

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038370**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.17

(51) Int. Cl. **A61K 31/225** (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791101

(22) Дата подачи заявки
2015.11.16

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

(31) **62/080,783; 62/140,255; 62/232,963**

(32) **2014.11.17; 2015.03.30; 2015.09.25**

(33) **US**

(43) **2017.12.29**

(86) **PCT/US2015/060850**

(87) **WO 2016/081355 2016.05.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Новас Марк, Чжан Жуй (Жай) (US)

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

(56) "DIMETHYL FUMARATE (TECFIDERA) AND PML RESULTING IN DEATH", 7 November 2014 (2014-11-07), pages 1-1, XP055247812, Retrieved from the Internet: URL:http://www.pbm.va.gov/PBM/vacenterformedicationsafety/nationalpbmbulletin/Dimethyl_Fumarate_Tecfidera_and_PML_Resulting_in_Death_NATIONAL_PBM_Bulletin.pdf [retrieved on 2016-02-05], abstract

"SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS TECFIDERA", 11 October 2014 (2014-10-11), pages 1-49, XP055247806, Retrieved from the Internet: URL:https://web.archive.org/web/20141011193051/http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf [retrieved on 2016-02-05], sections "Blood/laboratory tests" and "Haematological" on page 3, 7, 17 and 21
US-A1-2007207141

(57) В изобретении предложены способ лечения рассеянного склероза, включающий стадии: (a) введение диметилфумарата пациенту; (b) проведение клинического анализа крови, включающего анализ числа лимфоцитов, через 6 месяцев после продолжающегося введения диметилфумарата указанному пациенту и каждые 6-12 месяцев после этого; (c) прерывание введения указанного диметилфумарата указанному пациенту, когда число лимфоцитов у пациента сохраняется на уровне менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении более шести месяцев; и (d) мониторинг пациента для обнаружения признака или симптома, свидетельствующего о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии ПМЛ у пациента для немедленной приостановки лечения указанным диметилфумаратом.

B1

038370

038370 B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Область техники

В изобретении предложены способы лечения рассеянного склероза с помощью диметилфумарата. Способы, представленные в данном документе, улучшают безопасность лечения путем информирования и наблюдения за пациентами, получающими лечение, касаясь прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), и/или путем наблюдения за числом лимфоцитов.

Уровень техники

Рассеянный склероз (РС) представляет собой аутоиммунное заболевание с аутоиммунной активностью, направленной против антигенов центральной нервной системы (ЦНС). Данное заболевание характеризуется воспалением областей ЦНС, которое приводит к разрушению миелиновой оболочки вокруг нейрональных аксонов (демиелинизации), разрушению аксонов и в итоге к смерти нейронов, олигодендроцитов и глиальных клеток. Исчерпывающий обзор РС и существующих на данный момент способов лечения см., например, в McAlpine's Multiple Sclerosis, by Alastair Compston et al., 4th edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2006.

2500000 людей в мире страдают от РС. Это одно из наиболее распространенных заболеваний ЦНС у взрослых людей молодого возраста. РС представляет собой хроническое прогрессирующее инвалидизирующее заболевание, которое, как правило, появляется через некоторое время после пубертатного периода, диагностируют его, как правило, между 20 и 40 годами, хотя оно может начинаться и ранее. Заболевание не является напрямую наследственным, хотя генетическая чувствительность играет некоторую роль в его развитии. РС представляет собой комплексное заболевание с разнородным клиническим, патологическим и иммунологическим фенотипом.

Существует четыре основных клинических типа РС: 1) ремиттирующе-рецидивирующий РС (РР-РС), который характеризуется четко выраженными рецидивами наряду с полным восстановлением или с остаточными явлениями и остаточными нарушениями при восстановлении; периоды между рецидивами заболевания характеризуются отсутствием прогрессирования заболевания; 2) вторично-прогрессирующий РС (ВП-РС), который характеризуется первоначальным ремиттирующе-рецидивирующим течением с последующим прогрессированием с периодическими рецидивами, малыми ремиссиями и периодами отсутствия изменений или без них; 3) первично-прогрессирующий РС (ПП-РС), который характеризуется прогрессированием заболевания с самого начала заболевания с периодическими периодами отсутствия изменений и временными незначительными улучшениями; и 4) прогрессирующе-рецидивирующий РС (ПР-РС), который характеризуется прогрессированием с начала заболевания с явными острыми рецидивами с полным восстановлением или без него; периоды между рецидивами характеризуются непрерывным прогрессированием.

Клинически заболевание наиболее часто проявляется в виде ремиттирующе-рецидивирующего заболевания и в меньшей степени как постоянно прогрессирующее неврологическое нарушение.

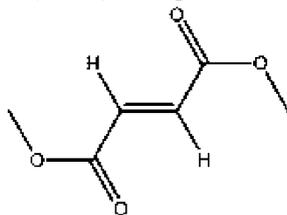
Ремиттирующе-рецидивирующий РС (РР-РС) проявляется в форме периодически повторяющихся обострений очагового или многоочагового неврологического нарушения. Обострения могут появляться, временно ослабевать и снова возникать, по-видимому, случайным образом в течение многих лет. Ремиссия часто неполная, и по мере возникновения одного обострения за другим происходит постепенное ухудшение вместе с усилением постоянного неврологического расстройства. Обычное течение РР-РС характеризуется повторяющимися рецидивами, для большинства пациентов в итоге связанными с началом прогрессирования заболевания. Последующее течение заболевания непредсказуемо, хотя у большинства пациентов с ремиттирующе-рецидивирующим заболеванием в итоге будет развиваться вторично-прогрессирующее заболевание. В ремиттирующе-рецидивирующей фазе рецидивы чередуются с периодами клинического отсутствия активности и могут наблюдаться, но не обязательно, остаточные явления между эпизодами рецидивов в зависимости от наличия неврологических расстройств. Периоды между рецидивами в течение ремиттирующе-рецидивирующей фазы являются клинически стабильными. С другой стороны, у пациентов с прогрессирующим РС наблюдается постоянное усиление нарушений, как определено выше, или с начала заболевания, или после периода рецидивов, но такое обозначение не включает дополнительного возникновения новых рецидивов.

Патология РС частично представлена образованием воспаленных демиелинизирующих очагов поражения в белом веществе, которые являются отличительным признаком у пациентов с острым и рецидивирующим заболеванием. У пациентов с прогрессирующим заболеванием мозг поражается значительно с диффузным, но обширным (главным образом аксональным) нарушением нормального состояния белого вещества и обширной демиелинизацией также в сером веществе, особенно в коре головного мозга.

Для лечения РС были предложены соли эфиров фумаровой кислоты в комбинации с диметилфумаратом (ДМФ), как, например, в FUMADERM® (см., например, Schimrigk et al., Eur. J. Neurol., 2006, 13(6):604-610; Drugs R&D, 2005, 6(4):229-30; патент США № 6436992). FUMADERM® содержит диметилфумарат, кальциевую соль этилгидрофумарата, магниевую соль этилгидрофумарата и цинковую соль этилгидрофумарата (см., например, Schimrigk et al., Eur. J. Neurol., 2006, 13(6):604-610).

TECFIDERA®, капсулы диметилфумарата с отсроченным высвобождением для перорального при-

менения, был одобрен в 2013 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения субъектов с рецидивирующими формами рассеянного склероза. TECFIDERA® содержит диметилфумарат (ДМФ), который имеет следующую структуру:



В первом исследовании фазы 3, DEFINE (идентификационный номер в ClinicalTrials.gov NCT00420212), показано, что ДМФ значительно ослаблял клинические рецидивы, уменьшал степень прогрессирования нарушения и количество и объем очагов по сравнению с плацебо после двух лет лечения. См., например, Gold et al., N. Engl. J. Med., 2012, 367(12):1098-1107. Эти заключения подтверждаются результатами второго исследования фазы 3, CONFIRM (идентификационный номер в ClinicalTrials.gov NCT00451451), в котором дополнительно оценивали галтирамера ацетат при подкожном введении в качестве активного лечения сравнения (со скрытием метода лечения). См., например, Fox et al., N. Engl. J. Med., 2012, 367(12):1087-1097. ДМФ продемонстрировал приемлемый профиль безопасности в исследованиях DEFINE и CONFIRM.

Описаны случаи возникновения ПМЛ у пациентов с псориазом, которых лечили FUMADERM® или экстемпоральными эфирами фумаровой кислоты (Ermis et al., N. Engl. J. Med., 2013, 368 (17):1657-1658; van Oosten et al., N. Engl. J. Med., 2013, 368 (17): 1658-1659; Sweetser et al., N. Engl. J. Med., 2013, 368(17):1659-1658; Emrich, Lisa, "Tecfidera and PML - What's the story." Multiplesclerosis.net, April 25, 2013; accessed November 10, 2014).

ПМЛ представляет собой оппортунистическую вирусную инфекцию, вызванную одним типом полиомавирусов, называемым вирусом JC (JCV), который, как правило, проявляется только у пациентов со сниженной иммунной реакцией и который обычно приводит к смерти или тяжелой инвалидности. Этот вирус очень распространен у всех слоев населения, появляется в детстве и сохраняется в течение жизни. Показано, что доминирование серотипа JCV составляет ~33-84% в зависимости от исследования (см. WO 2011/085369 A1, WO 2007/100770 A2 и WO 2012/166971 A2). ПМЛ представляет собой тяжелое и быстро прогрессирующее вирусное заболевание центральной нервной системы, которое разрушает миелиновую оболочку, защищающую нервные клетки. ПМЛ практически всегда возникает у пациентов, у которых значительно снижена иммунная реакция, и часто связана с лимфопролиферативными и другими хроническими заболеваниями, такими как СПИД, болезнь Ходжкина, хронический лимфоцитарный лейкоз, саркоидоз, туберкулез, системная красная волчанка и трансплантация органов. Также сообщалось о случаях ПМЛ у пациентов с аутоиммунными расстройствами, которые получали иммуносупрессивную терапию; среди них три пациента с ревматоидным артритом (Sponzilli et al., Neurology, 1975, 25(7):664-668; Rankin et al., J. Rheumatol., 1995, 22(4):777-779; Durez et al., Arthritis Rheum., 2002, 46(98):536), одного из которых лечили антагонистом фактора некроза опухолей (ФНО) (Durez et al., Arthritis Rheum., 2002, 46(98):536). ПМЛ также описана у пациента с болезнью Крона, но сопутствующее лечение не было указано (Garrels et al., Am. J. Neuroradiol., 1996, 17(3):597-600), и у пациентов, которых лечили натализумабом, гуманизированным моноклональным антителом, используемым при лечении рассеянного склероза и болезни Крона. В 2005 г. сообщено о первых случаях ПМЛ, связанных с биологической иммуномодулирующей терапией, изначально с использованием натализумаба, а затем в сочетании с другими агентами, включая эфализумаб, ритуксимаб и алемтузумаб (рассмотрено в: Major et al., Annu. Rev. Med., 2010, 61:35-47).

В данной области техники существует необходимость в более безопасных способах лечения пациентов с использованием диметилфумарата, которые учитывают возможность возникновения ПМЛ.

Сущность изобретения

В изобретении предложен способ лечения пациента с рассеянным склерозом, включающий:

- (a) введение пациенту диметилфумарата;
- (b) проведение клинического анализа крови, включающего анализ числа лимфоцитов, через 6 месяцев после продолжающегося введения диметилфумарата указанному пациенту, и каждые 6-12 месяцев после этого;
- (c) прерывание введения указанного диметилфумарата указанному пациенту, когда число лимфоцитов у пациента сохраняется на уровне менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении более шести месяцев, и
- (d) мониторинг пациента для обнаружения признака или симптома, свидетельствующего о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии ПМЛ у пациента для немедленной приостановки лечения указанным диметилфумаратом.

В одном варианте реализации изобретения введение выполняют перорально.

В одном варианте реализации изобретения диметилфумарат находится в форме таблетки или

капсулы.

В одном варианте реализации изобретения диметилфумарат находится в форме таблетки с энтеросолюбильным покрытием.

В одном варианте реализации изобретения диметилфумарат находится в форме капсулы, содержащей микротаблетки с энтеросолюбильным покрытием.

В одном варианте реализации изобретения вводят 240 мг диметилфумарата два раза в сутки.

В одном варианте реализации изобретения вводят 120 мг диметилфумарата два раза в сутки в течение 7 дней, а затем 240 мг диметилфумарата два раза в сутки в качестве поддерживающей дозы.

В одном варианте реализации изобретения вводят всего не более чем 720 мг диметилфумарата в сутки.

В одном варианте реализации изобретения вводят всего не более чем 480 мг фумаратов в сутки. В одном варианте реализации изобретения признак или симптом, свидетельствующий о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, выбран из группы, состоящей из прогрессирующей слабости с одной стороны тела или неповоротливости конечностей, нарушения зрения и изменений мышления, памяти и ориентации, приводящих к спутанности сознания и изменениям личности.

В одном варианте реализации изобретения пациент проявляет признак или симптом, свидетельствующий о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, который дополнительно включает выполнение диагностической оценки ПМЛ.

В одном варианте изобретения способ дополнительно включает информирование пациента, что у пациента с рассеянным склерозом, который получал диметилфумарат, возникла ПМЛ.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 иллюстрирует средние АЧЛ (\pm SE) с течением времени. АЧЛ - абсолютное число лимфоцитов; SE - стандартная ошибка; ИУ - исходный уровень; НГН - нижняя граница нормы;

фиг. 2 - средние АЧЛ с течением времени у пациентов с АЧЛ менее $500/\text{мм}^3$, сохраняющимися в течение 6 месяцев или более, по сравнению со всеми остальными пациентами. Затененная область в верхней части фигуры увеличена в нижней части. АЧЛ - абсолютное число лимфоцитов; SE - стандартная ошибка. ^a ДМФ представляет собой ДМФ с отсроченным высвобождением (также известный как устойчивый к желудочному соку ДМФ и как TECFIDERA®). ^b Исходное значение (неделя 0) n включает всех пациентов, для которых было доступно исходное значение АЧЛ. ^c Средние АЧЛ с течением времени представлены до приблизительно 5 лет (неделя 240), поскольку это минимальный период наблюдения за пациентами, продолжающими исследование в ENDORSE;

фиг. 3 иллюстрирует, что АЧЛ, как правило, увеличивались после введения дозы через 4 недели после прекращения лечения у 9 пациентов с АЧЛ, составляющими менее 500 клеток/мкл в течение по меньшей мере 6 месяцев. АЧЛ - абсолютное число лимфоцитов; BID - два раза в сутки; НГН - нижняя граница нормы; TID - три раза в сутки. ^a ДМФ представляет собой ДМФ с отсроченным высвобождением (также известный как устойчивый к желудочному соку ДМФ и как TECFIDERA®);

фиг. 4A-4B - уменьшение ARR через 2 года в DEFINE (фиг. 4A) и CONFIRM (фиг. 4B) у пациентов в группе, получавшей ДМФ два раза в сутки, с лимфопенией (по меньшей мере 1 значение АЧЛ менее НГН) или без лимфопении (все значения АЧЛ больше или равны НГН) по сравнению с пациентами в группе, получавшей плацебо. ARR - годовая частота рецидивов; ДИ - доверительный интервал. ^a ДМФ представляет собой ДМФ с отсроченным высвобождением (также известный как устойчивый к желудочному соку ДМФ и как TECFIDERA®). ^b На основании отрицательной биномиальной регрессии, скорректированная для исследования, исходный показатель по шкале EDSS ($\leq 2,0$ в сравнении с $>2,0$), исходный возраст (<40 в сравнении с ≥ 40), область и количество рецидивов в течение 1 года до начала исследования.

Подробное описание сущности изобретения

В изобретении предложен способ лечения пациента с РС и улучшения безопасности лечения РС, основанный на признании ПМЛ как осложнения при лечении диметилфумаратом, у некоторых пациентов. Один смертельный исход прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) случился у пациента с РС, который получал TECFIDERA® в течение 4 лет, пока участвовал в клиническом исследовании. Пациент, получавший TECFIDERA®, ранее не получал лечение с использованием иммуносупрессивных препаратов или натализумаба, которые, как известно, связаны с ПМЛ, и у него не было идентифицировано системное медицинское патологическое состояние, приводящее к нарушению функции иммунной системы. Пациент также не принимал никаких иммуносупрессивных или иммуномодулирующих препаратов параллельно с лечением. В течение клинического исследования у пациента наблюдалась продолжительная лимфопения (число лимфоцитов в основном менее чем $0,5 \times 10^9/\text{L}$ в течение 3,5 лет), пока он принимал TECFIDERA®.

В данном изобретении предложен способ лечения пациента с рассеянным склерозом, включающий:

(a) введение пациенту диметилфумарата;

(b) проведение клинического анализа крови, включающего анализ числа лимфоцитов, через 6 месяцев после продолжающегося введения диметилфумарата указанному пациенту, и каждые 6-12 месяцев после этого;

(с) прерывание введения указанного диметилфумарата указанному пациенту, когда число лимфоцитов у пациента сохраняется на уровне менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении более шести месяцев; и

(d) мониторинг пациента для обнаружения признака или симптома, свидетельствующего о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии ПМЛ у пациента для немедленной приостановки лечения указанным диметилфумаратом.

