобутоксид-1-хинолинкарбоксилат); или РуСИU (хлордипирролидинокарбоний гексафторфосфат).

В качестве альтернативы основанию Хунига (диизопропилэтиламин) возможно применять любое из следующих аминных оснований: триэтиламин; трибутиламин; трифениламин; пиридин; лутидин (2,6-диметилпиридин); коллидин (2,4,6-триметилпиридин); имидазол; ДМАП (4-(диметиламино)пиридин); DABCO (1,4-диазабиицикло[2.2.2]октан); DBU (1,8-диазабиицикло[5.4.0]ундец-7-ен); DBN (1,5-диазабиицикло[4.3.0]нон-5-ен); или PROTON SPONGE (N,N,N',N'-тетраметил-1,8-нафталиндиамин).

Общая процедура 2. Преобразование сложноэфирного продукта в гидрохлоридную соль.

К смеси сложноэфирного продукта в диэтиловом эфире (25 мл на г) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (1.5 эквивалента). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Растворитель декантировали, добавляли больше диэтилового эфира и снова декантировали растворитель. Оставшуюся смесь затем концентрировали в вакууме при 45°C и дополнительно высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 ч с получением твердой соли HCl.

Общая процедура 3.

В 100 мл одностороннюю круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и входом/выходом для азота, добавляли 11 мл раствора МТБЭ, содержащего свежеприготовленный монометилфумарилхлорид (4.9 г, 33 ммоль) и 50 мл дополнительного МТБЭ при 20°C. Полученный желтый раствор охлаждали до температуры <20°C с помощью водяной бани со льдом. Затем, по каплям добавляли спирт (33 ммоль, 1 экв.), с помощью шприца, за приблизительно 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре <20°C в течение 10 мин, после чего охлаждающую баню удаляли, а реакционную смесь оставляли нагреваться до 20°C и перемешивали при температуре 20°C в течение 16 ч. Реакцию считали завершенной с помощью ТСХ спустя 16 ч при к.т. Реакционную смесь отфильтровывали через среднюю стеклянную воронку, чтобы собрать белесоватые твердые вещества. Твердые вещества сушат в вакуумной печи при 25°C в течение ночи, получая конечный продукт в виде соли HCl. Все спирты были либо коммерчески доступными, либо изготовлены по известным в литературе методикам.

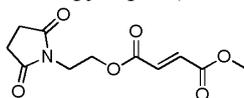
Общая процедура 4. Алкилирование с помощью подходящего алкилхлорида.

Смесь монометилфумарата (ММФ) (1.3 эквивалента), алкилхлорид (1 эквивалента) и карбонат калия (1.5 эквивалента) в ацетонитриле или диметилформамиде (50 мл на г ММФ) нагревали при от 20 до 65°C в течение ночи. Смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, а органическую фазу высушивали (MgSO₄). Фильтрация и удаление растворителя при пониженном давлении давали неочищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

Химический анализ/процедуры

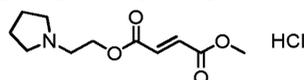
Спектры ЯМР, описанные в настоящем документе, получали с помощью ЯМР-спектрометра Varian 400 МГц с применением стандартных способов, известных в данной области техники.

2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат (соединение 1)



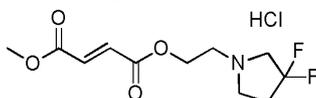
2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат 1 синтезировали в соответствии с общей процедурой 1 (1.03 г, 35%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 6.81 (2H, дд, $J=15,8$ Гц); 4.36 (2H, т, $J=5,3$ Гц); 3.84 (2H, т, $J=5,1$ Гц); 3.80 (3H, с); 2.73 (4H, с). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256.07$.

Метил(2-(пирролидин-1-ил)этил)фумарат гидрохлорид (соединение 2)



Гидрохлорид метил(2-(пирролидин-1-ил)этил)фумарата 2 синтезировали в соответствии с общей процедурой 3. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.12 (с, 1H), 6.94 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 6.82 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 4.53-4.46 (м, 2H), 3.76 (с, 3H), 3.61 - 3.45 (м, 4H), 3.11-2.94 (м, 2H), 2.06 - 1.79 (м, 4H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228.46$.

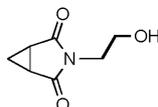
2-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)этилметилфумарат гидрохлорид (соединение 3)



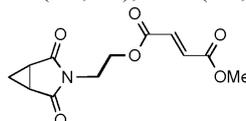
2-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)этилметилфумарат 3 синтезировали из 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этанола, следуя общей процедуре 1.

2-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)этилметилфумарат превращали в гидрохлорид 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этилметилфумарат, следуя общей процедуре 2 (0.55 г, 69%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО); δ 6.79 (2H, д); 4.20-4.39 (2H, м), 3.81 (2H, т), 3.66 (3H, с), 3.53-3.65 (4H, м), 2.54 (2H, сеп). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 264.14$.

2-(2,4-Диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этилметилфумарат (соединение 4)

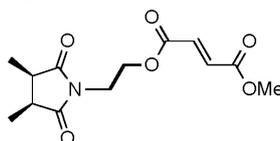


3-Оксабицикло[3,1,0]гексан-2,4-дион (1.0 г, 8.9 ммоль) и этаноламин (545 мг, 8.9 ммоль) нагревали при 200°C в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc), получая 3-(2-гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-дион (1.06 г, 77%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.71 (2H, т), 3.56 (2H, т), 2.51 (2H, дд), 1.95 (1H, ушс), 1.59-1.43 (2H, м).



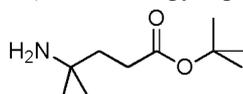
2-(2,4-Диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этилметилфумарат 4 синтезировали из 3-(2-гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-диона, следуя общей процедуре 1 (452 мг, 53%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6.81 (2H, д), 4.28 (2H, т), 3.80 (3H, с), 3.69 (2H, т), 2,48 (2H, дд), 1.59-1.49 (1H, м), 1.44-1.38 (1H, м). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268.11$.