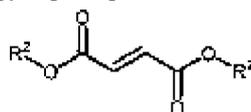
Активный агент для применения в способах, представленных в данном документе.

Активный агент (т.е. лекарственное средство) для применения в способах и композициях по данному изобретению представляет собой диметилфумарат.

Диметилфумарат.

В частности, в данном изобретении предложен диметилфумарат.

В настоящем изобретении диметилфумарат представляет собой соединение формулы II



(II)

где каждый R^2 независимо представляет собой метил.

В одном варианте реализации изобретения заявленное соединение формулы (II) может быть получено с использованием способов, известных специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4959389.

Фармацевтические композиции.

В варианте реализации изобретения диметилфумарат для применения в способах по данному изобретению содержится в фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество диметилфумарата и фармацевтически приемлемый носитель, т.е. фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В конкретном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит ДМФ. В конкретном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция в основном состоит из ДМФ. В конкретном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция может представлять собой лекарственную форму для перорального применения, например твердую лекарственную форму для перорального применения. В конкретном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, капсулу или капсулу, содержащую микротаблетки. Таблетка или микротаблетки необязательно покрыты энтеросолюбильной оболочкой. В конкретном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция находится в форме таблеток или микротаблеток (необязательно содержащихся в капсуле) с энтеросолюбильным покрытием, которые после растворения энтеросолюбильного покрытия в желудочно-кишечном тракте действуют как лекарственные формы с немедленным высвобождением.

В другом конкретном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция представляет собой композицию с контролируемым, или замедленным, высвобождением, необязательно покрытую энтеросолюбильной оболочкой.

Фармацевтические препараты, описанные в данном документе, производят с помощью известных способов, например с помощью традиционных способов смешивания, гранулирования, дражирования, растворения или лиофилизации. Таким образом, фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем смешивания фумаратов с твердыми вспомогательными веществами, необязательно с помолотом полученной смеси и изготовлением смеси гранул, после добавления подходящих вспомогательных веществ, если это желательно или необходимо, с получением таблеток или ядер драже.

В общем, когда содержание лекарственного средства (или массовая доля активного ингредиента) твердой лекарственной формы для перорального применения (например, таблетки или микротаблетки) значительно увеличивается, массовая доля вспомогательного вещества (веществ) должна уменьшиться (особенно, если размер твердой лекарственной формы для перорального применения остается тем же). Твердая лекарственная форма для перорального применения часто становится нестабильной вследствие уменьшения количества вспомогательного вещества (веществ), например связующих веществ, функция которых заключается в удержании всех компонентов вместе в связанной смеси. Неожиданно оказалось, что увеличение количества ДМФ (например, от 120 до 240 мг) и уменьшение количества связующего при сохранении размера твердой лекарственной формы для перорального применения (например, размера капсулы), прочность или целостность твердой лекарственной формы не ухудшается.

Подходящие вспомогательные вещества представляют собой, в частности, наполнители, такие как сахара, например лактоза или сахароза, маннит или сорбит, производные целлюлозы и/или фосфаты кальция, например трехзамещенный фосфат кальция или гидрофосфат кальция, а также связующие вещества, такие как крахмальная паста, полученная с использованием, например, кукурузного крахмала, пшеничного крахмала, рисового крахмала, картофельного крахмала, желатин, трагакант, метилцеллюло-

за, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или поливинилпирролидон. Если необходимо, могут быть добавлены разрыхляющие агенты, такие как вышеупомянутые крахмалы, а также карбоксиметилкрахмал, поперечно сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Вспомогательные вещества представляют собой, главным образом, агенты, регулирующие текучесть, и смазывающие вещества, например диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту или ее соли, такие как стеарат магния или стеарат кальция, и/или полиэтиленгликоль. Ядра драже покрывают подходящими покрытиями, которые, если необходимо, являются устойчивыми к желудочному соку. Для этой цели могут использоваться концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и пригодные органические растворители или смеси растворителей. Для того чтобы получить покрытия, устойчивые к желудочному соку, используются растворы подходящих производных целлюлозы, таких как фталат ацетилцеллюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. К покрытиям таблеток или драже можно добавлять красители или пигменты для идентификации или для того, чтобы охарактеризовать различные комбинации доз активного соединения.

В одном варианте реализации изобретения фармацевтические препараты, описанные в данном документе, содержат капсулу, содержащую агент или фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, в форме микротаблетки с энтеросолюбильным покрытием. Покрытие микротаблетки может состоять из различных слоев. Первый слой может представлять собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата/раствор в изопропиловом спирте, который изолирует ядра таблеток от возможного гидролиза при последующем применении водных суспензий. Энтеросолюбильное покрытие таблетки затем можно получить с помощью водной суспензии сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата.

В другом варианте реализации изобретения предложена композиция, содержащая фумарат, такой как диметилфумарат, и одно или более вспомогательных веществ, причем общее количество фумарата в композиции колеблется, например, от около 43 до около 95 мас.% в пересчете на общую массу композиции за исключением массы какого-либо покрытия.

Общее количество фумарата, такого как диметилфумарат, в композиции, описанной в данном документе, может колебаться, например, от около 43 мас.% до около 95 мас.%, от около 50 мас.% до около 95 мас.%, от около 50 мас.% до около 85 мас.%, от около 55 мас.% до около 80 мас.%, от около 60 мас.% до около 75 мас.%, от около 60 мас.% до около 70 мас.%, или от около 65 мас.% до около 70 мас.% в пересчете на общую массу композиции за исключением массы какого-либо покрытия.

Композиция, описанная в данном документе, может содержать фумарат, такой как диметилфумарат, например в количестве около 43 мас.%, около 45 мас.%, около 50 мас.%, около 55 мас.%, около 60 мас.%, около 65 мас.%, около 70 мас.%, около 75 мас.%, около 80 мас.%, около 90 мас.% или около 95 мас.% в пересчете на общую массу композиции за исключением массы какого-либо покрытия. Например, композиция может содержать от около 65% до около 95 мас.% (например, 65 мас.%) ДМФ.

Некоторые или все фумараты, такие как диметилфумарат, в композиции могут иметь размер частиц, составляющий 250 мкм или менее. Например, и без ограничения, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% фумарата, такого как диметилфумарат, в композиции может иметь размер частиц, составляющий 250 мкм или менее. Размер частиц можно измерить, например, с помощью ситового анализа, отмучивания в струе воздуха, фотоанализа, методов подсчета, основанных на электрических явлениях, методов подсчета, основанных на электрическом сопротивлении, методов седиментации, методов лазерной дифракции, акустической спектроскопии или спектроскопии затухания ультразвуковых колебаний. В одном варианте реализации изобретения размер частиц измеряют с помощью методов лазерной дифракции.

Композиция, описанная в данном документе, может содержать общее количество вспомогательного вещества (веществ), составляющее, например, от около 5,0 мас.% до около 57 мас.% в пересчете на общую массу композиции за исключением массы какого-либо покрытия.

Композиция, описанная в данном документе, может содержать общее количество вспомогательного вещества (веществ) в интервале, например, от около 5 мас.% до около 57 мас.%, от около 15 мас.% до около 57 мас.%, от около 20 мас.% до около 57 мас.%, от около 25 мас.% до около 57 мас.%, от около 30 мас.% до около 57 мас.%, от около 35 мас.% до около 57 мас.%, от около 40% до около 57 мас.%, от около 45 мас.% до около 57 мас.%, от около 50 мас.% до около 57 мас.%, от около 55 мас.% до около 57 мас.%, от около 5 мас.% до около 55 мас.%, от около 5 мас.% до около 50 мас.%, от около 5 мас.% до около 45 мас.%, от около 5 мас.% до около 40 мас.%, от около 5 мас.% до около 35 мас.%, от около 5 мас.% до около 30 мас.%, от около 5 мас.% до около 25 мас.%, от около 5 мас.% до около 20 мас.%, от около 5 мас.% до около 15 мас.%, от около 15 мас.% до около 55 мас.%, от около 20 мас.% до около 50 мас.%, от около 25 мас.% до около 45 мас.%, от около 30 мас.% до около 40 мас.%, от около 35% до около 40 мас.% в пересчете на общую массу композиции за исключением массы какого-либо покрытия.

Вспомогательное вещество (вещества) может представлять собой, например, одно или более, выбранных из группы, состоящей из наполнителя (или связующего вещества), вещества, способствующего скольжению, разрыхлителя, смазывающего вещества или любой их комбинации.

Количество вспомогательных веществ, которое можно включить в композицию, не ограничено.

Примеры наполнителей или связующих веществ включают, но не ограничиваясь ими, альгинат аммония, карбонат кальция, фосфат кальция, сульфат кальция, целлюлозу, ацетат целлюлозы, прессующийся сахар, кондитерский сахар, декстраты, декстрин, декстрозу, эритрит, этилцеллюлозу, фруктозу, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное растительное масло I типа, изомальт, каолин, лактит, лактозу, маннит, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, мальтозу, маннит, среднецепочечные триглицериды, микрокристаллическую целлюлозу, полидекстрозу, полиметакрилаты, симетикон, альгинат натрия, хлорид натрия, сорбит, крахмал, сахарозу, сахарные микрогранулы, сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина, тальк, трагакант, трегалозу, полисорбат 80 и ксилит. В одном варианте реализации изобретения наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. Микрокристаллическая целлюлоза может представлять собой, например, PROSOLV SMCC® 50, PROSOLV SMCC® 90, PROSOLV SMCC® HD90, PROSOLV SMCC® 90 LM и любую их комбинацию.

Примеры разрыхлителей включают, но не ограничиваясь ими, гидроксипропилированный крахмал, альгиновую кислоту, альгинат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, порошкообразную целлюлозу, хитозан, коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, кросповидон, докузат натрия, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, алюмосиликат магния, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакрилин калия, повидон, альгинат натрия, крахмалгликолят натрия, крахмал и прежелатинизированный крахмал. В одном варианте реализации изобретения разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

Примеры веществ, способствующих скольжению, включают, но не ограничиваясь ими, фосфат кальция, силикат кальция, порошкообразную целлюлозу, силикат магния, трисиликат магния, диоксид кремния, тальк, и коллоидный диоксид кремния, и безводный коллоидный диоксид кремния. В одном варианте реализации изобретения вещество, способствующее скольжению, представляет собой безводный коллоидный диоксид кремния, тальк или их комбинацию.

Примеры смазывающих веществ включают, но не ограничиваясь ими, масло канолы, гидроксипропилированную целлюлозу, лауриновую кислоту, лейцин, минеральное масло, полоксамеры, поливиниловый спирт, тальк, октилдодеканол, гиалуронат натрия, стерилизуемый кукурузный крахмал, триэтанолламин, стеарат кальция, стеарат магния, глицеринмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное растительное масло I типа, светлое минеральное масло, лаурилсульфат магния, среднецепочечные триглицериды, минеральное масло, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, полоксамер, полиэтиленгликоль, бензоат калия, бензоат натрия, хлорид натрия, лаурилсульфат натрия, стеариновую кислоту, тальк и стеарат цинка. В одном варианте реализации изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Композиция, описанная в данном документе, может содержать общее количество наполнителя(ей) в интервале от около 3,5 мас.% до около 55 мас.%, от композиции в пересчете на общую массу композиции за исключением массы какого-либо покрытия.

Наполнитель(и) может содержаться в композиции, описанной в данном документе, например, в общем количестве, например, в интервале от около 5 мас.% до около 55 мас.%, от около 10 мас.% до около 55 мас.%, от около 15 мас.% до около 55 мас.%, от около 20 мас.% до около 55 мас.%, от около 25 мас.% до около 55 мас.%, от около 30 мас.% до около 55 мас.%, от около 35 мас.% до около 55 мас.%, от около 40 мас.% до около 55 мас.%, от около 3,5 мас.% до около 55 мас.%, от около 3,5% до около 50%, от около 3,5 мас.% до около 40 мас.%, от около 3,5 мас.% до около 30 мас.%, от около 3,5 мас.% до около 25 мас.%, от около 3,5 мас.% до около 20 мас.%, от около 3,5 мас.% до около 15 мас.%, от около 15 мас.% до около 40 мас.%, от около 20 мас.% до около 35 мас.% или от около 25 мас.% до около 30 мас.% в пересчете на общую массу композиции за исключением массы какого-либо покрытия.

Наполнитель(и) может содержаться в композиции, например, в общем количестве, составляющем около 5 мас.%, около 7 мас.%, около 10 мас.%, около 12 мас.%, около 14 мас.%, около 16 мас.%, около 18 мас.%, около 20 мас.%, около 22 мас.%, около 24 мас.%, около 26 мас.%, около 28 мас.%, около 30 мас.%, около 32 мас.%, около 34 мас.%, около 36 мас.%, около 38 мас.%, около 40 мас.%, около 42 мас.%, около 44 мас.%, около 46 мас.%, около 48 мас.%, около 50 мас.%, около 52 мас.%, около 54 мас.% или около 55 мас.% в пересчете на общую массу композиции за исключением массы какого-либо покрытия.

Композиция, описанная в данном документе, может содержать общее количество разрыхлителя(ей), например, в интервале от около 0,2 мас.% до около 20 мас.% в пересчете на общую массу композиции за исключением массы какого-либо покрытия.

Разрыхлитель(и) может содержаться в композиции, например, в общем количестве в интервале от около 0,2 мас.% до около 19 мас.%, от около 0,2 мас.% до около 15 мас.%, от около 0,2 мас.% до около 12 мас.%, от около 0,2 мас.% до около 6 мас.%, от около 0,2 мас.% до около 5 мас.%, от около 0,2 мас.% до около 4 мас.%, от около 0,2 мас.% до около 3 мас.%, от около 0,2 мас.% до около 2 мас.%, от около 0,2 мас.% до около 20% масс, от около 3 мас.% до около 20 мас.%, от около 4 мас.% до около 20 мас.%, от около 5 мас.% до около 20 мас.%, от около 6 мас.% до около 20 мас.%, от около 7 мас.% до около 20

ствующее скольжению, представляет собой безводный коллоидный диоксид кремния, а смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. В других вариантах реализации изобретения наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия, вещество, способствующее скольжению, представляет собой комбинацию безводного коллоидного диоксида кремния и талька, а смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Ингредиенты в композиции, описанной в данном документе, могут быть, например, гомогенно или гетерогенно перемешаны. Ингредиенты композиции могут быть смешаны с использованием любого известного способа, включая, например, встряхивание, перемешивание, смешивание под действием воздуха, смешивание во вращающемся контейнере и тому подобное. Ингредиенты композиции могут быть смешаны, например, все одновременно или с постепенным добавлением одного или более ингредиентов. Ингредиенты композиции могут быть смешаны в любом порядке, например по отдельности, в группах или в виде предварительной смеси всех ингредиентов. Например, вещество (вещества), способствующее скольжению, может быть смешано с ДМФ и/или разрыхлителем(ями) до смешивания с любым или всеми наполнителями и/или смазывающими веществами. Также предварительная смесь может быть получена путем смешивания ДМФ, разрыхлителя(ей) (например, кроскармеллозы натрия) и части связующего вещества (например, микрокристаллической целлюлозы) до пропускания через сетчатый фильтр или сито. Оставшееся связующее вещество можно смешать со смазывающим веществом (веществами) (например, стеаратом магния) до пропускания через сетчатый фильтр или сито. Затем эти две смеси можно объединить и смешать до добавления вещества (веществ), способствующего скольжению (например, безводного коллоидного диоксида кремния). Также к одной или обоим вышеупомянутым смесям можно добавлять вещество (вещества), способствующее скольжению, до их объединения и смешивания для получения итоговой смеси.

Композиция, описанная в данном документе, может иметь индекс текучести, например, в интервале от около 8 мм до около 24 мм. Например, индекс текучести может колебаться от около 12 мм до около 22 мм, от около 12 мм до около 20 мм, от около 12 мм до около 18 мм, от около 12 мм до около 16 мм, от около 12 мм до около 14 мм, от около 14 мм до около 24 мм, от около 16 мм до около 24 мм, от около 18 мм до около 24 мм, от около 20 мм до около 24 мм, от около 22 мм до около 24 мм, от около 14 мм до около 22 мм или от около 16 мм до около 20 мм.

Индекс текучести может составлять, например, менее 18 мм (например, около 8 мм, около 12 мм, около 14 мм, около 16 мм), при этом количество вещества (веществ), способствующего скольжению, колеблется от около 0,1 мас.% до около 2,0 мас.% (например, 1,0 мас.%).

Индекс текучести можно измерить, например, с помощью устройства FLODEX (производства Napson Research). Например, можно применять следующую методику. Порошкообразный образец (например, 50 г) насыпают в цилиндр устройства FLODEX так, чтобы порошок находился в пределах 1 см от верха цилиндра. До начала испытания ждут не менее 30 с. Начиная с диска для определения текучести диаметром 16 мм, спусковой рычаг медленно поворачивают, чтобы без вибрации убрать заслонку, закрывающую отверстие. Результат испытания считается положительным, когда открытое отверстие внизу видно, если смотреть сверху вниз. Если получен положительный результат, испытание повторяют с дисками с меньшими отверстиями до получения отрицательного результата испытания. В случае отрицательного результата размер отверстия диска для определения текучести увеличивают до получения положительного результата испытания. Индекс текучести представляет собой диаметр наименьшего отверстия, через которое проходит образец в трех последовательных испытаниях.

Композиция может иметь коэффициент прессуемости, например, в интервале от около 15% до около 28%. Коэффициент прессуемости может колебаться, например, от 17% до около 28%, от около 19% до около 28%, от около 21% до около 28%, от около 23% до около 28%, от около 25% до около 28%, от около 15% до около 26%, от около 15% до около 24%, от около 15% до около 22%, от около 15% до около 20%, от около 15% до около 18%, от около 17% до около 26%, от около 19% до около 24% или от около 20% до около 22%.

Композиция может иметь коэффициент прессуемости, например, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 26% или около 27%.

Коэффициент прессуемости можно определить, например, по формуле

$$\left(\frac{V_0 - V_f}{V_0}\right) \times 100\%$$

где V_0 представляет собой кажущийся объем частицы в неуплотненном состоянии, и V_f представляет собой конечный объем утряски порошка. Коэффициент прессуемости можно определить, например, следующим образом. Порошок помещают в контейнер и записывают кажущийся объем порошка в неуплотненном состоянии (V_0). Затем порошок утрясают, пока объем не перестает меняться. В этот момент измеряют конечный объем утряски порошка (V_f). Затем рассчитывают коэффициент прессуемости с использованием вышеприведенной формулы.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиция может быть в форме порошка (не спрессованная) или в уплотненной форме (спрессованная). Форма уплотненной композиции не ограничена и может быть, например, кубической, сферической или цилиндрической (например, в форме диска).

Уплотненная композиция может быть, например, в форме таблеток, каплет или микроtableтток. Уплотненная композиция может быть получена с помощью любых способов, известных в данной области техники. Например, если уплотненная композиция находится в форме микроtableттки, микроtableттки можно получить прессованием композиции, описанной выше с использованием любого известного способа, такого как использование роторного tableтточного пресса, оснащенного пресс-инструментом с несколькими насадками и имеющего вогнутые насадки.

Например, можно использовать пресс-инструмент для tableтирования с несколькими насадками. Например, можно применять пресс-инструмент с несколькими насадками, имеющий от около 16 насадок до около 40 насадок, используя, например, насадки с диаметром около 2 мм. В этом случае прилагаемая сжимающая сила может быть выражена как среднее кН/насадка. Например, прилагаемая сжимающая сила 2 кН, используемая с пресс-инструментом с 16 насадками, дает прилагаемую сжимающую силу около 0,125 кН/насадка. Подобным образом, прилагаемая сжимающая сила около 15 кН, используемая с пресс-инструментом с 16 насадками, дает прилагаемую сжимающую силу около 0,94 кН/насадка.

Микроtableттки могут иметь средний диаметр (исключая любые покрытия), например, в интервале от около 1 мм до около 3 мм. Например, микроtableттки могут иметь средний диаметр в интервале от около 1 мм до около 2,5 мм. Микроtableттки могут иметь средний диаметр около 1,0 мм, около 2,0 мм или около 3,0 мм.

Прочность на растяжение уплотненной композиции можно определить с помощью любого способа, известного в данной области техники. Например, можно применять следующую методику. Вначале, уплотненную композицию (композиции) прессуют до массы около 360 мг с использованием роторного tableтточного пресса, оснащенного аппаратурой для измерения сжимающей силы, с круглым плоским пресс-инструментом диаметром приблизительно 10 мм. Потом измеряют поперечную прочность на раздавливание с использованием подходящего тестера твердости tableтток, а затем рассчитывают прочность на растяжение с помощью процедуры, представленной Newton (Newton J.M., *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 25:215-216 (1974)). Также см. Pandeya and Puri, *KONA Powder and Particle Journal*, 30:211-220 (2013), Jarosz and Parrott, *J. Pharm. Sci.* 72(5):530-535 (1983), и Podczeczek, *Intl. J. Pharm.* 436:214-232 (2012).

Композиция, описанная в данном документе, в уплотненной форме может характеризоваться прочностью на растяжение, равной или более 1,5 МПа при прилагаемом давлении сжатия, составляющем около 100 МПа. Например, прочность на растяжение может колебаться от около 2,0 до около 5,0 МПа (например, от около 2,5 до около 4,5 МПа, от около 3,0 до около 4,5 МПа или от около 3,5 до около 4,5 МПа) при прилагаемом давлении сжатия, составляющем около 100 МПа. Например, прочность на растяжение может составлять около 4,0 МПа при прилагаемом давлении сжатия, составляющем около 100 МПа.

Уплотненная композиция в форме одной или более микроtableтток, полученных с использованием пресс-инструмента с 16 насадками, может иметь твердость, или прочность на разрыв, или прочность на раздавливание в интервале от около 8 Н до около 35 Н, когда микроtableтку получают при сжимающей силе в интервале от 2 кН до около 15 кН, и микроtableтка имеет диаметр 2 мм, толщину 2 мм и радиус выпуклой поверхности 1,8 мм. В одном варианте реализации изобретения каждая микроtableтка, имеющая диаметр 2 мм, толщину 2 мм и радиус выпуклой поверхности 1,8 мм, имеет твердость в интервале от около 17 Н до около 24 Н при сжимающей силе от около 4 кН до около 7 кН. Твердость может составлять, например, от около 23 Н до около 27 Н (например, около 24 Н, около 25 Н или около 26 Н) при сжимающей силе от около 10 кН до около 15 кН. Твердость, или прочность на разрыв, или прочность на раздавливание, можно определить, например, с использованием тестера Erweka или тестера Schleuniger, как описано в Lachman, L. et al., *The Theory & Practice of Industrial Pharmacology* (3rd ed. 1986), p. 298.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиция может необязательно быть покрытой или частично покрытой одной или более покрытиями. Покрытие(я) может быть pH-независимым или pH-зависимым. Покрытие(я) может представлять собой, например, энтеросолюбильные покрытия, защитные покрытия или комбинации энтеросолюбильных покрытий и защитных покрытий.

Защитное покрытие может содержать, например, один или более пластификаторов, один или более сополимеров, один или более полимеров или их комбинации.

Пластификатор может представлять собой, например, один или более из ацетилтрибутилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, бензилбензоата, ацетата-фталата целлюлозы, хлорбутанола, декстрина, дибутилфталата, дибутилсебагината, диэтилфталата, диметилфталата, глицерина, глицеринмоностеарата, фталата гипромеллозы, маннита, минерального масла, спиртов ланолина, пальмитиновой кислоты, полиэтиленгликоля, поливинилацетатфталата, пропиленгликоля, 2-пирролидона, сорбита, стеариновой кислоты, триацетина, трибутилцитрата, триэтанолamina и триэтилцитрата.

Сополимер может представлять собой, например, сополимер метакриловой кислоты и метакрилата или сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

Дополнительно, защитное покрытие может содержать один или более полимеров, например производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополимер поливинилпирролидона/винилацетата, этилцеллюлоза

и водные дисперсии этилцеллюлозы (AQUACOAT®, SURELEASE®), EUDRAGIT® RL 30 D, OPADRY®, EUDRAGIT® S, EUDRAGIT® L и т.п.

Если присутствуют в защитном покрытии, общее количество одного или более сополимеров и/или одного или более полимеров в защитном покрытии может колебаться, например, от положительного количества больше 0 мас.% до около 100 мас.% в пересчете на массу защитного покрытия. Количество одного или более сополимеров и/или одного или более полимеров в защитном покрытии может колебаться, например, от около 10 мас.% до около 100 мас.%, от около 20 мас.% до около 100 мас.%, от около 30 мас.% до около 100 мас.%, от около 40 мас.% до около 100 мас.%, от около 50 мас.% до около 100 мас.%, от около 60 мас.% до около 100 мас.%, от около 70 мас.% до около 100 мас.%, от около 80 мас.% до около 100 мас.% или от около 90 мас.% до около 100 мас.% в пересчете на массу защитного покрытия.

Количество одного или более сополимеров и/или одного или более полимеров в защитном покрытии может составлять, например, около 10 мас.%, около 20 мас.%, около 30 мас.%, около 35 мас.%, около 40 мас.%, около 45 мас.%, около 50 мас.%, около 55 мас.%, около 60 мас.%, около 65 мас.%, около 70 мас.%, около 75 мас.%, около 80 мас.%, около 85 мас.%, около 90 мас.% или около 95 мас.% в пересчете на массу защитного покрытия.

Если присутствует в защитном покрытии, среднее количество пластификатора в защитном покрытии может колебаться, например, от положительного количества больше 0 мас.% до около 70 мас.% в пересчете на массу защитного покрытия.

Энтеросолюбильное покрытие может содержать, например, один или более пластификаторов, один или более наполнителей, одно или более смазывающих веществ, один или более сополимеров, один или более полимеров и их любые комбинации.

Пластификатор(ы) в энтеросолюбильном покрытии может быть таким же или отличаться от пластификатора(ов) в защитном покрытии, если есть, и может представлять собой один или более пластификаторов, перечисленных выше.

Наполнитель(и) в энтеросолюбильном покрытии может быть таким же или отличаться от наполнителя(ей) в композиции. Дополнительно, наполнитель(и) в энтеросолюбильном покрытии может быть таким же или отличаться от наполнителя(ей) в защитном покрытии, если есть, и может представлять собой один или более из наполнителей, перечисленных выше.

Смазывающее вещество (вещества) в энтеросолюбильном покрытии может быть таким же или отличаться от смазывающего вещества (веществ) в композиции. Дополнительно, смазывающее вещество (вещества) в энтеросолюбильном покрытии может быть тем же или отличаться от сополимера(ов) в защитном покрытии, если есть, и может представлять собой одно или более из смазывающих веществ, перечисленных выше. В одном варианте реализации изобретения смазывающее вещество представляет собой тальк, который необязательно тонко измельчен.

Сополимер(ы) в энтеросолюбильном покрытии может быть таким же или отличаться от сополимера(ов) в защитном покрытии, если есть, и может представлять собой один или более из сополимеров, перечисленных выше. В одном варианте реализации изобретения энтеросолюбильное покрытие содержит один или более из сополимера метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты (EUDRAGIT® FS 30 D), сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и сополимера метакриловой кислоты и этилацетата.

Энтеросолюбильные полимеры, используемые в композиции, описанной в данном документе, могут быть модифицированы путем смешивания или послойного нанесения вместе с другими известными покрытиями, которые не чувствительны к pH. Примеры таких покрытий включают этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, нейтральные эфиры метакриловой кислоты с небольшим количеством хлорида триметиламмонийэтилметакрилата, которые в настоящее время есть в продаже под торговыми названиями EUDRAGIT® RS и EUDRAGIT® RL; дисперсию нейтральных сложных эфиров без каких-либо функциональных групп, которая есть в продаже под торговым названием EUDRAGIT® NE 30 D; и другие pH-независимые покрытия.

Общее количество сополимера(ов) и/или полимера(ов) в энтеросолюбильном покрытии может колебаться, например, от около 25 мас.% до около 100 мас.% в пересчете на массу энтеросолюбильного покрытия.

Если присутствует в энтеросолюбильном покрытии, общее количество смазывающего вещества (веществ) в энтеросолюбильном покрытии может колебаться, например, от положительной величины больше 0 мас.% до около 58 мас.% в пересчете на массу энтеросолюбильного покрытия.

Если присутствует в энтеросолюбильном покрытии, общее количество наполнителя(ей) в энтеросолюбильном покрытии может колебаться, например, от положительной величины больше 0 мас.% до около 5,0 мас.% в пересчете на массу энтеросолюбильного покрытия.

Растворители для нанесения материалов покрытия могут представлять собой, но не ограничиваясь ими, воду, ацетон, гексан, этанол, метанол, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, втор-бутанол, трет-бутанол, дихлорметан, трихлорметан, хлороформ и тому подобное.

Покрытия можно наносить с помощью любых известных способов, включая распыление. В некото-

рых вариантах реализации изобретения композиции покрыты или частично покрыты одним или более защитными покрытиями, например одним, двумя, тремя или более защитными покрытиями. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции покрыты или частично покрыты одним или более энтеросолюбильными покрытиями, например одним, двумя, тремя или более энтеросолюбильными покрытиями. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции покрыты одним или более защитными покрытиями и одним или более энтеросолюбильными покрытиями. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции покрыты одним защитным покрытием и одним энтеросолюбильным покрытием.

В конкретном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, например таблетку, представленную в табл. 2 и дополнительно покрытую раствором защитного покрытия и раствором энтеросолюбильного покрытия в соответствии с составом А, как представлено в табл. 3 (см. пример 1, раздел 6.1 ниже).

В конкретном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, например таблетку, представленную в табл. 2 и дополнительно покрытую раствором защитного покрытия и раствором энтеросолюбильного покрытия в соответствии с составом В, как представлено в табл. 3 (см. пример 1, раздел 6.1 ниже).

В конкретном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция такая же, как в TECFIDERA®. В другом конкретном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция такая же, как в FUMADERM®. В другом конкретном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит fumarаты, отличные от тех fumarатов, которые входят в состав FUMADERM®.

В одном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция находится в форме таблетки или капсулы. В одном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция находится в форме таблетки с энтеросолюбильным покрытием. В одном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция находится в форме микроtableток с энтеросолюбильным покрытием.

Режимы дозирования.

В данном изобретении предложены режимы введения диметилфумарата, как описано в данном документе. Диметилфумарат можно вводить любым способом, с помощью которого достигается предполагаемая цель. Например, введение может осуществляться парентеральным, подкожным, внутримышечным, интраперитонеальным, трансдермальным, трансбуккальным, интратекальным, интракраниальным, интраназальным или местным путем. В одном варианте реализации изобретения введение выполняют перорально. Вводимая дозировка зависит от возраста, состояния здоровья и массы реципиента, вида сопутствующего лечения, если такое есть, частоты лечения и природы желаемого эффекта.

Количество диметилфумарата, которое можно объединять с веществами-носителями для получения единичной лекарственной формы, может изменяться в зависимости от получающего лечение индивида и конкретного способа введения. Однако следует понимать, что конкретные режимы введения и схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, решение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, которое подвергают лечению. Количество диметилфумарата может также зависеть от терапевтического или профилактического агента, с которым его вводят совместно, если такой имеется.

Композиция, содержащая общее количество диметилфумарата (ДМФ) в интервале от около 43 мас.% до около 95 мас.% (например, от около 50 мас.% до около 80 мас.% или от около 60 мас.% до около 70 мас.%) и одно или более вспомогательных веществ составлена так, что от около 160 мг ДМФ до около 500 мг ДМФ (например, от около 240 мг до около 480 мг ДМФ) может быть включено в единичную лекарственную форму, которую можно вводить, например, один раз в сутки (QD), два раза в сутки (BID) или три раза в сутки (TID). Например, капсула (например, размер 0) может содержать около 240 мг ДМФ. В качестве другого примера капсула может содержать около 480 мг ДМФ.

Когда диметилфумарат вводят человеку, соединение может быстро метаболизироваться в ММФ. Следовательно, фармакокинетические свойства (например, C_{max} и AUC) можно определить на основании концентрации ММФ в плазме после введения. Фармакокинетические свойства можно определить после однократного введения или в стационарном состоянии. В некоторых вариантах реализации изобретения у субъектов, которым перорально вводят лекарственную форму, описанную выше, содержащую fumarат или его фармацевтически приемлемую соль, клатрат, сольват, таутомер или стереоизомер, время достижения максимальной концентрации ММФ в плазме (T_{max}) составляет, например, от около 1,5 ч до около 3,5 ч, от около 1,75 ч до около 3,25 ч или от около 2 ч до около 2,5 ч.

В некоторых вариантах реализации изобретения у субъектов, которым перорально вводят лекарственную форму, описанную выше, содержащую диметилфумарат, средняя площадь под кривой 0-12 для ММФ в плазме (AUC_{0-12}) составляет от около 2,36 ч·мг/л до около 5,50 ч·мг/л, от около 2,75 ч·мг/л до около 5,10 ч·мг/л или от около 3,14 ч·мг/л до около 4,91 ч·мг/л. В одном варианте реализации изобретения средняя AUC_{0-12} у субъектов составляет около 3,93 ч·мг/л.

В некоторых вариантах реализации изобретения у субъектов, которым перорально вводят лекарственную форму, описанную выше, содержащую диметилфумарат, средняя площадь под кривой 0-бесконечность для ММФ в плазме ($AUC_{0-бесконечность}$) составляет от около 2,4 ч·мг/л до около 5,6 ч·мг/л, от около 2,75 ч·мг/л до около 5,10 ч·мг/л или от около 3,14 ч·мг/л до около 4,91 ч·мг/л. В одном варианте реализации изобретения средняя $AUC_{0-бесконечность}$ у субъектов составляет около 3,93 ч·мг/л.