2-((3R,4S)-3,4-Диметил-2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат (соединение 5)



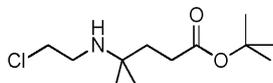
Рацемический 2-((3R,4S)-3,4-диметил-2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат 5 синтезировали из рацемического (3R,4S)-1-(2-гидроксиэтил)-3,4-диметилпирролидин-2,5-диона, следуя общей процедуре 1 (0.54 г, 44%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 6.81-6.80 (2H, м), 4.37 (2H, т), 3.82 (2H, т), 3.80 (3H, с), 3.00-2.88 (2H, м), 1.25-1.18 (6H, м). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284.2$

2-(2,2-Диметил-5-оксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат (соединение 6)

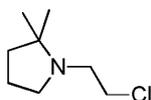


Трет-бутилакрилат (19,7 мл, 134,8 ммоль) добавляли по каплям за 10 мин к кипящему с обратным

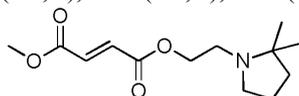
холодильником раствору 2-нитропропана и Triton B (40% в метаноле) (440 мкл) в этаноле (50 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный остаток, который растворяли в этаноле (200 мл) и гидрировали в течение ночи (300 фунтов на кв. дюйм) с применением никеля Ренея (приблизительно 15 г). Реакционную смесь отфильтровали через целит. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая трет-бутил-4-амино-4-метилпентаноат (15.82 г, 63% выхода). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.26 (2H, т), 1.65 (2H, т), 1.43 (9H, с), 1.68 (6H, с).



К раствору трет-бутил-4-амино-4-метилпентаноата (3.0 г, 16.04 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли хлорацетальдегид (45% в H_2O) (6.7 мл, 38.4 ммоль), затем уксусную кислоту (2 мл, 35.0 ммоль). Спустя 1.5 ч добавляли цианоборгидрид натрия (1.51 г, 24.0 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и дихлорметаном (300 мл). Органическую фазу высушивали (MgSO_4). Фильтрация и удаление растворителя при пониженном давлении давали трет-бутил-4-((2-хлорэтил)амино)-4-метилпентаноат (3.90 г, 98% выхода). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.63 (2H, т), 2.85 (2H, т), 2.24 (2H, т), 1.67 (2H, т), 1.44 (9H, с), 1.07 (6H, с).

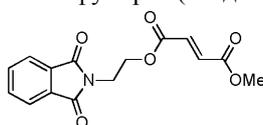


Смесь трет-бутил-4-((2-хлорэтил)амино)-4-метилпентаноата (3.9 г, 15.7 ммоль) и трифторуксусной кислоты (27 мл) в дихлорметане (80 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дополнительном дихлорметане и снова концентрировали. Это повторяли дополнительно 3 раза до тех пор, пока не удаляли большую часть избыточной трифторуксусной кислоты. Остаток растворяли в дихлорметане (500 мл) и гидрохлориде N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (4.61 г, 24.1 ммоль), добавляли гидрат гидроксibenзотриазола (3.25 г, 24.1 ммоль) и диизопропилэтиламин (21 мл, 120 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой (300 мл) и высушивали (MgSO_4). Фильтрация и удаление растворителя при пониженном давлении давали неочищенный остаток, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гептан относительно этилацетата), получая 1-(2-хлорэтил)-5,5-диметилпирролидин-2-он (1.24 г, 44% выхода). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.61 (2H, т), 3.41 (2H, т), 2.38 (2H, т), 1.88 (2H, т), 1.24 (6H, с).



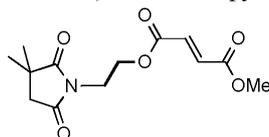
2-(2,2-Диметил-5-оксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат 6 синтезировали из 1-(2-хлорэтил)-5,5-диметилпирролидин-2-она, следуя общей процедуре 4 (1.02 г, 41%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 6.85 (2H, д), 4.33 (2H, т), 3.80 (3H, с), 3.41 (2H, т), 2.39 (2H, т), 1.88 (2H, т), 1.23 (6H, с), m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270.17$.

2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)этилметилфумарат (соединение 7)



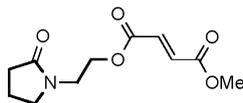
2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)этилметилфумарат 7 синтезировали из 2-(2-гидроксиэтил)изоиндолин-1,3-диона, следуя общей процедуре 1 (0.63 г, 79%). ^1H ЯМР (300 МГц, MeOD): 7.87-7.77 (4H, м), 6.74-6.73 (2H, м), 4.45-4.40 (2H, м), 4.01-3.96 (2H, м), 3.76 (3H, с), m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304.1$.

2-(3,3-Диметил-2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат (соединение 8)



2-(3,3-Диметил-2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат 8 синтезировали из 1-(2-гидроксиэтил)-3,3-диметилпирролидин-2,5-диона, следуя общей процедуре 1 (0.72 г, 74%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 6.83 (1H, д), 6.77 (1H, д), 4.38 (2H, т), 3.82 (1H, т), 3.80 (3H, с), 2.55 (2H, с), 1.31 (6H, с), m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284.1$.

Метил(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)фумарат (соединение 9)



Метил(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)фумарат 9 синтезировали из 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-она, следуя общей процедуре 1 (0.68 г, 73%). ¹H ЯМР (300 МГц, MeOD): 6.85 (2H, c), 4.33 (2H, т), 3.80 (3H, c), 3.59 (2H, т), 3.46 (2H, т), 2.37 (2H, т), 2.03 (2H, дт). [M+H]⁺ = 242.1.

Пример 2. Композиции с контролируемым высвобождением 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил-метилфумарата (соединение 1).

Источник различных материалов и оборудования указывается в примере. Если источник не указан, материал или оборудование будут легко доступны для квалифицированного специалиста. В следующем примере: "ЕФ" означает Европейская Фармакопея; "НФ" означает Национальный формуляр; и "ФСША" означает Фармакопею США.

Пример 2.1.

2.1.1. Ядра минитаблеток соединения 1 (непокрытые).

Ядра минитаблеток для применения в композициях по изобретению были получены с применением материалов, приведенных ниже в табл. 2.1.1.

Таблица 2.1.1. Ядра минитаблеток соединения 1

Материал	Количество	
	(мг/мини- таблетка)	Количество (масс.%)
Соединение 1	7.00	87.50
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel [®] PH102)	0.36	4.50
Кросповидон	0.40	5.00
Коллоидный диоксид кремния	0.16	2.00
Стеарат магния (не бычий)	0.08	1.00
Всего	8.00	100.00

Ядра минитаблеток изготавливали по шкале 4.5 кг следующим образом:

1. Смешивание: пролекарство (соединение 1), коллоидный диоксид кремния и кросповидон пропускали через 500 мкм экран и загружали в 25-литровый v-образный измельчитель. Смесь смешивали в течение 15 мин при 18 об/мин. Затем добавляли стеарат магния с последующим дополнительным смешиванием в течение дополнительных 5 мин при 18 об/мин.

2. Прессование: смесь из предыдущего этапа спрессовывали в мини-таблетки, применяя настройки таблетировочного пресса Riva PICCOLA, 8 положений (Riva Eugore - Альдершот, Великобритания), с одним наконечником, каждый пуансон имеет обычный вогнутый наконечник 2 мм. Полученные мини-таблетки имели массу приблизительно 8 мг (диапазон от 7.2 до 8.8 мг), толщину приблизительно 2.00 мм ($\pm 5\%$) и твердость приблизительно 9 N.