В некоторых вариантах реализации изобретения у субъектов, которым перорально вводят лекарственную форму, описанную выше, содержащую диметилфумарат, два раза в сутки, средняя полная площадь под кривой для ММФ в плазме составляет от около 4,81 ч·мг/мл до около 11,2 ч·мг/мл или от около 6,40 ч·мг/л до около 10,1 ч·мг/л. В одном варианте реализации изобретения средняя $AUC_{полная}$ у субъектов составляет около 8,02 ч·мг/л, когда лекарственные формы вводят перорально два раза в сутки.

В некоторых вариантах реализации изобретения у субъектов, которым перорально вводят лекарственную форму, описанную выше, содержащую диметилфумарат, средняя концентрация ММФ в плазме (C_{max}) составляет от около 1,45 мг/л до около 3,39 мг/л, от около 1,69 мг/л до около 3,15 мг/л или от около 1,93 мг/л до около 3,03 мг/л. В одном варианте реализации изобретения средняя C_{max} у субъектов составляет около 2,42 мг/л.

В одном варианте реализации изобретения у субъектов, которым перорально вводят лекарственную форму, описанную выше, содержащую диметилфумарат, средняя C_{max} составляет от около 1,02 мг/л до около 2,41 мг/л или от около 1,37 мг/л до около 2,15 мг/л. В одном варианте реализации изобретения средняя C_{max} у субъектов составляет около 1,72 мг/л, когда лекарственные формы вводят перорально два раза в сутки.

Дополнительно, у субъектов, которым перорально вводят лекарственную форму, описанную выше, содержащую диметилфумарат, могут наблюдаться один или более из следующих фармакокинетических параметров: (а) среднее T_{max} для ММФ в плазме от около 1,5 ч до около 3,5 ч; (б) средняя C_{max} ММФ в плазме в интервале от около 1,03 мг/л до около 3,4 мг/л; (с) средняя $AUC_{полная}$ для ММФ в плазме в интервале от около 4,81 ч·мг/л до около 11,2 ч·мг/л; (д) средняя AUC_{0-12} для ММФ в плазме в интервале от около 2,4 ч·мг/л до около 5,5 ч·мг/л; и (е) средняя $AUC_{0-бесконечность}$ в интервале от около 2,4 ч·мг/л до около 5,6 ч·мг/л.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить в количестве от около 1 мг/кг до около 50 мг/кг (например, от около 2,5 мг/кг до около 20 мг/кг или от около 2,5 мг/кг до около 15 мг/кг). Количество вводимых соединений и фармацевтических композиций, описанных в данном документе, также будет зависеть от пути введения, используемых вспомогательных веществ и возможности совместного использования с другим терапевтическим воздействием, включая применение других терапевтических агентов, что известно специалистам в данной области техники.

Например, соединения и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить субъекту, например, перорально в количестве от около 0,1 г до около 1 г в сутки или, например, в количестве от около 100 мг до около 800 мг в сутки.

Данное количество соединений и фармацевтических композиций, описанных в данном документе, можно вводить раз в сутки или в виде отдельных 2, 3, 4, 5 или 6 одинаковых доз в сутки.

В дополнение к введению агента непосредственно в виде химического вещества, агенты, описанные в данном документе, можно вводить как часть фармацевтического препарата, содержащего пригодные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и добавки, облегчающие обработку агентов для получения препаратов, которые могут быть использованы фармацевтически. Например, препараты, в частности те препараты, которые можно вводить перорально, такие как таблетки, драже и капсулы, кроме того препараты, которые можно вводить ректально, такие как суппозитории, а также пригодные растворы, которые вводят с помощью инъекции или перорально, содержат от около 0,01 до 99 процентов, предпочтительно от около 0,25 до 75% фумарата(ов) вместе со вспомогательным веществом.

В одном варианте реализации изобретения композиция находится в виде такой лекарственной формы, что одна композиция обеспечивает общую дозу ДМФ. В других вариантах реализации изобретения лекарственная форма содержит несколько композиций для обеспечения общей дозы ДМФ. Например, лекарственная форма может содержать несколько уплотненных композиций, таких как микропланкетки, для обеспечения желаемой общей дозы ДМФ.

Если лекарственная форма содержит несколько уплотненных композиций, таких как микропланкетки, для обеспечения требуемой общей дозы ДМФ, уплотненные композиции в лекарственной форме могут отличаться друг от друга. Например, лекарственная форма может содержать микропланкетки двух или более различных типов (например, капсула может содержать одну группу микропланкеток, покрытых только энтеросолюбильным покрытием, и вторую группу микропланкеток, покрытых только защитным покрытием, или одну группу, покрытую энтеросолюбильным покрытием, с высвобождением при более низких рН и другую группу, покрытую энтеросолюбильным покрытием, с высвобождением при более высоких рН).

В некоторых вариантах реализации изобретения композицию помещают в капсулу. В других вари-

антах реализации изобретения композицию в форме микротаблеток помещают в капсулу. Капсула может содержать, например, от около 30 микротаблеток до около 60 микротаблеток, от около 35 микротаблеток до около 55 микротаблеток, от около 30 до около 50 микротаблеток или от около 40 микротаблеток до около 50 микротаблеток (например, около 44, около 45, около 46, около 47 или около 48 микротаблеток).

Лекарственную форму можно вводить, например, один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз или шесть раз в сутки. Одну или более лекарственных форм можно вводить, например, в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести или семи дней. Одну или более лекарственных форм можно вводить, например, в течение одной, двух, трех или четырех недель. Одну или более лекарственных форм можно вводить, например, в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати месяцев или более. Одну или более лекарственных форм можно вводить до тех пор, пока субъекту, нуждающемуся в этом, необходимо лечение, профилактика или ослабление любого заболевания или патологического состояния, такого как, например, рассеянный склероз.

В некоторых вариантах реализации изобретения способ, описанный в данном документе, включает пероральное введение лекарственной формы, которая обеспечивает общее количество от около 60 мг до около 1000 мг диметилфумарата в сутки. Лекарственная форма, например, может содержать общее количество ДМФ, эффективное для лечения, профилактики или ослабления рассеянного склероза у субъекта. Суточное эффективное количество может колебаться, но не ограничиваясь этим, от около 60 мг до около 800 мг ДМФ, от около 60 мг до около 720 мг ДМФ, от 60 мг до около 500 мг ДМФ, от около 60 мг до около 480 мг ДМФ, от около 60 мг до около 420 мг ДМФ, от около 60 мг до около 360 мг ДМФ, от около 60 мг до около 240 мг ДМФ, от около 60 мг до около 220 мг ДМФ, от около 60 мг до около 200 мг ДМФ, от около 60 мг до около 180 мг ДМФ, от около 60 мг до около 160 мг ДМФ, от около 60 мг до около 140 мг ДМФ, от около 60 мг до около 120 мг ДМФ, от около 60 мг до около 100 мг ДМФ, от около 60 мг до около 80 мг ДМФ, от около 80 мг до около 480 мг ДМФ, от около 100 мг до около 480 мг ДМФ, от около 120 мг до около 480 мг ДМФ, от около 140 мг до около 480 мг ДМФ, от около 160 мг до около 480 мг ДМФ, от около 180 мг до около 480 мг ДМФ, от около 200 мг до около 480 мг ДМФ, от около 220 мг до около 480 мг ДМФ, от около 240 мг до около 480 мг ДМФ, от около 300 мг до около 480 мг ДМФ, от около 360 мг до около 480 мг ДМФ, от около 400 мг до около 480 мг ДМФ, от около 450 мг до около 500 мг ДМФ, от около 480 мг до около 500 мг ДМФ, от около 80 до около 400 мг ДМФ, от около 100 до около 300 мг ДМФ, от около 120 до около 180 мг ДМФ или от около 140 мг до около 160 мг ДМФ.

Лекарственная форма может содержать, но не ограничиваясь этим, общее количество ДМФ, составляющее около 60 мг ДМФ, около 80 мг ДМФ, около 100 мг ДМФ, около 120 мг ДМФ, около 140 мг ДМФ, около 160 мг ДМФ, около 180 мг ДМФ, около 200 мг ДМФ, около 220 мг ДМФ, около 240 мг ДМФ, около 260 мг ДМФ, около 280 мг ДМФ, около 300 мг ДМФ, около 320 мг ДМФ, около 340 мг ДМФ, около 360 мг ДМФ, около 380 мг ДМФ, около 400 мг ДМФ, около 420 мг ДМФ, около 450 мг ДМФ, около 480 мг ДМФ, около 500 мг ДМФ, около 520 мг ДМФ, около 540 мг ДМФ, около 560 мг ДМФ, около 580 мг ДМФ, около 600 мг ДМФ, около 620 мг ДМФ, около 640 мг ДМФ, около 660 мг ДМФ, около 680 мг ДМФ, около 700 мг ДМФ, около 720 мг ДМФ, около 740 мг ДМФ, около 760 мг ДМФ, около 780 мг ДМФ или около 800 мг ДМФ.

В некоторых вариантах реализации изобретения ДМФ является единственным активным ингредиентом в фармацевтической композиции. В одном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция в основном состоит из ДМФ.

Для лечения рассеянного склероза (например, рецидивирующих форм рассеянного склероза, таких как РР-РС) лекарственная форма, которую вводят субъекту, может представлять собой капсулу с микротаблетками, содержащими ДМФ в качестве единственного активного ингредиента, или с микротаблетками, состоящими в основном из ДМФ, причем эффективное количество составляет около 480 мг ДМФ в сутки, и субъекты могут получать эффективное количество, т.е. 240 мг ДМФ два раза в сутки, в форме двух капсул в сутки, которые принимают перорально. Для лечения рассеянного склероза (например, рецидивирующих форм рассеянного склероза, таких как РР-РС) лекарственная форма, которую вводят субъекту, может представлять собой капсулу с микротаблетками, содержащими ДМФ в качестве единственного активного ингредиента, или с микротаблетками, состоящими в основном из ДМФ, причем эффективное количество составляет около 720 мг ДМФ в сутки, и субъекты могут получать эффективное количество, т.е. 240 мг ДМФ три раза в сутки, в форме трех капсул в сутки, которые принимают перорально. В одном варианте реализации изобретения терапевтически эффективное количество составляет 240 мг два раза в сутки.

В конкретном варианте реализации способов, описанных в данном документе, фумарат представляет собой ДМФ, и доза ДМФ составляет 120 мг ДМФ два раза в сутки, которую вводят перорально в течение первых 7 дней. В некоторых вариантах реализации изобретения дозу повышают до поддерживающей дозы, составляющей 240 мг ДМФ два раза в сутки (т.е. 480 мг ДМФ в сутки), которую вводят перорально. В другом варианте реализации изобретения дозу повышают до 240 мг ДМФ три раза в сутки (т.е. 720 мг ДМФ в сутки), которую вводят перорально. В одном варианте реализации изобретения вводят 120 мг два раза в сутки в течение 7 дней, а затем 240 мг два раза в сутки в качестве поддерживающей дозы.

В конкретном варианте реализации изобретения фумарат представляет собой ДМФ, и доза ДМФ

составляет 120 мг ДМФ два раза в сутки, которую вводят перорально в течение по меньшей мере 7 дней, с последующей поддерживающей дозой 240 мг ДМФ два раза в сутки, которую вводят перорально.

В конкретном варианте реализации изобретения фумарат представляет собой ДМФ, и доза ДМФ составляет 240 мг ДМФ два раза в сутки, которую вводят перорально.

Известно, что ДМФ вызывает у некоторых субъектов такие побочные явления, как покраснение и проблемы с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ). Хотя побочные явления, как правило, ослабевают вскоре после того, как субъекты начинают лечение, в конкретном варианте реализации изобретения начальная доза составляет 120 мг ДМФ два раза в сутки перорально в течение первых 7 дней. Дозу можно повысить до 240 мг ДМФ два раза в сутки (т.е. 480 мг ДМФ в сутки). В других вариантах реализации изобретения дозу можно повысить до 240 мг ДМФ три раза в сутки (т.е. 720 мг ДМФ в сутки). В некоторых вариантах реализации изобретения фумарат вводят вместе с едой. В других вариантах реализации изобретения фумарат вводят без еды. У тех субъектов, у которых наблюдаются такие побочные явления, как проблемы ЖКТ или покраснение, введение фумарата, например ДМФ, с едой улучшает переносимость. В одном варианте реализации изобретения введение фумарата, такого как ДМФ, с едой уменьшает число случаев покраснения.

В конкретном варианте реализации изобретения НПВС (например, аспирин) вводят одновременно, до и/или после введения фумарата (например, ДМФ). В исследовании со здоровыми добровольцами установлено, что введение 325 мг аспирина без энтеросолюбильной оболочки за 30 мин до введения ДМФ уменьшает частоту возникновения и тяжесть покраснения у принимающих участие субъектов. Для тех субъектов, у которых наблюдается покраснение и побочное действие на желудочно-кишечный тракт, временно можно уменьшать дозу до 120 мг ДМФ два раза в сутки. В течение месяца необходимо возобновить эффективную дозу 240 мг ДМФ два раза в сутки или 240 мг ДМФ три раза в сутки.

В одном варианте реализации изобретения субъекты, которым вводят лекарственную форму, описанную выше, могут принимать одно или более нестероидных противовоспалительных средств (например, аспирин) до (например, от 10 мин до 1 ч, например за 30 мин до) приема лекарственной формы, описанной выше. В одном варианте реализации изобретения субъект, которому вводят лекарственную форму, принимает одно или более нестероидных противовоспалительных средств (например, аспирин) для уменьшения покраснения. В другом варианте реализации изобретения одно или более нестероидных противовоспалительных лекарственных средств выбраны из группы, состоящей из аспирина, ибупрофена, напроксена, кетопрофена, целекоксиба и их комбинаций. Одно или более нестероидных противовоспалительных лекарственных средств можно вводить в количестве от около 50 мг до около 500 мг до приема лекарственной формы, описанной выше. В одном варианте реализации изобретения субъект принимает 325 мг аспирина до приема лекарственной формы, описанной выше.

В некоторых вариантах реализации изобретения у субъектов, которым перорально вводят одно или более нестероидных противовоспалительных средств (например, аспирин) до приема лекарственной формы, описанной выше, наблюдаются те же фармакокинетические свойства (например, C_{max} и AUC) как и у субъектов, которым перорально вводят лекарственную форму, описанную выше, без введения одного или более нестероидных противовоспалительных средств (например, аспирина).

В одном варианте реализации изобретения субъектам с рассеянным склерозом вводят капсулу, содержащую 240 мг ДМФ два раза в сутки, так что общая суточная доза составляет 480 мг, причем капсула содержит некоторое количество микропланшетов, содержащих от около 43 мас.% до около 95 мас.% (например, от около 50 мас.% до около 80 мас.%) ДМФ от массы микропланшетов без каких-либо покрытий. В другом варианте реализации изобретения субъектам с рассеянным склерозом вводят капсулу, содержащую 240 мг ДМФ три раза в сутки, так что общая суточная доза составляет 720 мг, причем капсула содержит некоторое количество микропланшетов, содержащих от около 43 мас.% до около 95 мас.% (например, от около 50 мас.% до около 80 мас.%) ДМФ от массы микропланшетов без каких-либо покрытий. В одном варианте реализации изобретения микропланшеты вначале покрыты защитным покрытием, а затем покрыты энтеросолюбильным покрытием. В одном варианте реализации изобретения у субъектов, которым вводят лекарственную форму в виде капсулы, наблюдается один или более фармакокинетических параметров, описанных выше.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) представляет собой оппортунистическую инфекцию мозга, вызванную вирусом JC (JCV). ПМЛ возникает в основном у индивидов с нарушенной иммунной реакцией и у пациентов, получающих иммуномодуляторную терапию, включая натализумаб. Предполагается, что ПМЛ является результатом сложных взаимодействий между организмом хозяина и вирусом, которые приводят к реактивации и мутации латентного архетипа JCV в нейротрофическую форму, которая может инфицировать олигодендроциты в центральной нервной системе.

В конкретном варианте реализации в изобретении предложено наблюдение за пациентами и приостановка лечения фумаратом, описанным в данном документе, таким как диметилфумарат (например, TECFIDERA®), при первом признаке или симптоме, свидетельствующем о ПМЛ, и необязательно выполнение соответствующей диагностической оценки.

Контроль признака или симптома, свидетельствующего о ПМЛ.