2.1.2. Мини-таблетки соединения 1 с отсроченным высвобождением.

Дисперсию покрытия получали путем растворения Eudragit L100-55 (0.210 кг) в смеси 60:40 изо-пропилового спирта (ИПС) и воды (2.644 кг) и смешения в триэтилцитрате (0.042 кг), коллоидном диоксиде кремния (0,042 г) и тальке (0.042 кг). Покрывающий раствор наносили на ядра мини-таблеток из Раздела 2.1.1 с использованием аппарата для нанесения оболочек Vector LDSCS-3 (Freund-Vector Corp, Айова, США). Покрытие наносили для достижения 15% увеличения массы, что соответствует толщине покрытия приблизительно 40-60 мкм.

Окончательный состав мини-таблеток с ОВ показан в табл. 2.1.2. Затем мини-таблетки заполняли капсулы из ГПМЦ размера ОО, чтобы получить требуемую дозировку соединения 1. Например, соответствующими количествами мини-таблеток заполняли 1, 2 или 3 капсулы размера ОО для достижения доз в 49, 70, 105, 210, 420, 455, 630, 840, 980 1120 и 1470 мг (все массы приведены как мг пролекарства).

Таблица 2.1.2. Композиция минитаблетки с ОВ

Материал	Источник	Функция	Количество (мг/минитаблетка)	Количество (масс.%)
<i>Ядро минитаблетки</i>				
Соединение 1	[1]	Пролекарство ММФ	7.00	76.09
Микрокристаллическая целлюлоза	FMC	Разбавитель/связующее вещество	0.36	3.91
Кросповидон	BASF	Разрыхлитель	0.40	4.35
Коллоидный диоксид кремния	Evonik	Средство для повышения текучести	0.16	1.74
Стеарат магния (не бычий)	Coviden-Mallinkrodt	Смазывающее вещество	0.08	0.87
<i>Покрытие с отсроченным высвобождением</i>				
*				
Сополимер метакриловой кислоты, тип С **	Evonik Rohm GmbH	Полимер с отсроченным высвобождением	0.75	8.15
Триэтилцитрат	Jungbunzlauer	Пластификатор	0.15	1.63
Коллоидный диоксид кремния	Evonik	Препятствующее прилипанию средство	0.15	1.63
Тальк (стерилизованный)	Custom Powders Ltd	Препятствующее прилипанию средство	0.15	1.63
Всего			9.20	100.00

[1] Подготовлено согласно примеру 1;

*В качестве растворителей для ОВ полимера при нанесении покрытия применяли очищенные воду и изопропиловый спирт, но если они присутствуют в конечном составе только в следовых количествах;

**ФСША/НФ Eudragit L100-55, Evonik Industries AG, Эссен, Германия.

2.1.3. Профили высвобождения in vitro.

Табл. 2.1.3 приводит профиль растворения in vitro инкапсулированных мини-таблеток с отсроченным высвобождением (455 мг соединения 1), полученных выше. Валидированный способ ВЭЖХ определял полное высвобождение (т.е. комбинированные концентрации ММФ, соединения 1 и продуктов гидролиза соединения 1, отличных от ММФ) с применением следующего устройства и условий - аппарата типа I ФСША (размер ячеек 40 меш); вращение: 150 об./мин.; среда: 900 мл 1.0 N HCl в течение первых двух часов, с последующей заменой на pH 6.8 фосфатный буфер; температура: 37.0±0.5°C.

Таблица 2.1.3. Данные по растворению мини-таблетки соединения 1 с отсроченным высвобождением в капсулах из ГПМЦ размера ОО

Момент времени (часов)	% высвобожденных (Среднее n=6)
0	0
2 *	0
2.25	26
2.5	75
2.75	96
3	99
3.5	100
4	100
4.5	100
5	100

*Переводили из 1.0 N соляной кислоты в фосфатный буфер (pH 6.8) спустя два часа.

Данные из табл. 2.1.3 проиллюстрированы на фиг. 3, из которых видно, что после замены среды с низким pH на фосфатный буфер с pH 6,8, пролекарство быстро высвобождается. Это указывает на то, что энтеросолюбильное покрытие, наносимое на мини-таблетки, защищает пролекарство в кислой среде, но легко способствует высвобождению, когда для мини-таблеток его заменяли на фосфатный буфер.

2.1.4. Стабильность.

Капсулы, содержащие мини-таблетки (455 мг соединения 1), полученные выше, помещали в условия испытания стабильности в герметичных бутылках из ПЭВП, без десиканта, при температуре/относительной влажности 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ. Хорошую стабильность наблюдали при хранении в течение трех месяцев (t = 3 месяцев), при общем количестве примесей менее 0.2% при каждом наборе условий. В обоих случаях профиль высвобождения капсул *in vitro* при t=3 месяцев, исследованный в соответствии со способом, изложенным в разделе 1.3 выше, был практически таким же, как при t=0 (как подробно изложено в табл. 2.1.3 и фиг. 3).

Пример 2.2.

2.2.1. Ядра минитаблеток.

Дополнительные ядра мини-таблеток, содержащие соединение 1 и имеющие композиции от 2(a) до 2(f), изложенные в табл. 2.2.1, получали в соответствии со способом, изложенным в разделе 2.1.1. Там ядра могут быть покрыты отсроченным высвобождением покрытием, такими, как изложены в разделе 2.1.2.

Таблица 2.2.1. Композиции ядра мини-таблеток с ОВ соединения 1 2(a) - 2(f).
Источники материалов в соответствии с табл. 2.1.2.

Материал *	2(a) (масс.%)	2(b) (масс.%)	2(c) (масс.%)	2(d) (масс.%)	2(e) (масс.%)	2(f) (масс.%)
<i>Ядро минитаблетки</i>						
Соединение 1	87.0	92.5	92.5	87.0	81.0	88.0
Микрокристаллическая целлюлоза	8.0	2.5	2.0	2.0	8.0	4.5
Кросповидон	2.0	2.0	2.5	8.0	8.0	4.5
Коллоидный диоксид кремния	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Стеарат магния (не бычий)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Всего	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

2.2.2. Величина покрытия с ОВ.