В конкретных вариантах реализации в изобретении предложено наблюдение за пациентом с РС, которого лечат фумаратом, с целью обнаружения первого признака или симптома, свидетельствующего о ПМЛ. Типичные симптомы, связанные с ПМЛ, разнообразны и прогрессируют в течение нескольких дней или недель. Признаки или симптомы, свидетельствующие о ПМЛ, включают, но не ограничиваясь ими, следующие типичные симптомы: прогрессирующую слабость с одной стороны тела, неповоротливость конечностей, нарушение зрения и изменения мышления, памяти и ориентации, приводящие к спутанности сознания и изменениям личности. Могут быть также затронуты ментальная функция, речь и двигательные функции. Дополнительные симптомы могут включать атаксию, утрату когнитивной функции, потерю зрения, нарушения равновесия и координации и потерю чувствительности. Прогрессирование нарушений обычно приводит к смерти или тяжелой форме инвалидности в течение недель или месяцев.

В отличие от рассеянного склероза при ПМЛ редко затрагивается спинной мозг или зрительные нервы. Вместо этого у около трети пациентов наблюдается потеря поля зрения или корковая слепота, тогда как еще у трети пациентов наблюдаются изменения процесса мышления или поведения (Dworkin et al., *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.*, 2002, 22:181-195). Также в отличие от рассеянного склероза распространенным симптомом является гемипарез. Эти симптомы, как правило, подострые вначале и медленно прогрессируют. Часто пациенты и их семьи первыми замечают возникновение ПМЛ из-за изменений в способности выполнять обычные действия в повседневной жизни, даже до изменений при неврологическом исследовании (см. WO 2007/100770, пункт [094]).

В некоторых вариантах реализации изобретения за пациентом с рассеянным склерозом, которого лечат фумаратом, наблюдают с целью обнаружения признака или симптома, свидетельствующего о ПМЛ у пациента.

В некоторых вариантах реализации изобретения лечение пациента фумаратом приостанавливают при первом признаке или симптоме, свидетельствующем о ПМЛ у пациента.

В одном варианте реализации изобретения способы, представленные в данном документе, дополнительно включают выполнение диагностической оценки ПМЛ у пациента при первом признаке или симптоме, свидетельствующем о ПМЛ у пациента.

Выполнение диагностической оценки ПМЛ.

В конкретных вариантах реализации в изобретении предложено выполнение диагностической оценки ПМЛ у пациента при первом признаке или симптоме, свидетельствующем о ПМЛ у пациента. Диагностическую оценку можно выполнять любым способом, известным в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, магнитно-резонансную томографию (МРТ), обнаружение ДНК вируса JC в спинномозговой жидкости (СМЖ), обнаружение плотных очагов повреждения белого вещества с помощью МРТ, оценку прогрессирования заболевания или любую комбинацию вышеперечисленного.

В конкретном варианте реализации изобретения ПМЛ диагностируют на основании комбинации: (1) обнаружения ДНК вируса JC в СМЖ; (2) плотных очагов повреждения белого вещества, обнаруженных с помощью МРТ, и необязательно (3) прогрессирующего течения заболевания.

Как описано в WO 2007/100770, патология ПМЛ типична, включая очаги демиелинизации различного размера от точечных участков до областей в несколько сантиметров. Очаги повреждения, как правило, появляются в полушариях головного мозга, реже в мозжечке и стволе головного мозга и редко в спинном мозге, хотя они могут появляться где угодно. Олигодендроциты в периферической области, окружающей область демиелинизации, оказываются крайне аномальными. Ядра этих аномальных олигодендроцитов содержат много вирионов JC.

Некоторые клинические признаки ПМЛ помогают отличить ее от демиелинизации, связанной с рассеянным склерозом.

Магнитно-резонансная томография (МРТ).

Для диагностирования ПМЛ можно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ). Как показано в табл. 1, существуют признаки очагов ПМЛ, которые помогают отличить их от очагов другой этиологии (Post et al., *Am. J. Neuroradiol.*, 1999, 20(10):1896-1906; Yousry et al., *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354(9):924-933; Berger et al., *Ann. Neural.*, 1998, 44(3):341-349; Hoffmann et al., *J. Neural. Neurosurg. Psychiatry*, 2003, 74(8):1142-1144; Langer-Gould et al., *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353(4):375-381).

В конкретном варианте реализации изобретения диагностическая оценка ПМЛ у пациента включает обнаружение плотных очагов повреждения белого вещества с помощью МРТ.

Таблица 1. Отличительное диагностирование рассеянного склероза и ПМЛ (взято из ВО 2007/100770, стр. 29-30)

	Рассеянный склероз	ПМЛ
Расположение новых очагов	В основном фокальное, может полностью затрагивать головной и спинной мозг, в белом и, возможно, в сером веществе; Поражения задней черепной ямки наблюдаются редко	Диффузное, в основном подкорковое, редко перивентрикулярное, практически всегда в белом веществе, хотя иногда наблюдается распространение в серое вещество; часто вовлекается задняя черепная ямка (мозжечок)
Границы	Резкие границы, формы в основном круглые или пальцевидные (особенно перивентрикулярные),	Нечеткие края, инфильтрация, неправильная форма, располагаются на белом
	сливаются с другими одиночными очагами, могут быть вовлечены ассоциативные волокна	веществе, не распространяются на серое вещество, надвигаются на кору головного мозга, ассоциативные волокна разрушены
Тип распространения	Фокальный, увеличение очагов в течение дней/недель, затем уменьшение размера в течение месяцев	Диффузный, асимметрический, распространяется равномерно, нет слияния с другими очагами, ограничен бороздами белого вещества, не затрагивает кору головного мозга, непрерывное прогрессирование
Массовый эффект	Острые очаги могут демонстрировать определенный массовый эффект	Массового эффекта не наблюдается даже для больших очагов (но процесс слегка надвигается на кору головного мозга)
T2-взвешенная последовательность	Острые очаги: гиперинтенсивный центр, изоинтенсивное кольцо, отдельные гиперинтенсивные структуры вне кольца; подострые/хронические очаги: гиперинтенсивные, нет кольцевой структуры	Диффузные гиперинтенсивные, немного увеличена интенсивность недавно возникших областей по сравнению со старыми областями, немного неравномерный сигнал интенсивности очагов

T1-взвешенная последовательность	Острые очаги: крайне гипоинтенсивные (большие очаги) или изоинтенсивные (маленькие очаги), увеличение интенсивности сигнала со временем при 80%-ом уменьшении интенсивности сигнала (потеря аксонов) за около 20%	Слегка гипоинтенсивные с момента возникновения, интенсивность сигнала уменьшается со временем и на протяжении пораженной области, нет обратного изменения интенсивности сигнала
Последовательность FLAIR	Гиперинтенсивные, резко выраженные	Гиперинтенсивность более заметна, настоящее распространение аномальной области более четко заметно, чем на T2-взвешенных изображениях
Усиление	Острые очаги: компактное равномерное усиление, острые края Подострые очаги: кольцеобразное усиление Хронические очаги: нет усиления	Обычно усиления нет даже для больших очагов, у ВИЧ-положительных пациентов возможно некоторое периферическое усиление, особенно при проведении лечения
Атрофия	Возможна фокальная атрофия вследствие фокальной дегградации белого вещества, без прогрессирования	Нет фокальной атрофии, поскольку распространяющийся патологический процесс слегка надвигается на кору головного мозга
		(растяжение ткани)

Гистологическое и вирусологическое исследование.

В конкретном варианте реализации изобретения диагностическая оценка включает тест на наличие ДНК вируса JC в СМЖ пациента. ПЦР-анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) на ДНК вируса JC является высокочувствительным и специфичным тестом для диагностирования ПМЛ. Специфичность этого теста достигает 100%, при этом чувствительность колеблется от 60 до 90% (Henson et al., Neurology, 1991, 41(12):1967-1971; Gibson et al., J. Med. Virol., 1993, 39(4):278-281; Weber et al., AIDS, 1994, 8(1):49-57; Weber et al., J. Infect. Dis., 1994, 169(5):1138-1141; Vago et al., J. Acquir. Imm. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol., 1996, 12(2):139-146). В случаях, когда большие клинические подозрения на ПМЛ и отрицательные результаты исследования СМЖ, повторение теста обычно приводит к обнаружению ДНК вируса JC. Таким образом, ПЦР-анализ СМЖ на ДНК вируса JC является эффективным способом диагностирования ПМЛ.

В одном варианте реализации изобретения диагностическая оценка дополнительно включает тест на наличие у пациента антител к JCV. В одном аспекте изобретения диагностическая оценка ПМЛ у пациента включает оценку содержания антител к JCV в биологическом образце от пациента. Как правило, антитела к JCV в крови пациентов, которых лечат фумаратом, могут указывать на риск возникновения ПМЛ в будущем, а не являются диагностическим критерием ПМЛ сами по себе.

В одном аспекте изобретения диагностическая оценка ПМЛ у пациента включает оценку риска раз-

вития ПМЛ у пациента с помощью способа, включающего тест на наличие антител к JCV у пациента. В одном аспекте изобретения диагностическая оценка ПМЛ у пациента включает оценку риска развития ПМЛ у пациента с помощью способа, включающего тест, оценивающий содержание антител к JCV в биологическом образце от пациента.

Для обнаружения JCV доступно большое количество серологических тестов, например реакция связывания комплемента (РСК), реакция подавления гемагглютинации (РПГА), иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммунологический анализ (РИА), реакция агглютинации частиц, иммунофлуоресценция (ИФ), одномерный радиальный гемолиз и вестерн-блоттинг.

Чувствительность и специфичность сильно различаются для различных методов. Большинство методов будут обнаруживать все классы антител, тогда как некоторые тесты, например РИА, ИФА и ИФ, могут быть проведены так, что будет обнаружен один конкретный класс, например IgM, IgG или IgA.

В некоторых вариантах реализации изобретения пациенту проводят тест на JCV с использованием мочи, крови и/или спинномозговой жидкости (СМЖ) пациента. В конкретном варианте реализации изобретения тест включает периодический отбор образцов крови пациента, измерение количества антител IgG к JCV в этих образцах и сравнение количества антител в образцах со временем. В других конкретных вариантах реализации изобретения тест включает измерение количества антител IgM к JCV в образцах и сравнение количеств антител IgM и IgG в этих образцах.

В некоторых вариантах реализации изобретения тест обнаруживает сероконверсию и/или увеличение титра JCV в моче и/или крови пациента и дополнительно включает отбор образца спинномозговой жидкости пациента, если сравнение последовательных образцов мочи и/или крови указывает на сероконверсию и/или увеличение титра JCV; и исследование спинномозговой жидкости на наличие антител к JCV.

В одном варианте реализации изобретения диагностическая оценка включает тест на клинические и/или радиологические симптомы ПМЛ. В некоторых вариантах реализации изобретения определение клинических симптомов включает определение новых или ухудшающихся неврологических симптомов. В конкретных вариантах реализации изобретения неврологические симптомы включают один или более из центральной слепоты, спутанности сознания, изменений личности и дискинезии. В других вариантах реализации изобретения определение радиологических симптомов ПМЛ включает выполнение усиленной Gd магнитно-резонансной томографии.

В одном варианте реализации изобретения проводят тесты на JCV в моче, крови и/или спинномозговой жидкости пациента. В конкретном варианте реализации изобретения наблюдение включает периодический отбор образцов крови пациента, измерение количества антител IgG к JCV в этих образцах и сравнение количества антител в образцах со временем. В некоторых вариантах реализации изобретения тест дополнительно включает измерение количества антител IgM к JCV в образцах и сравнение количеств антител IgM и IgG в этих образцах. В одном варианте реализации изобретения при наблюдении обнаруживают сероконверсию и/или увеличение титра JCV в моче и/или крови пациента и отбирают образец спинномозговой жидкости пациента, если сравнение последовательных образцов мочи и/или крови указывает на сероконверсию и/или увеличение титра JCV; и исследуют спинномозговую жидкость на наличие JCV.

В одном аспекте изобретения диагностическая оценка ПМЛ у пациента включает оценку риска развития ПМЛ у пациента с помощью способа, включающего определение титра антител к JCV в биологического образца, полученном от пациента, причем пациент ранее не подвергался действию иммуносупрессивных средств; при этом, если установлено, что титр выше заранее заданного уровня, например выше эталонного уровня 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 или 1,5, считают, что пациент имеет высокий риск развития ПМЛ, а если установлено, что титр равен или ниже заранее заданного уровня, например равен или ниже эталонного уровня 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8 или 0,7, считают, что пациент имеет низкий риск развития ПМЛ.

В одном аспекте изобретения диагностическая оценка ПМЛ у пациента включает оценку риска развития ПМЛ у пациента с помощью способа, включающего определение титра антител к JCV в двух или более биологических образцах, полученных от пациента за определенный период времени (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или более месяцев); причем если установлено, что титр больше нуля, но ниже или равен заранее заданному уровню, например ниже или равен эталонному уровню 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8 или 0,7, в двух или более образцах, считается, что у пациента меньший риск развития ПМЛ, а если установлено, что титр выше предварительно заданного уровня, например выше эталонного уровня 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 или 1,5, в двух или более образцах, считается, что у пациента больший риск развития ПМЛ.

В одном аспекте изобретения диагностическая оценка ПМЛ у пациента включает определение риска развития ПМЛ у пациента с помощью способа, включающего оценку содержания антител к JCV в биологическом образце. Способ включает одну или более или все из следующих стадий, в которых (см. WO 2012/166971):

(а) готовят первую реакционную смесь, содержащую первую аликвоту образца и субстрата, на котором расположены НРVLP (высокоочищенная вирусоподобная частица, главным образом состоящая из основного капсидного белка VP1 вируса JCV);

(b) определяют уровень антител к JCV, связанных с указанным субстратом, на котором расположены HPVLP, например, путем определения содержания меченого реагента для обнаружения, например антитела к IgG, меченого ферментом, связанного с антителом к JCV, связанным с указанным субстратом; оценивая таким образом уровень антител к JCV в образце (способ может включать установление или присвоение образцу значения, указывающего на уровень антител к JCV, которое можно использовать в вариантах реализации изобретения для определения того, необходимо ли переходить к дополнительным стадиям способа, например, к стадии (c) ниже); и

(c) готовят вторую реакционную смесь, содержащую вторую аликвоту образца и HPVLP в фазе раствора, и определяют уровень несвязанного антитела к JCV в указанной второй реакционной смеси, например путем определения антител к JCV, способных к связыванию с субстратом, на котором расположены HPVLP (способ может включать установление или присвоение образцу значения, указывающего на степень, до которой инкубирование с HPVLP в фазе раствора уменьшает уровень несвязанного антитела к JCV во второй реакционной смеси, причем это значение может рассматриваться как ингибирование, ингибирование в процентах или тому подобное), оценивая таким образом уровень антител к JCV в образце.

В варианте реализации изобретения способ дополнительно включает стадию, в которой (см. WO 2012/166971):

(d) готовят третью реакционную смесь, содержащую третью аликвоту в условиях, когда антитела к JCV в образце не связаны с HPVLP или другим антигеном и определяют уровень антитела к JCV в третьей реакционной смеси, например путем определения антител к JCV, способных к связыванию с субстратом, на котором расположены HPVLP. Ингибирование или ингибирование в процентах можно рассчитать как функцию степени, до которой инкубирование с HPVLP в фазе раствора (стадия (c)) уменьшает количество несвязанного антитела к JCV по сравнению с результатом на стадии (d).

В одном аспекте изобретения диагностическая оценка ПМЛ у пациента включает способ оценки риска развития ПМЛ у пациента, причем способ включает определение титра антитела к вирусу JC (JCV), выраженного как nOD, показатель или в других единицах, или других характеристик, таких как аффинность или авидность, выраженные как ингибирование (в процентах), в анализе подтверждения антител к JCV в биологическом образце, полученном от пациента, и сравнение титра и/или ингибирования (в процентах) или функции обеих величин с предварительно заданным значением.

В одном варианте реализации изобретения способ оценки риска развития ПМЛ у пациента дополнительно включает исследование сыворотки или плазмы образца на оба антитела IgG и IgM к JCV и начало лечения фумаратом, если в сыворотке или плазме не обнаружены оба антитела IgG и IgM к JCV.

Лечение ПМЛ.

Сообщалось, что клеточный рецептор к JCV представляет собой рецептор серотонина 5-HT_{2A} (Elphick et al., *Science*, 2004, 306(5700):1380-1383). Также предполагалось, что антагонист 5HT₂, миртазапин может быть эффективным для профилактики или лечения ПМЛ (Verma et al., *J. Infect. Dis.*, 2007, 196(5):709-711).

Гексадецилоксипропилцидофовир (CMX001) также был изучен как вариант лечения для JCV (Gosert et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, 55(5):2129-2136) вследствие его способности подавлять JCV путем подавления репликации вирусной ДНК.

Сообщалось, что мефлохин блокирует репликацию JCV, не оказывая значительного токсического действия и при концентрациях, достижимых в центральной нервной системе. Хотя сообщались случаи успешного лечения ПМЛ мефлохином у ВИЧ-инфицированных и других пациентов (например, Young et al., *Ann. Acad. Med. Singap.*, 2012, 41(12):620-624), случаи использования мефлохина с неблагоприятным исходом для лечения ПМЛ также сообщались (Clifford et al., *J. Neurovirol.*, 2013, 19:351-358; Tyler et al., *J. Neurovirol.*, 2013, 19(4):311-313).