Мини-таблетки с отсроченным высвобождением, содержащие соединение 1 и имеющие разные величины полимерного покрытия с отсроченным высвобождением, были получены с применением ядра мини-таблеток с композицией, изложенной в табл. 2.1.1. Дисперсию покрытия получали в соответствии с разделом 2.1.2 за тем исключением, что коллоидный диоксид кремния упустили, а применяемая система растворителей представляла собой смесь 90:10 ИПС/вода. Ядра мини-таблеток покрывали до величин 2, 7, 12 и 13% прироста массы (композиций от 2(g) до 2(j), соответственно). Графики растворения (проводимые в соответствии с методологией, изложенной в разделе 2.1.3) показаны на фиг. 4. На фигуре видно, что каждая композиция обеспечивала хорошую энтеросолюбильную защиту с практически нулевым высвобождением, происходящим до замены на фосфатный буфер с рН 6.8.

Пример 2.3.

Смеси соединения 1 и полиэтиленоксида (ПЭО) экструдировали с применением "мини-экструдера" Three-Tec (с двойным винтом 12 мм и круглой головкой диаметром 2 мм, Three-Tec GmbH, Сон, Швейцария) в соответствии с деталями, указанными в табл. 2.3.1. Нити экструдата нарезали и окатывали (измельчитель и окатыватель Three-Tec; Three-Tec GmbH, Сон, Швейцария), получая сферизированные отпрессованные ядра с загруженным лекарственным средством. Отпрессованные сферы, таким образом, покрывали энтеросолюбильным покрытием (содержащим L100-55 Eudragit® в соответствии с табл. 2.1.2 выше) до 15% увеличения массы. Экструдированные сферы заполняли капсулы из ГПМЦ размера 00, чтобы получить требуемую дозировку пролекарства в 455 мг.

Таблица 2.3.1. Краткое описание. (*пролекарство = соединение 1; Polyox™ 303 = полиэтиленоксид 7000000 спз, Polyox™ N10 = полиэтиленоксид 100000; The Dow Chemical Company, Мидленд, Мичиган, США)

Пример №	Соотношение пролекарство * / ПЭО	Детали полимера ПЭО	Температура (°C)			Момент затяжки (Нм)	
			Зона 1:	Зона 2:	Зона 3		
3(a)	90 : 10	Polyox™ 303	75	75	75	От 25 до 10	>25
3(b)	85 : 15	Polyox™ 303	75	75	75	От 25 до 10	>25
3(c)	85 : 15	Polyox™ N10	75	75	75	50	3-4
3(d)	90 : 10	Polyox™ N10	75	75	75	50	3-4
3(e)	85 : 15	Polyox™ N10	75	75	75	25	6-9
3(f)	90 : 10	Polyox™ N10	78	78	78	10	6-9
3(g)	90 : 10	Polyox™ 303	85	85	85	15	>25
3(h)	90 : 10	Polyox™ 303	96	96	96	10	12-15

In vitro растворение капсул, содержащих непокрытые и покрытые экструдированные сферы (455 мг пролекарства) осуществляли с применением устройства, методологии и условий, описанных выше в разделе 2.1.3, за исключением того, что применяли скорость вращения 100 об./мин (а не 150 об./мин, в случае примера 2.1).

Было обнаружено, что непокрытые экструдированные сферы практически полностью высвобождают все соединения 1 (и связанные соединения, а именно ММФ и продукты гидролиза соединения 1, отличные от ММФ) в пределах 2 ч в фосфатном буфере, pH 6.8. Профили растворения энтеросолюбильных покрытых экструдированных сфер 3(e) и 3(f) проиллюстрированы на фиг. 5. Как видно на фигуре, в кислой среде не наблюдали высвобождения, что указывает на защиту, обеспечиваемую энтеросолюбильным покрытием. При переносе в фосфатный буфер происходит быстрое и полное высвобождение в течение около 2 ч. Это немедленное, всплесковое высвобождение после того, как энтеросолюбильное покрытие было удалено, согласуется с быстрым высвобождением, наблюдаемым в случае непокрытых экструдированных сфер. Было обнаружено, что неочищенный экстракт, сферизированные ядра и покрытые сферы на основе композиции 3(e) из табл. 2.3.1 имеют хорошую стабильность при хранении при 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ в течение трех месяцев. В каждом случае в течение трехмесячного периода времени по результатам анализа наблюдали величины содержания компонента 99.95% и общее количество примесей менее 0.05%.

Пример 3. Безопасность, переносимость и фармакокинетические характеристики лекарственной формы с отсроченным высвобождением (ОВ), содержащей соединение 1 (часть 1).

Рандомизированное, двойное слепое плацебоконтролируемое, последовательное, исследование действия однократных нарастающих доз проводили на здоровых людях для исследования безопасности, переносимости и фармакокинетических характеристик капсул, содержащих мини-таблетки с отсроченным высвобождением (ОВ) соединения 1 из примера 2.1 ("капсулы с ОВ соединения 1"). Были включены до 7 групп, с 8 пациентами в каждой группе. В каждой группе, 6 испытуемых, получавших капсулы с ОВ соединения 1 и 2 пациента, получали плацебо в состоянии голодания. Исследуемые дозы соединения 1 представляли собой 49 мг (группа 1), 105 мг (группа 2), 210 мг (группа 3), 420 мг (группа 4), 630 мг (группа 5), 840 мг (группа 6) и 980 мг (группа 7) (все массы приведены как мг пролекарства).

Образцы крови собирали у всех испытуемых до введения дозы и в момент времени 0.25, 0.50, 1, 1.50, 2, 2.50, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 ч после дозирования. Плазму, полученную из образцов крови, анализировали на соединение 1, ММФ и другой метаболит с применением валидированного способа ЖХ-МС/МС. Профили концентрации в плазме - время анализировали посредством некомпартментного анализа (НКА) с применением Phoenix WinNonLin, версия 6.3.

Средние концентрации ММФ в плазме после перорального введения соединения 1 проиллюстрированы на фиг. 6. Фармакокинетические параметры $C_{\text{макс}}$ и $\text{ППК}_{\text{посл}}$ среди субъектов, которым вводят соединение 1, проиллюстрированы на фиг. 7 и фиг. 8. Табл. 3.1 суммирует фармакокинетические параметры для каждой исследуемой величины дозы соединения 1. Лекарственное средство хорошо переносилось во время испытания, и все 56 субъекта завершили исследование. Соединение 1 быстро превращалось в его метаболит ММФ в плазме. Воздействие ММФ увеличивалось с увеличением величины дозы соеди-

нения 1.

Не было смертей, серьезных неблагоприятных событий (НС), тяжелых НС и не было НС, ведущих к досрочному завершению терапии. Все НС были мягкими, за исключением двух умеренных событий (одно событие гиперемии при 840 мг и одно событие предобморочного состояния, связанное с событием легкой ортостатической гипотензии при 980 мг). Наиболее распространенными НС были гиперемия и связанные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) НС. Гиперемия происходила у >50% субъектов при величинах дозы ≥ 420 мг, а связанные с ЖКТ НС происходили наиболее заметно при самом высоком уровне дозы 980 мг. См. табл. 3.2. Не было никаких клинически значимых изменений в случае лабораторных результатов, ЭКГ или жизненно важных симптомов (за исключением случая предобморочного состояния/ортостатической гипотензии).