В соответствии со способами, представленными в данном документе, когда диагностическая оценка ПМЛ указывает на ПМЛ у пациента или на повышенный риск развития ПМЛ у пациента, способ по данному изобретению может дополнительно включать введение пациенту терапевтического агента для лечения или профилактики ПМЛ. Такое терапевтическое средство может представлять собой терапевтическое средство, известное в данной области техники. В настоящее время нет доказанного медикаментозного лечения ПМЛ. Однако были исследованы различные лекарственные препараты, включая ацикловир, идоксуридин, видарабин, амантадин, аденинарабинозид, цитозинарабинозид (цитарабин, также известный как ARA-C), цидофовир, интерферон α , интерлейкин-2 (ИЛ-2), зидовудин, камптотетин, топотекан, мефлохин и миртазапин (Koralnik, *Curr. Opt. Neurol.*, 2004, 17(3):365-370; Dworkin et al., *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.*, 2002, 22:181-195; Seth et al., *J. Neurovirol.*, 2003, 9(2):236-246; Collazos, *CNS Drugs*, 2003, 17(12):869-887; Mamidi et al., *J. Neurovirol.*, 2002, 8(3):158-167; Przepiorka et al., *Bone Marrow Transplant*, 1997, 20(11):983-987; Redington et al., *Arch. Neural.*, 2002, 59(5):712-718; Padgett et al., *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1983, 105:107-117). Таким образом, в конкретном варианте реализации изобретения такой терапевтический агент может представлять собой ВААПТ, ацикловир, идоксуридин, видарабин, амантадин, аденинарабинозид, цитозинарабинозид (цитарабин, также известный как ARA-C), цидофовир, интерферон α , интерлейкин-2 (ИЛ-2), зидовудин, камптотетин, топотекан, хлорпромазин, клозапин, зипрасидон,

рисперидон, оланзапин, гексадецилоксипропилцидофовир (СМХ001), мефлохин или миртазапин.

В одном варианте реализации изобретения, когда диагностическая оценка указывает на наличие ПМЛ, способы, представленные в данном документе, включают проведение по меньшей мере одного лечения ПМЛ, выбранного из внутривенной терапии иммуноглобулинами, плазмафереза и противовирусной терапии. В некоторых вариантах реализации изобретения противовирусная терапия включает введение по меньшей мере одной терапевтически эффективной дозы противовирусного агента, выбранного из цитозинарабинозида (цитарабина), цидофовира и антагониста серотонина.

В данном изобретении предложен способ применения фумарата, описанного в данном документе, для лечения пациента с рассеянным склерозом путем отбора образца крови у пациента; исследования образца сыворотки или плазмы на наличие антител IgG к JCV; начала лечения пациента фумаратом в случае, если образец не содержит антитела IgG к JCV; наблюдения за пациентом с целью обнаружения признаков или симптомов прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии; и прерывания введения фумарата при наличии признаков или симптомов ПМЛ.

В одном аспекте изобретения организация, например медицинское учреждение, получает информацию о результатах анализа на антитела к JCV, описанного в данном документе, и в соответствии с полученной информацией назначает пациенту лечение, описанное в данном документе.

В другом аспекте изобретения пациенту выполняют анализ JCV, описанный в данном документе, а затем пациента лечат на основании результатов этого анализа. Таким образом, например, если анализ на JCV отрицательный, лечение фумаратом продолжают, или начинают, или возобновляют (если лечение фумаратом приостанавливают при первом признаке или симптоме ПМЛ).

Клинический анализ крови.

В конкретных вариантах реализации в изобретении предложено выполнение клинического анализа крови (КАК), включающего число лимфоцитов, после 6 месяцев повторяющегося введения фармацевтической композиции, описанной в данном документе (например, TECFIDERA®), пациенту с РС, и каждые 6-12 месяцев после этого. В одном варианте реализации изобретения введение фармацевтической композиции (например, TECFIDERA®) прерывают, когда число лимфоцитов у пациента составляет менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении более шести месяцев. В конкретном варианте реализации в изобретении предложено измерение числа лимфоцитов у пациента до исчезновения лимфопении у этого пациента.

КАК, также известный как общий анализ крови, полный анализ крови (FBC) или полное исследование крови (FBE), представляет собой исследование крови. КАК дает информацию о трех общих типах клеток, циркулирующих в кровотоке: белых кровяных тельцах (лейкоцитах), красных кровяных тельцах (эритроцитах) и кровяных пластинках (тромбоцитах). В КАК определяют красные кровяные тельца, белые кровяные тельца, гемоглобин, гематокрит и тромбоциты. Оценка белых кровяных телец при проведении КАК может включать число белых кровяных телец, которое представляет собой общее количество белых кровяных телец в образце крови индивида, и может также включать определение дифференциала белых кровяных телец, т.е. установление и определение количества различных типов белых кровяных телец, таких как лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы и базофилы. Оценка красных кровяных телец при проведении КАК может включать определение общего числа красных кровяных телец, гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцита (MCV), среднего эритроцитарного гемоглобина (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), распределения эритроцитов по объему (RDW) и числа ретикулоцитов. Оценка тромбоцитов при проведении КАК может включать определение числа тромбоцитов, среднего объема тромбоцитов (MPV) и распределения тромбоцитов по объему (PDW). Аномально высокое или низкое число клеток конкретного типа в кровотоке может указывать на наличие лежащего в основе медицинского патологического состояния.

Как можно проводить с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, которые могут включать забор образца крови посредством венопункции, помещение крови в пробирку, содержащую антикоагулянт, и подсчет кровяных клеток вручную или с помощью автоматического анализатора (см., например, Buttarello and Plebani, *Am. J. Clin. Pathol.*, 2008, 130(1):104-116).

В контролируемом и неконтролируемом клинических исследованиях TECFIDERA® у 2% пациентов наблюдалось число лимфоцитов, составляющее менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, в течение по меньшей мере шести месяцев. У этих пациентов число лимфоцитов в основном оставалось менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при продолжении терапии.

Группы пациентов.

При использовании в данном документе термины "пациент" и "субъект" могут использоваться взаимозаменяемо. Фумарат, описанный в данном документе, вводят субъекту, нуждающемуся в этом, субъекту с РС. В конкретном варианте реализации изобретения у указанного субъекта врачом диагностирован РС.

В некоторых вариантах реализации изобретения форма рассеянного склероза представляет собой ремиттирующе-рецидивирующий, вторично прогрессирующий, первично прогрессирующий или хронически прогрессирующий рассеянный склероз. В одном варианте реализации изобретения пациент с рассеянным склерозом представляет собой пациента с рецидивирующей формой РС. В конкретном варианте

реализации изобретения у пациента наблюдается ремиттирующе-рецидивирующий РС (PP-PC). В другом конкретном варианте реализации изобретения у пациента наблюдается вторично-прогрессирующий РС (ВП-PC). Еще в одном конкретном варианте реализации изобретения у пациента наблюдается прогрессирующе-рецидивирующий РС (ПР-PC).

В одном варианте реализации изобретения пациентка не является беременной. В другом варианте реализации изобретения пациентка не является кормящей матерью.

В одном варианте реализации изобретения у пациента нет гиперчувствительности к фумарату, такому как диметилфумарат, вводимому в способах, описанных в данном документе. В дополнительном варианте реализации изобретения у пациента нет гиперчувствительности к фумарату, такому как диметилфумарат, или он не знает о своей гиперчувствительности к фумарату.

В одном варианте реализации изобретения пациента не лечат одновременно как одним или более фумаратами (например, диметилфумаратом), так и иммуносупрессивным или противоопухолевым препаратом. В некоторых вариантах реализации изобретения пациента не лечат одновременно фумаратом (например, диметилфумаратом) и любым иммуносупрессивным или иммуномодулирующим препаратом или натализумабом. В некоторых вариантах реализации изобретения пациента не лечат одновременно фумаратом, описанным в данном документе (например, диметилфумаратом), и любыми препаратами, которые связаны с известным риском возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ).

В одном варианте реализации изобретения пациента никогда не лечили фумаратом, например диметилфумаратом, до начала терапии в соответствии со способами, описанными в данном документе. В другом варианте реализации изобретения пациента не лечили фумаратом, например диметилфумаратом, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 или 12 месяцев или 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40 или 50 лет до начала терапии в соответствии со способами, описанными в данном документе.

В одном варианте реализации изобретения пациента никогда не лечили каким-либо иммуносупрессивным или противоопухолевым препаратом до начала терапии в соответствии со способами, описанными в данном документе. В дополнительном варианте реализации изобретения пациента не лечили каким-либо иммуносупрессивным или противоопухолевым препаратом 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 или 12 месяцев или 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40 или 50 лет до начала терапии в соответствии со способами, описанными в данном документе. В другом варианте реализации изобретения пациента никогда не лечили какими-либо иммуносупрессивными или иммуномодулирующими препаратами или натализумабом до начала терапии в соответствии со способами, описанными в данном документе. Еще в одном варианте реализации изобретения пациента не лечили какими-либо иммуносупрессивными или иммуномодулирующими препаратами или натализумабом 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 или 12 месяцев или 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40 или 50 лет до начала терапии в соответствии со способами, описанными в данном документе. В другом варианте реализации изобретения пациента никогда не лечили какими-либо лекарственными препаратами, связанными с известным риском возникновения ПМЛ, до начала терапии в соответствии со способами, описанными в данном документе. Еще в одном варианте реализации изобретения пациента не лечили какими-либо лекарственными препаратами, связанными с известным риском возникновения ПМЛ, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 или 12 месяцев или 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40 или 50 лет до начала терапии в соответствии со способами, описанными в данном документе.

В одном варианте реализации изобретения иммуносупрессивный или противоопухолевый препарат выбран из одного или более из: хлорамбуцила, мелфалана, 6-меркаптопурина, тиотепы, ифосфамида, дакарбазина, прокарбазина, темозоломида, гексаметилмеламин, доксорубицина, даунорубицина, идарубицина, эпирубицина, иринотекана, метотрексата, эпопозида, винкристина, винбластина, винорелбина, цитарабина, бусульфана, амонифида, 5-фторурацила, топотекана, мустаргена, блеомицина, ломустина, семустина, митомицина С, мутамицина, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, метотрексата, триметрексата, ралтитрекседа, фтордезоксифуридина, капецитабина, фторафура, 5-этинилурацила, 6-тиогуанина, кладрибина, пентостатина, тенипозида, митоксантрона, лосоксантрона, актиномицина D, виндезина, доцетаксела, амифостина, интерферона- α , тамоксифена, медроксипрогестерона, мегестрола, ралоксифена, летрозолола, анастрозолола, флутамида, бикалутамида, ретиноевых кислот, триоксида мышьяка, ритуксимаба, САМР АТН-1, милотарга, микофеноловой кислоты, такролимуса, глюкокортикоидов, сульфасалазина, глатирамера, фумарата, лаквинимода, FTY-720, интерферона тау, даклизумаба, инфликсимаба, ШЮ, антитела к рецептору ИЛ-2, антитела к ИЛ-12, антитела к рецептору ИЛ-6, CDP-571, адалиумаба, энтанерацепта, лефлуномида, антитела к интерферону гамма, абатацепта, флударабина, циклофосфамида, азатиоприна, циклоспорина, иммуноглобулина для внутривенного введения, 5-ASA (месаламина) и β -интерферона.

В одном варианте реализации изобретения иммуносупрессивный или иммуномодулирующий препарат выбран из одного или более из: ингибиторов кальциневрина, кортикостероидов, цитостатических средств, производных нитрозомочевины, ингибиторов белкового синтеза, дактиномицина, антрациклинов, митрамицина, поликлональных антител, таких как atgum (антитимоцитарный глобулин) и тимоглобулин, моноклональных антител, таких как муромонаб-CD3 и базиликсимаб, циклоспорина, сиролимуса,

рапамицина, γ -интерферона, опиоидов, ФНО-связывающих белков, ФНО- α -связывающих белков, этанерцепта, микофенолата, финголимода и мириоцина.

В одном варианте реализации изобретения у пациента, которого лечат в соответствии со способами, описанными в данном документе, не идентифицировано системное медицинское патологическое состояние, приводящее к нарушению функции иммунной системы.

В одном варианте реализации изобретения пациент не получал иммуносупрессивную или иммуномодулирующую терапию в течение всей жизни или с момента диагностирования РС, например рецидивирующей формы РС.

Примеры

Пример 1. Композиции на основе диметилфумарата.

Фармацевтическую композицию, содержащую диметилфумарат, получали в виде микротаблеток, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, диаметром 2 мм в твердой желатиновой капсуле размера 0. Каждая капсула содержала или 120 мг диметилфумарата, или 240 мг диметилфумарата.

Составы непокрытых ядер микротаблеток.

Смешивали диметилфумарат (ДМФ), кроскармеллозу натрия, тальк и безводный коллоидный диоксид кремния для получения смеси в соответствии с количествами, представленными в табл. 2. Смесь затем пропускали через сито (например, сито с отверстиями размером 800 мкм) и к смеси добавляли микрокристаллическую целлюлозу (PROSOLV SMCC® HD90) и перемешивали. К смеси добавляли стеарат магния и смесь снова перемешивали. Полученную смесь затем прессовали на подходящем роторном таблеточном прессе, оснащенный пресс-инструментом с 16 насадками, имеющим круглые вогнутые насадки диаметром 2 мм.

В табл. 2 ниже представлены массовые доли ингредиентов, присутствующих в двух типах микротаблеток, 120 мг ДМФ и 240 мг ДМФ, соответственно, полученных с использованием способа, описанного выше. Микротаблетки покрывали оболочкой, как описано в разделе 6.1.2, а затем помещали в капсулы. Капсула размера 0, содержащая микротаблетки, полученные из смеси А, содержит около 120 мг ДМФ, тогда как капсула того же размера, содержащая микротаблетки, полученные из смеси В, содержит около 240 мг ДМФ.

Таблица 2

Ингредиенты	Смесь А		Смесь В, % масс.	
	Композиция, % масс.	Содержание на микротаблетку (мг)	Композиция, % масс.	Содержание на микротаблетку (мг)
ДМФ	42	3,1	65	5,2
Кроскармеллоза натрия	5	0,37	5	0,4
Prosolv SMCC® HD90	--	--	29	2,3
Avicel PH200	44	3,2	--	--
Стеарат магния	1,7	0,12	0,5	0,04
Тальк	6,6	0,49	--	--
Кремния диоксид коллоидный безводный	0,86	0,067	0,6	0,048
Всего	100	7,4	100	8

Составы покрытий микротаблеток.

Микротаблетки покрывали двумя покрытиями: защитным покрытием, а потом энтеросолюбильным покрытием, с использованием состава защитного покрытия и состава энтеросолюбильного покрытия, состава А и состава В, представленных в табл. 3. Состав защитного покрытия представлял собой состав на основе растворителя, в котором использовали изопропиловый спирт в качестве растворителя, а состав энтеросолюбильного покрытия был основан на дисперсии сополимера метакриловой кислоты и обеспечивал эффективную защиту от воздействия среды желудка. В дополнение к противовспенивающему агенту (симетикон) состав энтеросолюбильного покрытия содержал дисперсию сополимера метакриловой кислоты и тальк. Затем покрытые микротаблетки помещали в твердые желатиновые капсулы размера 0.

Таблица 3

Ингредиенты	Состав А покрытия, % масс.	Состав В покрытия, % масс.
Состав защитного покрытия		
Сополимер метакриловой кислоты, тип А ²	44,0	51,7
Триэтилцитрат	1,1	1,3
Изопропиловый спирт ¹	54,9	47,1
Состав энтеросолубильного покрытия		
Дисперсия сополимера метакриловой кислоты ²	36,9	44,3
Триэтилцитрат	2,2	2,6
Тальк, тонкоизмельченны й	4,6	5,5
Симетикон (30%- ая эмульсия)	0,2	0,2
Очищенная вода ¹	59,0	47,3

¹Ингредиенты удаляются в процессе получения.

²Сополимер метакриловой кислоты типа А и дисперсия сополимера метакриловой кислоты представляют собой анионные сополимеры, содержащие метакриловую кислоту и метакрилат, и являются основными веществами различных составов EUDRAGIT®, которые способствуют рН-зависимому высвобождению соединений.

Пример 2. Получение капсул, содержащих микротаблетки.

Смешивают диметилфумарат, кроскармеллозу натрия, тальк и безводный коллоидный диоксид кремния для получения смеси в соответствии с количествами, представленными в табл. 4 ниже. Смесь пропускают через сито. К смеси добавляют микрокристаллическую целлюлозу подходящей марки, например PROSOLV SMCC® 90 или PROSOLV SMCC® HD90, и перемешивают. К смеси добавляют стеарат магния и смесь снова перемешивают.