Таблица 3.1

Параметр ФК (Единица)	Величины дозы (мг)						
	49	105	210	420	630	840	980
$C_{\text{макс}}$ (мкг/мл)	0.21 (0.09)	0.45 (0.16)	0.84 (0.24)	1.78 (0.42)	2.61 (0.79)	3.35 (1.92)	4.90 (2.68)
$\text{ППК}_{\text{посл}}$ (мкг·ч/мл)	0.34 (0.11)	0.79 (0.15)	1.70 (0.38)	3.34 (0.90)	4.80 (1.39)	6.78 (2.68)	8.57 (4.33)
$^{\text{a}}\text{ППК}_{0\text{-беск}}$ (мкг·ч/мл)	0.53	--	1.75 (0.29)	3.00 (0.90)	4.84 (1.02)	6.61 (2.91)	7.53 (3.11)
$^{\text{b}}T_{\text{макс}}$ (ч.)	2.25 (2 - 4)	3 (2.5 - 4)	3.5 (1.5 - 6)	2.5 (1.5 - 3)	2.5 (2 - 6)	2.5 (2 - 3)	2.5 (1.5 - 4)
$^{\text{b}}t_{1/2}$ (ч.)	0.63	--	0.70 (0.56 - 0.84)	0.83 (0.53 - 1.43)	0.76 (0.53 - 1.17)	0.79 (0.76 - 1.03)	0.68 (0.59 - 0.92)
$^{\text{b}}T_{\text{зап}}$ (ч.)	1.25 (0.5 - 1.5)	1.5 (0.5 - 2)	1.75 (0.5 - 3)	1 (0.5 - 1.5)	0.5 (0.25 - 3)	0.75 (0.5 - 2)	0.5 (0.25 - 1)
$^{\text{b}}T_{\text{посл}}$ (ч.)	4 (3 - 6)	5 (4 - 8)	7 (4 - 8)	6 (4 - 10)	8 (6 - 10)	8 (6 - 12)	7 (6 - 8)

Среднее значение (ОД) N = 6 субъектов;

^aСреднее значение N = от 1 до 5 субъектов;

Медиана (диапазон).

Таблица 3.2. Субъекты с НС, связанными с ЖКТ и гиперемией, по отношению к величине дозы (часть 1)

Класс системы органов, подвергающийся неблагоприятному событию, и соответствующий(ие) предпочтительный(ые) термин(ы)	Плацебо (N=14) n (%)	Соединение 1						
		49 мг (N=6) n (%)	105 мг (N=6) n (%)	210 мг (N=6) n (%)	420 мг (N=6) n (%)	630 мг (N=6) n (%)	840 мг (N=6) n (%)	980 мг (N=6) n (%)
Желудочно-кишечные расстройства (КСО)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)
Диарея	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)
Метеоризм	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)
Дискомфорт в животе	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
Тошнота	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Боль в животе	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Частое испражнение	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Нарушения деятельности	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)
сердечно-сосудистой системы (КСО)								
Гиперемия	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)

Примечание: КСО = Класс системы органов.

Пример 4. Этап I исследования для сравнения безопасности, переносимости и фармакокинетических характеристик лекарственной формы с отсроченным высвобождением (ОВ) 420 мг соединения 1 по сравнению с 240 мг диметилфумарата (ДМФ) у здоровых субъектов (часть 2).

Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое, перекрестное исследование с 2 периодами и двумя режимами лечения проводили для исследования безопасности, переносимости и фармакокинетических характеристик соединения 1 с ОВ и твердых пероральных лекарственных форм ДМФ. (Твердая пероральная лекарственная форма ДМФ, применяемая в этом исследовании, представляла собой TECFIDERA®, (Biogen Idec, Inc, Кембридж, Массачусетс, США)). В общей сложности было зарегистрировано и рандомизировано на последовательность лечения 16 субъектов.

В последовательности 1 шесть субъектов получали перорально 420 мг соединения 1 с ОВ (период дозирования 1), затем 240 мг ДМФ (период дозирования 2) натошак. Каждый период дозирования был разделен периодом вымывания в 7 дней.

В последовательности 2 шесть субъектов получали перорально 240 мг ДМФ (период дозирования 1), затем 420 мг соединения 1 с ОВ (период дозирования 2) натошак. Каждый период дозирования был разделен периодом вымывания в 7 дней.

В последовательности 3 четыре пациента получали плацебо-лечение в течение обоих периодов дозирования (период 1 и период 2) натошак. Каждый период дозирования был разделен периодом вымывания в 7 дней.

Образцы крови собирали у всех испытуемых до введения дозы и в момент времени 0.25, 0.50, 1, 1.50, 2, 2.50, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 ч после дозирования. Плазму, полученную из образцов крови, анализировали на соединение 1, ММФ и другой метаболит с применением валидированного способа ЖХ-МС/МС. Профиль концентрации в плазме - время анализировали посредством некомпартментного анализа (НКА) с применением Phoenix WinNonLin, версия 6.3.

Все субъекты в обоих лечебных последовательностях завершили исследование. Средние концентрации ММФ в плазме после обоих лечений проиллюстрированы на фиг. 9. Табл. 4.1 суммирует фармакокинетические параметры для обеих лечебных групп. Максимальная концентрация ($C_{\text{макс}}$) ММФ в плазме уменьшилась на приблизительно 34% в лечебной группе соединения 1 по сравнению с ДМФ. Медианное время запаздывания в случае абсорбции ($T_{\text{зап}}$) было дольше в случае лекарственной формы с ОВ Соединения 1 (1.5 ч.) по сравнению с ДМФ (0.5 ч.). Однако, воздействие ММФ (измеренное с помощью ППК_{посл}) было сопоставимо между обеими лекарственными формами. Дополнительно, лечение с помощью лекарственной формы соединения 1 приводило к меньшей изменчивости ПК по сравнению с ДМФ,

как видно из относительно более низких величин %КД (табл. 4.1).

Не было смертей, серьезных НС, тяжелых НС и не было НС, ведущих к досрочному завершению терапии. Все НС были мягкими, за исключением двух умеренных событий (одно событие гиперемии и одно событие рвоты у двух испытуемых, которых лечили с помощью ДМФ). Наиболее распространенными НС были гиперемия и связанные с ЖКТ НС. Смотри табл. 4.2. Гиперемия происходила у 8 (66.7%) субъектов, которых лечили с помощью ДМФ, и 8 (66.7%) субъектов, которых лечили с помощью соединения 1. Напротив, связанный с желудочно-кишечным трактом НС происходил у 5 (41.7%) субъектов, которых лечили с помощью ДМФ, по сравнению с 1 (8.3%), которого лечили с помощью соединения 1. Не было никаких клинически значимых изменений в случае лабораторных результатов, ЭКГ или жизненно важных симптомов.