Полученную смесь затем прессуют на подходящем роторном таблеточном прессе, оснащенном пресс-инструментом с несколькими насадками (например, пресс-инструментом с 16 насадками), имеющим круглые вогнутые насадки диаметром 2 мм. Полученные микротаблетки размером 2 мм покрывают раствором сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и триэтилцитрата в изопропанол (см. количества в табл. 4 ниже). Покрытые микротаблетки затем покрывают вторым слоем покрытия, состоящего из сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, полисорбата 80, лаурилсульфата натрия, триэтилцитрата, симетикона и тонкоизмельченного талька, суспендированных в воде (см. количества в табл. 4 ниже).

Желаемые количества покрытых микротаблеток заключают в две части твердой желатиновой капсулы с использованием капсулировочной машины. Например, покрытые микротаблетки заключают в капсулу так, чтобы количество диметилфумарата составляло около 240 мг на капсулу.

В табл. 4 ниже мас.% приведены из расчета на общую массу покрытой микротаблетки (например, в этой таблице, мас.% включают массу ингредиентов покрытий).

Таблица 4

Ингредиенты	Общий состав капсул, % масс. от компонентов капсулы									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
№ примера										
Диметилфумарат	43,01	72,30	58,40	54,08	83,60	73,90	39,50	65,00	33,90	42,00

Кроскармеллоза натрия	1,26	0,33	3,72	4,17	0,46	0,89	4,43	4,00	4,24	3,00
Микрокристаллическая целлюлоза	41,82	15,91	17,31	23,57	7,00	9,42	31,31	13,66	37,18	35,79
Стеарат магния	1,05	0,25	0,69	0,41	0,26	0,63	1,32	0,40	1,41	0,48
Кремния диоксид коллоидный безводный	1,21	0,22	0,78	0,97	0,43	0,29	0,69	0,40	0,73	0,68
Сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата	1,01	1,27	0,98	1,51	0,11	1,66	1,87	1,21	1,55	1,32
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата	6,23	4,98	11,12	8,97	4,34	8,21	9,93	7,72	9,04	9,98
Триэтилцитрат	1,61	1,74	2,33	2,12	0,97	1,67	2,31	2,09	2,15	2,32
Тальк	2,56	2,81	4,32	3,90	2,65	3,06	8,32	5,30	9,46	4,12
Симетикон	0,03	0,02	0,03	0,05	0,02	0,03	0,02	0,02	0,06	0,02
Полисорбат 80	0,15	0,11	0,24	0,20	0,11	0,18	0,22	0,14	0,21	0,21
Лаурилсульфат натрия	0,06	0,06	0,08	0,07	0,05	0,06	0,08	0,06	0,06	0,08

Пример 3. Получение микротаблеток.

Смешивали диметилфумарат, кроскармеллозу натрия, тальк и безводный коллоидный диоксид кремния для получения смесей 1, 2, 4, 5 и 6 в соответствии с количествами, представленными в табл. 5 ниже. Каждую смесь пропускали через сито. К смесям добавляли микрокристаллическую целлюлозу (PROSOLV SMCC® HD90) в соответствии с количествами в табл. 5 и перемешивали. Затем к каждой смеси добавляли стеарат магния и смесь снова перемешивали. Каждую смесь затем прессовали на подходящем роторном таблеточном прессе, оснащённом пресс-инструментом с 16 насадками, имеющим круглые вогнутые насадки диаметром 2 мм.

Смеси 3, 7, 8 и 9 могут быть получены с использованием того же способа, который описан выше.

Таблица 5

Ингредиент	% масс. от композиции ядра микротаблетки								
	Смесь 1	Смесь 2	Смесь 3	Смесь 4	Смесь 5	Смесь 6	Смесь 7	Смесь 8	Смесь 9
Диметилфумарат	42,0	42,0	50,0	60,0	65,0	70,0	75,0	85,0	95,0
Кроскармеллоза натрия	5,0	5,0	3,0	5,0	5,0	5,0	1,0	1,0	0,4
Микрокристаллическая целлюлоза	44,0	50,0	43,0	32,0	28,3	23,0	22,0	13,0	4,0
Стеарат магния	1,7	1,7	0,5	1,7	0,5	1,3	0,4	0,4	0,4
Кремния диоксид коллоидный безводный	0,9	1,2	1,5	1,0	1,2	0,9	0,6	0,5	0,5
Тальк	6,6	--	2,0	--	--	--	1,0	--	--
Всего	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Пример 4. Спрессованные композиции, содержащие 42, 60 и 70 мас.% диметилфумарата и контрольные спрессованные композиции.

Смешивали диметилфумарат, кроскармеллозу натрия и безводный коллоидный диоксид кремния для получения смеси. Смесь пропускали через сито. К просеянной смеси добавляли микрокристаллическую целлюлозу подходящей марки и смесь перемешивали. Пригодная марка микрокристаллической целлюлозы представляет собой, например, PROSOLV SMCC® 90, имеющий средний размер частиц, определенный с помощью лазерной дифракции, около 60 мкм и объемную плотность в интервале от около 0,38 до около 0,50 г/см³. К перемешанной смеси добавляли стеарат магния и снова перемешивали.

Соответствующие размешанные вещества прессовали на подходящем роторном прессе (например, роторном таблеточном прессе), получая спрессованные композиции (в виде цилиндров размером 10 мм).

В табл. 6 представлены массовые доли для соответствующих спрессованных композиций, полученных с использованием данного способа.

Таблица 6

Ингредиенты	42%	60%	70%
Диметилфумарат	42	60	70
Кроскармеллоза натрия	5,0	5,0	5,0
Микрокристаллическая целлюлоза	50	32	23
Стеарат магния	1,7	1,7	1,7
Кремния диоксид коллоидный безводный	1,2	1,0	0,9

Пример 5. Композиции, содержащие 65, 95 и 99,5 мас.% диметилфумарата.

Готовили четыре смеси, содержащие ДМФ, в соответствии со способом, описанным в примере 4 выше, и количествами, описанными в табл. 7 ниже.

Таблица 7

Ингредиенты	Композиция, % по массе			
	Смесь 93	Смесь 97	Смесь 104	Смесь 108
Диметилфумарат	65	95	99,5	95
Prosolv SMCC 90	28,9	2	--	2
Кроскармеллоза натрия	5	2	--	2
Диоксид кремния коллоидный безводный	0,6	0,6	--	0,6
Стеарат магния	0,5	0,4	0,5	0,4
Размер частиц диметилфумарата	14% < 250 мкм	14% < 250 мкм	15% < 250 мкм	84% < 250 мкм
Flodex (мм)	4	4	4	6
Объемная плотность (г/мл)	0,66	0,66	0,74	0,69
Плотность после утряски (г/мл)	0,79	0,78	0,83	0,83
Сжимаемость, %	17	16	17	17

Пример 6. Информирование пациента.

В качестве примера, а не ограничения, инструкции на этикетке TECFIDERA® могут быть следующими.

Противопоказания и меры предосторожности.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Наблюдайте за пациентами и отмените TECFIDERA® при первом признаке или симптоме, свидетельствующем о ПМЛ, и выполните соответствующую диагностическую оценку. Типичные симптомы, связанные с ПМЛ, разнообразны, прогрессируют в течение нескольких дней или недель и включают прогрессирующую слабость с одной стороны тела или неповоротливость конечностей, нарушение зрения и изменения мышления, памяти и ориентации, приводящие к спутанности сознания и изменениям личности. Прогрессирование нарушений обычно приводит к смерти или тяжелой форме инвалидности в течение недель или месяцев.

Информация о консультировании пациентов.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Поставьте в известность пациентов о том, что у пациента, который получал TECFIDERA®, возникла прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Проинформируйте пациента о важности обращения к врачу пациента, если у него развиваются какие-либо симптомы, свидетельствующие о ПМЛ. Проинформируйте пациента о том, что типичные симптомы, связанные с ПМЛ, разнообразны, прогрессируют в течение нескольких дней или недель и включают прогрессирующую слабость с одной стороны тела или неповоротливость конечностей, нарушение зрения и изменения мышления, памяти и ориентации, приводящие к спутанности сознания и изменениям личности. Проинформируйте пациента о том, что прогрессирование нарушений обычно приводит к смерти или тяжелой форме инвалидности в течение недель или месяцев.

Проинформируйте пациентов о необходимости продолжать следить за новыми признаками и симптомами, свидетельствующими о ПМЛ, в течение приблизительно 6 месяцев после прекращения приема TECFIDERA® [см. Противопоказания и меры предосторожности].

Пример 7. Информирование пациента - лимфопения и число лимфоцитов.

В качестве примера, а не ограничения, инструкции на этикетке TECFIDERA® могут быть следующими.

Противопоказания и меры предосторожности.

Лимфопения.

До начала лечения TECFIDERA® необходимо выполнить КАК, включающий число лимфоцитов.

КАК, включающий число лимфоцитов, также необходимо выполнять после 6 месяцев лечения, каждые 6-12 месяцев после этого и по клиническим показаниям. Рассмотрите прерывание лечения с использованием TECFIDERA® у пациентов с числами лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении более шести месяцев. Учитывая возможность задержки восстановления количества лимфоцитов после отмены TECFIDERA®, определяйте число лимфоцитов до исчезновения лимфопении. Приостановку лечения необходимо рассмотреть для пациентов с серьезными инфекциями до исчезновения инфекции(й). Решение о том, возобновлять или нет лечение с использованием TECFIDERA®, необходимо принимать в каждом случае индивидуально на основании клинических обстоятельств.

Информация о консультировании пациентов.

Числа лимфоцитов.

Проинформируйте пациентов о том, что TECFIDERA® может уменьшать число лимфоцитов. До начала терапии необходимо выполнить анализ крови. Анализы крови также рекомендуется выполнять после 6 месяцев лечения, каждые 6-12 месяцев после этого и по клиническим показаниям.

Пример 8. Характеристика профилей абсолютного числа лимфоцитов у пациентов с РС, которых лечат диметилфумаратом с отсроченным высвобождением: рекомендации по лечению пациентов.

Диметилфумарат с отсроченным высвобождением (ДМФ; также известный как устойчивый к желудочному соку ДМФ и как TECFIDERA®) продемонстрировал устойчивую эффективность при клинических и нейрорентгенологических измерениях и приемлемый профиль безопасности при ремиттирующем рецидивирующем рассеянном склерозе (PP-PC) в клинических исследованиях, включая исследование фазы 2b, исследования DEFINE и CONFIRM фазы 3 и расширенное исследование ENDORSE.¹⁻⁶

В клинических исследованиях применение ДМФ было связано с покраснением и побочным действием на желудочно-кишечный тракт, а также с уменьшением белых кровяных телец (БКТ) и абсолютных чисел лимфоцитов (АЧЛ).⁷

В этом исследовании охарактеризованы профили АЧЛ у пациентов с РС, которых лечили ДМФ. Были идентифицированы пациенты с повышенным риском развития тяжелой длительной лимфопении. В этом исследовании также оценивали эффективность ДМФ у пациентов с лимфопенией и без нее.

Цель.

Целью анализа являлось получить практические рекомендации по лечению пациентов с РС с помощью ДМФ (в виде TECFIDERA®) путем определения характеристик профилей АЧЛ и изучения эффективности у пациентов с лимфопенией и без нее, участвующих в клинических исследованиях (фаза 2b, DEFINE, CONFIRM и ENDORSE).

Методы.

Дизайн исследования.

Исследование фазы 2b, DEFINE и CONFIRM были многоцентровыми рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями в параллельных группах по изучению применения ДМФ в качестве монотерапии для PP-PC.

Исследование фазы 2b длилось 12 месяцев, включая плацебо-контролируемую часть длительностью 6 месяцев (часть 1) и неконтролируемую расширенную часть по изучению безопасности (часть 2) длительностью 6 месяцев. В течение части 1 пациентов случайным образом распределяли в равные группы, получавшие 120 мг ДМФ один раз в сутки (QD), 120 мг три раза в сутки (TID), 240 мг три раза в сутки (TID) или плацебо.

DEFINE и CONFIRM длились 2 года. Пациентов случайным образом распределяли в равные группы, получавшие 240 мг ДМФ два раза в сутки (BID), 240 мг три раза в сутки (TID) или соответствующее плацебо.

CONFIRM также включал глатирамера ацетат (ГА) в качестве препарата сравнения.

ENDORSE представляет собой многоцентровое расширение DEFINE/CONFIRM в параллельных группах с маскированием дозы с последующим наблюдением в течение еще 8 лет.

Пациенты, которые получали 240 мг ДМФ два раза в сутки или три раза в сутки в течение 2 лет в исходных исследованиях, получали ту же дозировку ДМФ в ENDORSE.

Пациентов, которые получали плацебо (DEFINE и CONFIRM) или ГА (CONFIRM) в исходных исследованиях, случайным образом распределяли в равные группы, получавшие 240 мг ДМФ два раза в сутки или три раза в сутки.

Ключевые критерии включения и исключения.

Ключевые критерии включения и исключения для исследования фазы 2b, DEFINE и CONFIRM обобщены в табл. 8.

Таблица 8. Ключевые критерии включения и исключения

Ключевые критерии включения
Возраст 18-55 лет
Диагноз РР-РС по критериям МакДональда ⁸
Показатель по шкале EDSS 0-5,0
Ключевые критерии исключения
Прогрессирующие формы РС или другое серьезное заболевание
Рецидив в течение 50 дней до распределения
Кортикостероиды в течение 30 дней (фаза 2b) или в течение 50 дней (DEFINE, CONFIRM) до распределения
Предварительно определенные, не соответствующие нормам лабораторные параметры, включая БКТ < 3,5×10 ⁹ /л или эозинофилы > 0,7×10 ³ /мкл или > 0,7 Г/л
Предварительное лечение возможными иммуносупрессивными агентами или процедурами
Предварительное лечение с использованием терапии РС с заранее заданными периодами выведения препарата из организма, включая интерферон-бета в пределах 3 месяцев до распределения; ГА в пределах 3 месяцев до распределения (фаза 2b, DEFINE) или в любой момент (CONFIRM); или натализумаб в пределах 6 месяцев до распределения

Сокращения: EDSS, Расширенная шкала оценки степени инвалидности; ГА, глатирамера ацетат; БКТ, белые кровяные тельца.

Гематология.

В исследовании фазы 2b кровь забирали каждые 4 недели.

В DEFINE и CONFIRM кровь забирали каждые 4 недели в течение первых 3 месяцев и каждые 12 недель после этого и в течение 1 месяца после прекращения исследования или завершения исследования, если нет продолжения исследования.

В ENDORSE кровь забирали в исходный момент и каждые 12 недель после этого.

Гематологическое исследование включало гемоглобин, гематокрит, количество красных кровяных телец, количество БКТ (с дифференциалом) и количество тромбоцитов.

АЧЛ классифицировали в соответствии с общими критериями терминологии для нежелательных явлений (СТСАЕ; табл. 9).⁹

Таблица 9. Классификация АЧЛ в соответствии с СТСАЕ версии 4.0

Степень 0 в соответствии с СТС	Степень 1 в соответствии с СТС	Степень 2 в соответствии с СТС	Степень 3 в соответствии с СТС	Степень 4 в соответствии с СТС
> НГН ^a	< НГН- ≥ 0,8×10 ⁹ /л	< 0,8- ≥ 0,5×10 ⁹ /л	< 0,5- ≥ 0,2×10 ⁹ /л	< 0,2×10 ⁹ /л

АЧЛ - абсолютное число лимфоцитов; СТСАЕ - общие критерии терминологии для нежелательных явлений.

^a Нижняя граница нормы (НГН)=0,91×10⁹/л.

Статистический анализ.

Данные DEFINE и CONFIRM от субъектов, которые перешли на альтернативное лечение РС, были исключены.

Данные неконтролируемого продолжения исследования фазы 2b по изучению безопасности длительностью 6 месяцев были включены.

Были использованы данные по состоянию на дату прекращения исследования.

Результаты.

Пациенты.

Группа для изучения безопасности состояла из 2513 пациентов с РС, включая 1136 пациентов, которых лечили 240 мг ДМФ два раза в сутки, 1249 пациентов, которых лечили 240 мг ДМФ три раза в сутки, и 128 пациентов, которых лечили более низкой дозой ДМФ (табл. 10). Среднее (СО) время лечения в

исследовании составило 3,1 (2,2) года (табл. 10).

В общем у 2470 пациентов определяли АЧЛ после определения исходного уровня.

Таблица 10. Время лечения в исследовании

	Общий (n=2513)	ДМФ ^{a,b}
Время лечения в исследовании, среднее (СО), лет ^c	3,1	(2,2)
Общее количество накопленных пациенто-лет воздействия лечения в исследовании	7249,96	
Пациенты, получавшие лечение в исследовании, по меньшей мере в течение, n (%)		
3 месяцев	2218	(88)
6 месяцев	2099	(84)
1 года	1869	(74)
2 лет	1602	(64)
3 лет	1377	(55)
4 лет	1001	(40)
5 лет	740	(29)
6 лет	270	(11)
7 лет	34	(1)

СО - стандартное отклонение.

^a ДМФ, ДМФ с отсроченным высвобождением (также известный как устойчивый к желудочному соку ДМФ и как TECFIDERA®).