Связанный с желудочно-кишечным трактом НС у субъекта, которого лечили с помощью соединения 1, представлял собой случай запора, который произошел приблизительно через 40 ч после дозирования и был расценен исследователем не связанным с изучением лекарственного средства. Субъекты, испытывающие заметные связанные с ЖКТ НС, наблюдались только после лечения ДМФ и содержали 3 (25%) субъекта с тошнотой, 1 (8.3%) субъект, страдающий диареей, и 1 (8.3%) субъект, страдающий рвотой (1 испытывал все три события).

В соответствии с нахождением более длинного $T_{\text{зап}}$ с соединением 1 с ОВ, по сравнению с ДМФ, происходила задержка в случае гиперемии с соединением 1 с ОВ (в среднем начало через 2.6 ч), по сравнению с ДМФ (в среднем начало через 1,2 ч).

Таблица 4.1

Параметр ФК (Единица)	Лечебная группа (N=12)			
	Соединение 1 (420 мг)		ДМФ (240 мг)	
	Средняя (ОД)	%КД	Средняя (ОД)	%КД
$C_{\text{макс}}$ (мкг/мл)	2.04 (0.74)	36.5	3.11 (1.52)	48.9
$\text{ППК}_{\text{посл}}$ (мкг·ч/мл)	4.15 (1.28) Медиана: 4.18	30.9	4.78 (2.06) Медиана: 4.20	43.1
$^a\text{ППК}_{0\text{-беск}}$ (мкг·ч/мл)	3.73 (0.92) Медиана: 3.82	24.7	4.90 (2.14) Медиана: 4.41	43.7
$^bT_{\text{макс}}$ (ч.)	3 (2 - 6)	34.0	2.5 (1 - 6)	60.7
$^b t_{1/2}$ (ч.)	0.73 (0.51 - 1,18)	31.4	0.63 (0.48 - 0.87)	23.9
$^b T_{\text{зап}}$ (ч.)	1.5 (0,25 - 4)	67.8	0.5 (0 - 3)	114.7
$^b T_{\text{посл}}$ (ч.)	7 (6 - 10)	18.7	6 (4 - 10)	34.8

^a Среднее значение N = от 5 до 8 субъектов;

^b Медиана (диапазон).

Таблица 4.2. Субъекты с НС, связанными с ЖКТ и гиперемией, по отношению к лечебной группе (часть 2)

Класс системы органов, подвергающихся неблагоприятному событию, и соответствующий(ие) предпочтительный(ые) термин(ы)	Плацебо (N=4) n (%)	240 мг ДМФ (N=12) n (%)	420 мг Соединения 1 с ОВ (N=12) n (%)
Желудочно-кишечные расстройства (КСО)	0	5 (41.7)	1 (8.3)

Запор	0	0	1 (8.3)
Диарея	0	1 (8.3)	0
Отрыжка	0	1 (8.3)	0
Метеоризм	0	1 (8.3)	0
Тошнота	0	3 (25.0)	0
Рвота	0	1 (8.3)	0
Нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы (КСО)	0	8 (66.7)	8 (66.7)
Гиперемия	0	8 (66.7)	8 (66.7)

Воздействие (ППК_{посл}) монометилфумарата в плазме было сопоставимым между группой 1 и группой 2. Удивительно, хотя эквивалент дозы монометилфумарата была по существу одинаковой, $C_{\text{макс}}$ монометилфумарата уменьшилась на приблизительно 34% после введения 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата, по сравнению с диметилфумаратом. Кроме того, наблюдали меньшую изменчивость фармакокинетических параметров $C_{\text{макс}}$ и ППК_{посл} среди субъектов, которым вводили 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат, по сравнению с субъектами, которым вводили диметилфумарат (фиг. 10 и фиг. 11). Кроме этого, медианное время запаздывания в случае абсорбции составляло 1.5 ч в случае субъектов, которым вводили 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат, по сравнению с 0.5 ч в случае тех, которым вводили диметилфумарат (фиг. 9).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, которая содержит ядро, содержащее разбавитель, разрыхлитель и от 70 до 80% по массе фармацевтической композиции 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата или его фармацевтически приемлемой соли; и покрытие, нанесенное на ядро, где покрытие содержит полимер с контролируемым высвобождением, пластификатор и одно или более препятствующих прилипанию средств.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что ядро представляет собой таблетку или гранулу.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, содержащая множество таблеток или гранул.

4. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что покрытие представляет собой энтеросолюбильное покрытие.

5. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что покрытие представляет собой энтеросолюбильное покрытие.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой разбавитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, декстрозы, лактозы, сахарозы, маннита, дикальцийфосфата и их комбинаций; при этом разрыхлитель выбран из группы, состоящей из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, крахмала, сшитого поливинилпирролидона (кросповидона) и их комбинаций; причем полимер с контролируемым высвобождением представляет собой энтеросолюбильный полимер; при этом пластификатор выбран из группы, состоящей из триацетина, трибутилцитрата, триэтилцитрата, дибутилсебацата, диэтилфталата и их комбинаций; и в которой одно или более препятствующих прилипанию средств выбрано из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, талька и их комбинаций.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой полимер с контролируемым высвобождением представляет собой акриловую кислоту и акрилатные полимеры и сополимеры.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что разрыхлитель представляет собой кросповидон.

10. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой ядро состоит из

2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата - 76.09 мас.%;

микрокристаллической целлюлозы - 3.91 мас.%;

кросповидона 4.35 - мас.%;

коллоидного диоксида кремния - 1.74 мас.%;

стеарата магния - 0.87 мас.%;

дополнительно в которой покрытие состоит из

сополимера метакриловой кислоты типа C - 8.15 мас.%;

триэтилцитрата - 1.63 мас.%;
коллоидного диоксида кремния - 1.63 мас.%;
талька - 1.63 мас.%

и дополнительно в которой количество мас.% представляет собой массовую долю композиции.

11. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что покрытие наносят на одну или более таблеток на уровне от около 2 до около 30% увеличения массы.

12. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что покрытие наносят на одну или более таблеток на уровне от около 0.95 до около 14.75 мг/см².

13. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что покрытие с контролируемым высвобождением имеет толщину от около 40 до около 60 мкм.

14. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат или его фармацевтически приемлемая соль высвобождаются сразу после удаления энтеросолюбильного покрытия.

15. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что 100% 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата или его фармацевтически приемлемой соли высвобождаются из композиции в пределах около 2 ч в рН 6.8, как измерено с применением аппарата типа I ФСША с размером ячеек 40 меш со скоростью вращения от 100 до 150 об/мин.

16. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что композиция содержит несущую матрицу, в которой по всей несущей матрице диспергированы 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарат или его фармацевтически приемлемая соль для образования множества гранул.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, отличающаяся тем, что гранулы получены с помощью экструзии из расплава, а затем покрыты полимером с контролируемым высвобождением.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, отличающаяся тем, что 100% 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата или его фармацевтически приемлемой соли высвобождаются из композиции в пределах около 2 ч в рН 6.8, как измерено с применением аппарата типа I ФСША с размером ячеек 40 меш со скоростью вращения от 100 до 150 об/мин.

19. Фармацевтическая композиция по п.3, которая находится в форме твердой пероральной лекарственной формы, содержащей в капсуле множество таблеток или гранул.

20. Фармацевтическая композиция по п.11, которая находится в форме твердой пероральной лекарственной формы, содержащей в капсуле множество таблеток.

21. Фармацевтическая композиция по п.13, которая находится в форме твердой пероральной лекарственной формы, содержащей в капсуле множество таблеток.

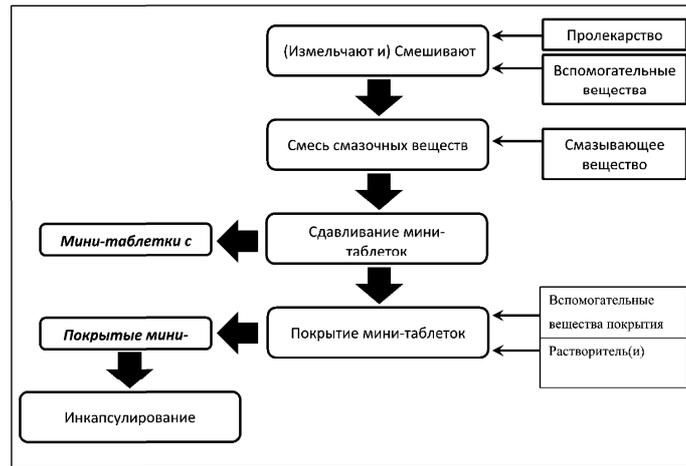
22. Фармацевтическая композиция по п.1, состоящая из ядра и покрытия, нанесенного на ядро, где ядро содержит разбавитель, разрыхлитель и от 70 до 80% по массе фармацевтической композиции 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата или его фармацевтически приемлемой соли; и где покрытие содержит полимер с контролируемым высвобождением, пластификатор и одно или более препятствующих прилипанию средств.

23. Способ лечения рассеянного склероза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.1-22.

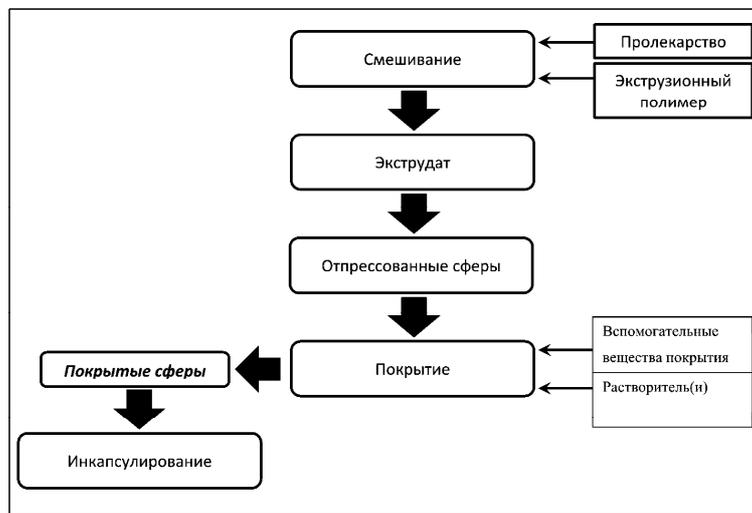
24. Способ снижения вероятности возникновения индуцированного лекарственным средством желудочно-кишечного расстройства у субъекта, который в настоящее время лечится диметилфумаратом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп.1-22.

25. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-22 для лечения рассеянного склероза.

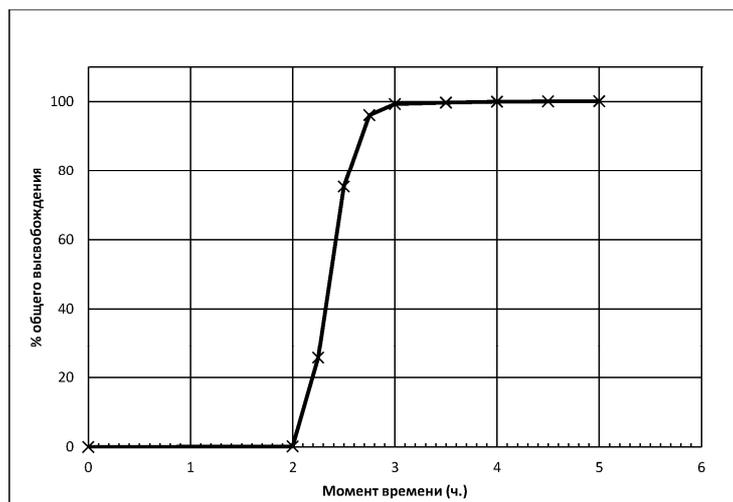
26. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-22 для снижения вероятности возникновения индуцированного лекарственным средством желудочно-кишечного расстройства у субъекта, который в настоящее время лечится диметилфумаратом.

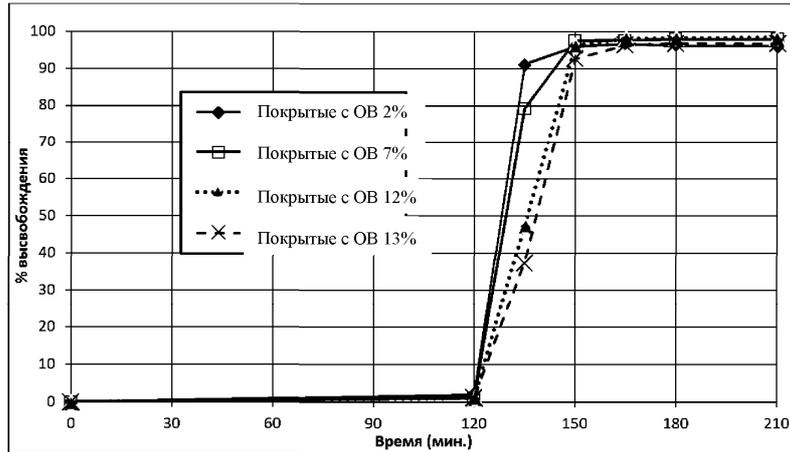


Фиг. 1. Технологический поток для инкапсулированных мини-таблеток

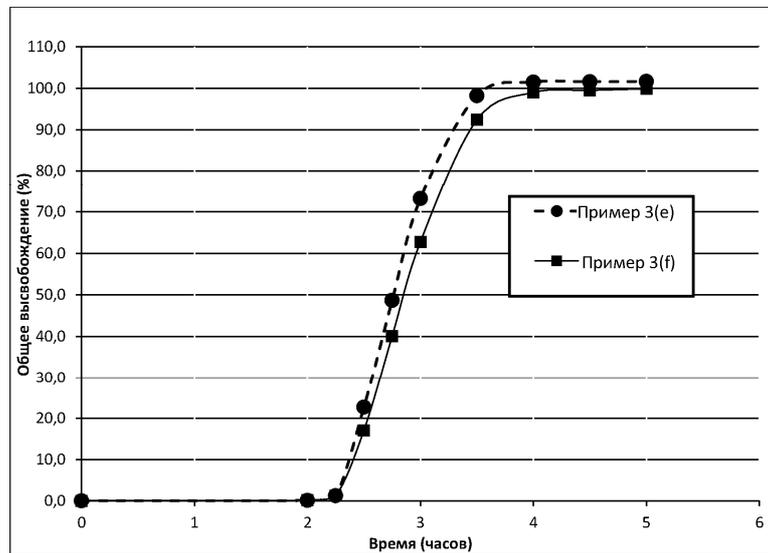


Фиг. 2. Технологический поток для инкапсулированных экструдированных сфер

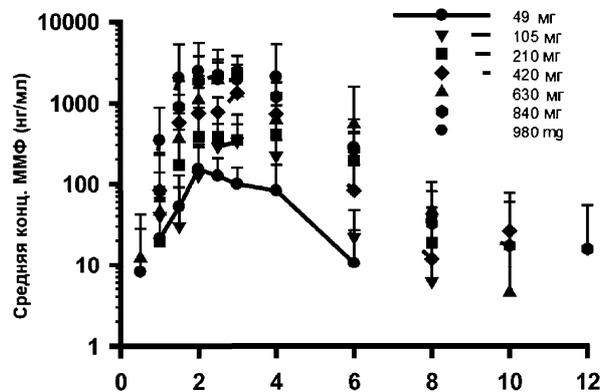
Фиг. 3. In vitro растворение мини-таблеток с отсроченным высвобождением соединения 1 в капсуле (пример 1). Среда: $t=$ от 0 до 2 ч, 1,0 N HCl; после этого заменяли на фосфатный буфер с pH 6,8



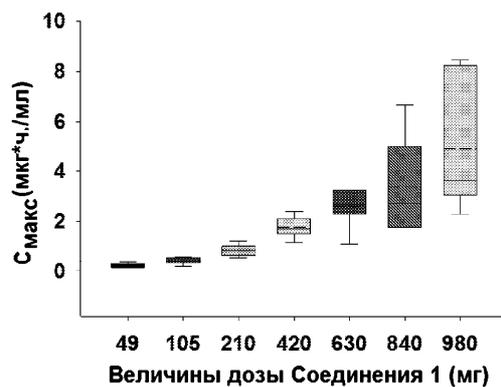
Фиг. 4. In vitro растворение мини-таблеток с отсроченным высвобождением соединения 1 в капсуле. Среда: $t=$ от 0 до 120 мин, 1,0 N HCl; после этого заменяли на фосфатный буфер с рН 6,8 (примеры: 2(g) 2 мас.% увеличения массы; 2(h) 7 мас.% увеличения массы; 2(i) 12 мас.% увеличения массы; 2(j) 13 мас.% увеличения массы)



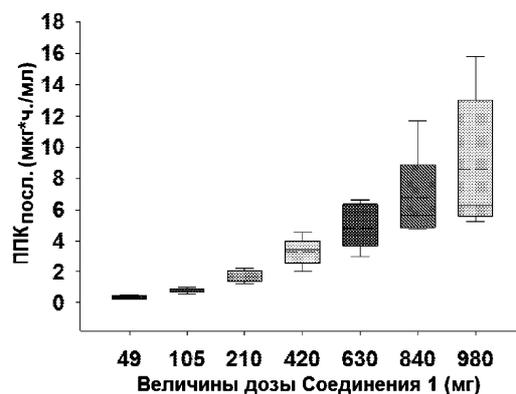
Фиг. 5. In vitro растворение экструдированных сфер с ОВ соединения 1 в капсуле (примеры 3(e) и 3(f)). Среда: $t=$ от 0 до 2 ч, 1,0 N HCl; после этого заменяли на фосфатный буфер с рН6,8



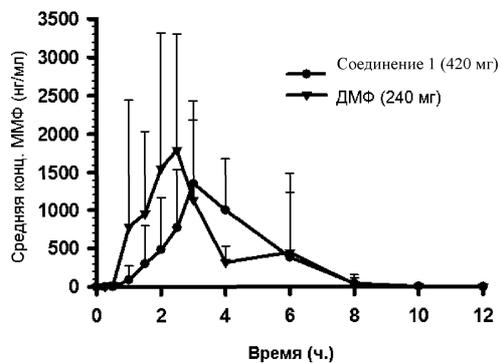
Фиг. 6. *Уровни монометилфумарата в плазме были ниже предела количественного определения спустя 10-12 ч после введения дозы



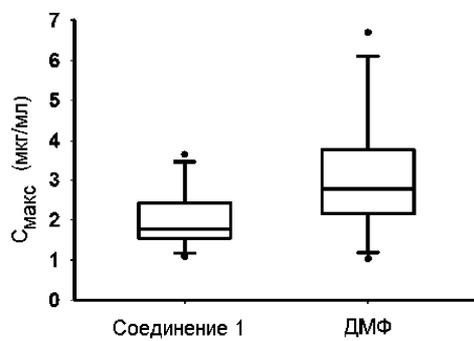
Фиг. 7



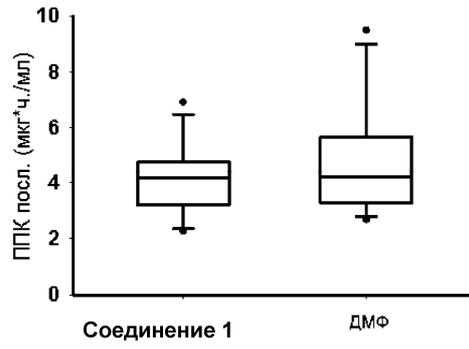
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11