^b Включает 240 мг ДМФ два раза в сутки, 240 мг ДМФ три раза в сутки и более низкие дозы ДМФ (120 мг один раз в сутки или три раза в сутки).

^c Каждый год содержит 48 недель.

Среднее количество БКТ и АЧЛ с течением времени при продолжении лечения ДМФ.

Средние исходные АЧЛ были аналогичны для групп, которых лечили 240 мг ДМФ два раза в сутки, 240 мг ДМФ три раза в сутки или более низкими дозами ДМФ (фиг. 1).

Средние АЧЛ уменьшались приблизительно на 30% в течение первого года лечения, затем становились постоянными, оставаясь выше нижней границы нормы (НГН; 910/мм³) в течение периода наблюдения (фиг. 1).

Частота возникновения лимфопении степеней 0-4 в соответствии с СТС.

Для большинства пациентов АЧЛ были в пределах нормы во все моменты времени (степень 0 в соответствии с СТС).

Частота возникновения ухудшений относительно исходного уровня, соответствующих степеням 0, 1, 2 и 3 или 4 в соответствии с СТС, показана в табл. 11.

Таблица 11. Частота ухудшений АЧЛ различной степени в соответствии с СТС относительно исходного уровня

n (%)	Общий ДМФ ^{a,b} (n=2513)
Степень 0 в соответствии с СТС	1533 (61)
Степень 1 в соответствии с СТС	236 (9)
Степень 2 в соответствии с СТС	528 (21)
степень 3 или 4 в соответствии с СТС ^c	173 (7)
Не измеряли АЧЛ после определения исходного уровня	43 (2)

СТС - общие критерии терминологии.

^a ДМФ, ДМФ с отсроченным высвобождением (также известный как устойчивый к желудочному соку ДМФ и как TECFIDERA®).

^b Включает 240 мг ДМФ два раза в сутки, 240 мг ДМФ три раза в сутки и более низкие дозы ДМФ (120 мг один раз в сутки или три раза в сутки).

^c 2 пациента (<1%) имели степень 4 в соответствии с СТС.

Профили АЧЛ.

АЧЛ оставались выше или равными НГН у 84% пациентов в течение первых шести месяцев и у 76% пациентов в течение первого года; из этих пациентов у 0,1 и 0%, соответственно, наблюдались АЧЛ менее 500/мм³, сохраняющиеся в течение 6 месяцев или более, в любой момент (табл. 12).

Среди пациентов, которых лечили в течение 6 месяцев или более (N=2099), у 2,2% (n=47) наблюдались АЧЛ менее 500/мм³, сохраняющиеся в течение 6 месяцев или более, АЧЛ, как правило, оставались менее 500/мм³ при продолжении терапии.

Таблица 12. Доля пациентов, у которых в дальнейшем наблюдались АЧЛ <500/мм³, сохраняющиеся в течение ≥6 месяцев, в любой момент (в пределах 7 лет после начала лечения) в соответствии с АЧЛ в течение первых 6 месяцев или первого года лечения ДМФ

	n/N (%)	
Все АЧЛ ≥ НГН ^b	3/2083 (0,1)	0/1876 (0)
Все АЧЛ ≥ 800/мм ³	9/2219 (0,4)	0/2050 (0)
Все АЧЛ ≥ 500/мм ³	37/2446 (1,5)	16/2409 (0,7)
По меньшей мере 1 значение АЧЛ < 500/мм ³	38/251 (10)	47/420 (17)
По меньшей мере 1 значение АЧЛ < 500/мм ³	10/24 (42)	31/61 (51)

^a АЧЛ - абсолютное число лимфоцитов.

^b Нижняя граница нормы (НГН)=0,91×10⁹/л.

Динамика изменений средних АЧЛ у пациентов с АЧЛ <500/мм³, сохраняющимися ≥6 месяцев.

Для средних АЧЛ в подгруппах пациентов с АЧЛ менее 500/мм³, сохраняющимися в течение 6 месяцев или более, наблюдался более быстрый спад по сравнению со средними числами в подгруппах пациентов, у которых не было АЧЛ менее 500/мм³, сохраняющихся в течение 6 месяцев или более (фиг. 2).

Восстановление АЧЛ после прекращения лечения ДМФ.

Среди 47 пациентов с АЧЛ менее 500 клеток/мкл в течение по меньшей мере 6 месяцев, 9 пациентов прервали или завершили исследование. Из 9 пациентов у 8 АЧЛ измеряли по меньшей мере в течение 1 месяца после получения заключительной дозы. Все 9 пациентов продемонстрировали увеличение АЧЛ после заключительной дозы ДМФ (фиг. 3). Оставшиеся 38 пациентов продолжили лечение на момент данного анализа; однако, 6 месяцами позже вступила в силу поправка к протоколу для ENDORSE, которая предусматривала, что лечение должно быть временно прекращено, если АЧЛ составляет менее 500/мм³ в течение более 6 месяцев. Хотя введение доз прекращают, за пациентами наблюдают каждые 4 недели до того, как АЧЛ станет выше или равным НГН или в течение 24 недель после последней дозы (в зависимости от того, что быстрее). Если АЧЛ остается менее 500/мм³ в течение 24 недель после последней дозы, то лечение исследования должно быть прекращено навсегда.

Эффективность у пациентов с лимфопенией (<НГН) по сравнению с пациентами без лимфопении.

Уменьшение годовой частоты рецидивов (ARR) через 2 года у пациентов, которых лечили 240 мг ДМФ два раза в сутки и плацебо, не отличалось значительно у пациентов с лимфопенией (по меньшей мере 1 значение АЧЛ меньше НГН) по сравнению с пациентами без лимфопении (все АЧЛ больше НГН) в DEFINE и CONFIRM (фиг. 4A-4B). В DEFINE (фиг. 4A) отношение частот (95% ДИ) для скорректированной ARR для ДМФ в сравнении с плацебо составляло 0,424 (0,294, 0,611) и 0,509 (0,381, 0,681) у пациентов с лимфопенией, которая связана с лечением, и без нее, соответственно. В CONFIRM (фиг. 4B) отношение частот (95% ДИ) для скорректированной ARR для ДМФ в сравнении с плацебо составляло 0,525 (0,365, 0,756) и 0,599 (0,429, 0,835) у пациентов с лимфопенией, которая связана с лечением, и без нее, соответственно.

Исходные характеристики, включая показатель по шкале EDSS, возраст, область и количество рецидивов за 1 год до начала исследования, были аналогичны для групп пациентов, получавших ДМФ и плацебо, с лимфопенией или без нее.

Общая безопасность.

Как установлено в этом промежуточном анализе клинических исследований фазы 2b, DEFINE, CONFIRM и ENDORSE, лимфопения у пациентов, которых лечили ДМФ, не была связана с общим увеличением риска возникновения инфекций или серьезных инфекций, включая оппортунистические инфекции (табл. 13). После периода, когда были получены данные для этого промежуточного отчета, был сообщен случай ПМЛ у пациента, которого лечили 240 мг ДМФ три раза в сутки, в условиях тяжелой длительной лимфопении (приблизительно менее 0,5×10⁹/л в течение 3,5 лет).

Таблица 13. Частота возникновения серьезных инфекций на основании наихудших значений относительно исходного для степеней в соответствии с СТС

Общий ДМФ ^{a, b}	
(n=2513)	
Серьезные инфекции,^c n (%)	
Степень 0 в соответствии с СТС	43 (3)
Степень 1 в соответствии с СТС	13 (5, 5)
Степень 2 в соответствии с СТС	22 (4)
Степень 3 или 4 в соответствии с СТС	5 (3)

АЧЛ - абсолютное число лимфоцитов; СТС - общие критерии терминологии.

^a ДМФ, ДМФ с отсроченным высвобождением (также известный как устойчивый к желудочному соку ДМФ и как TECFIDERA®).

^b Включает 240 мг ДМФ два раза в сутки, 240 мг ДМФ три раза в сутки и более низкие дозы ДМФ (120 мг один раз в сутки или три раза в сутки).

^c Для каждой степени в соответствии с СТС числа в скобках представляют собой доли в процентах, основанные на количестве пациентов с инфекцией по отношению к количеству с наихудшим значением относительно исходного для этой степени, как показано в табл. 11.

Заключение.

Профили АЧЛ хорошо охарактеризованы и стабильны во времени. Средние АЧЛ уменьшались приблизительно на 30% у пациентов, которых лечили ДМФ, в течение первого года лечения, затем становились постоянными, оставаясь выше НГН в течение периода наблюдения.

АЧЛ оставались выше или равными НГН у 84% пациентов в течение первых шести месяцев и у 76% пациентов в течение первого года; из этих пациентов у 0,1 и 0%, соответственно, наблюдались АЧЛ менее 500/мм³, сохраняющиеся в течение 6 месяцев или более, в любой момент.

Среди пациентов, которых лечили в течение по меньшей мере 6 месяцев, у небольшого количества (2,2%) наблюдались АЧЛ менее 500/мм³, сохраняющиеся в течение 6 месяцев или более, и этот показатель был первым прогностическим фактором для пациентов, имеющих больший риск последующего развития тяжелой длительной лимфопении.

Кроме одного случая ПМЛ в условиях тяжелой длительной лимфопении, не наблюдается общего увеличения риска возникновения серьезных инфекций, включая другие оппортунистические инфекции.

До начала лечения с помощью ДМФ необходимо иметь недавние результаты КАК, включающего число лимфоцитов (т.е. в пределах 6 месяцев). КАК, включающий число лимфоцитов, также рекомендуется выполнять после 6 месяцев лечения, каждые 6-12 месяцев после этого и по клиническим показаниям.⁷ Как указано на этикетке препарата, следует рассмотреть отмену ДМФ для пациентов с АЧЛ менее 0,5×10⁹/л, сохраняющимися в течение более 6 месяцев. После отмены ДМФ за АЧЛ необходимо наблюдать до исчезновения лимфопении.⁷

Хотя данные ограничены, существуют свидетельства увеличения АЧЛ после прекращения лечения ДМФ.

Терапевтическая эффективность ДМФ как у пациентов с лимфопенией, так и у пациентов без лимфопении свидетельствует о том, что лимфопения не является основным механизмом действия ДМФ. Эффективность у пациентов с лимфопенией и без нее свидетельствует о том, что лимфопения не является основным механизмом действия ДМФ.

Общее отношение пользы к риску для ДМФ остается благоприятным. Наряду с клинической и нейрорентгенологической эффективностью эти данные также говорят в пользу ДМФ как ценного длительного варианта лечения пациентов с РР-РС.

Литература к примеру 8.

1. Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. *Lancet* 2008;372:1463-1472.
2. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. *N Engl J Med* 2012; 367:1098-1107.
3. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. *N Engl J Med* 2012; 367:1087-1097.
4. Gold R, Phillips JT, Bar-Or A, et al. Five-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: integrated clinical efficacy data from the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE studies. Poster presented at: JointECTRIMS-ACRIMS Meeting; September 10-13, 2014; Boston MA. P110.
5. Arnold DL, Fox RJ, Havrdova E, et al. Five-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI outcomes from DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. Poster presented at: JointECTRIMSACRIMS Meeting; September 10-13, 2014; Boston MA. P059.
6. Pozzilli C, Phillips JT, Fox RJ, et al. Long-term follow-up of the safety of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: interim results from the ENDORSE extension study. Poster presented at: JointECTRIMS-ACRIMS Meeting; September 10-13, 2014; Boston MA. P066.
7. TECFIDERA™ (dimethyl fumarate) [prescribing information]. Biogen Idec. Cambridge, MA. Rev 12/2014.
8. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
9. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4. 0, NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009. NIH publication # 09-7473.

Пример 9. Информирование пациента - краткая характеристика препарата.

В качестве примера, а не ограничения, инструкции по применению TECFIDERA® в краткой характеристике препарата могут быть следующими.

Особые указания и меры предосторожности при использовании.

Анализ крови/лабораторные испытания.

В клинических исследованиях у субъектов, которых лечили TECFIDERA®, наблюдались изменения в результатах лабораторных исследований почек и печени. Клинические проявления этих изменений неизвестны. Оценку функции почек (например, креатинин, азот мочевины крови и анализ мочи) и функции печени (например, АЛТ и АСТ) рекомендуется выполнять до начала лечения, после 3 и 6 месяцев лечения, каждые 6-12 месяцев лечения после этого и по клиническим показаниям.

TECFIDERA® может уменьшать число лимфоцитов. TECFIDERA® не был изучен у пациентов с изначально низкими числами лимфоцитов и необходимо принимать меры предосторожности при лечении этих пациентов. До начала лечения TECFIDERA® необходимо получить текущие результаты клинического анализа крови, включающего лимфоциты. Если установлено, что число лимфоцитов находится за нижней границей нормального диапазона, необходимо рассмотреть альтернативные причины лимфопении и принять корректирующие меры в зависимости от конкретного случая. После начала лечения клинический анализ крови, включающий число лимфоцитов, необходимо выполнять каждые 3 месяца. Лечение необходимо прекратить, если число лимфоцитов $<0,7 \times 10^9/\text{л}$ подтверждается при трех повторениях анализа (через 3 месяца). За числом лимфоцитов необходимо следить до возвращения к норме.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

Случаи ПМЛ наблюдались при лечении с помощью TECFIDERA® в условиях тяжелой и длительной лимфопении. ПМЛ представляет собой оппортунистическую инфекцию, вызванную вирусом Джона Каннингема (JCV), которая может приводить к смерти или тяжелой инвалидности. ПМЛ, вероятно, вызвана комбинацией факторов. Факторы риска включают измененную или ослабленную иммунную систему и, возможно, дополнительные генетические факторы риска или факторы окружающей среды.

Числа лимфоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ наблюдались у $<1\%$ пациентов, которых лечили плацебо, и у 6% па-

циентов, которых лечили TECFIDERA®. В клинических исследованиях (как контролируемых, так и неконтролируемых) у 2% пациентов наблюдались числа лимфоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение по меньшей мере шести месяцев. У этих пациентов числа лимфоцитов в основном оставались $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ при продолжении терапии.

Если терапию продолжают при наличии тяжелой длительной лимфопении, нельзя исключать риск возникновения оппортунистической инфекции, включая ПМЛ. Поэтому за пациентами, у которых наблюдается лимфопения, необходимо тщательно следить с целью обнаружения признаков или симптомов появления нового неврологического нарушения (например, двигательных нарушений, когнитивных или психиатрических симптомов). Если есть подозрение на ПМЛ, лечение TECFIDERA® необходимо немедленно приостановить и выполнить дополнительные анализы.

Предварительное лечение с использованием иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапии.

Не было проведено клинических исследований, оценивающих эффективность или безопасность TECFIDERA®, при переводе пациентов с других терапий, изменяющих течение заболевания, на TECFIDERA®. Вклад предшествующей иммуносупрессивной терапии в развитие ПМЛ у пациентов, которых лечат TECFIDERA®, не известен. При переводе пациентов с другой терапии, изменяющей течение заболевания, на TECFIDERA®, необходимо учитывать период полудействия и режим действия другой терапии для того, чтобы устранить аддитивный иммунный эффект и в то же время минимизировать риск возобновления заболевания. До начала применения TECFIDERA® и регулярно в течение лечения (см. анализ крови/лабораторные испытания выше) необходимо выполнять клинический анализ крови, включающий число лимфоцитов.

TECFIDERA® можно, как правило, начинать применять сразу после прекращения применения интерферона или глатирамера ацетата.

В соответствии с надлежащей клинической практикой необходимо проводить МРТ при изменении терапии, изменяющей течение заболевания.

Тяжелые нарушения почек и печени.

TECFIDERA® не был изучен у пациентов с тяжелыми нарушениями почек или тяжелыми нарушениями печени, и, следовательно, необходимо принимать меры предосторожности при лечении этих пациентов.

Тяжелое активное заболевание желудочно-кишечного тракта.

TECFIDERA® не был изучен у пациентов с тяжелым активным заболеванием желудочно-кишечного тракта, и, следовательно, необходимо принимать меры предосторожности при лечении этих пациентов.

Покраснение.

В клинических исследованиях у 34% пациентов, которых лечили TECFIDERA®, наблюдалось покраснение. У большинства пациентов, у которых наблюдалось покраснение, оно было легкой или средней степени тяжести.

В клинических исследованиях у 3 пациентов из в общем 2560 пациентов, которых лечили TECFIDERA®, наблюдались серьезные симптомы покраснения, которые, вероятно, являлись реакцией гиперчувствительности или анафилактической реакцией. Эти случаи не были опасны для жизни, но привели к госпитализации. Медицинские работники, делающие назначения, и пациенты должны быть готовы к такому варианту в случае тяжелых гиперемических реакций.

Инфекции.

В плацебо-контролируемых исследованиях фазы III вероятность возникновения инфекций (60% в сравнении с 58%) и серьезных инфекций (2% в сравнении с 2%) была подобна у пациентов, которых лечили TECFIDERA® или плацебо, соответственно. Не было увеличения вероятности возникновения серьезных инфекций, наблюдаемых у пациентов с числами лимфоцитов $<0,8 \times 10^9/\text{л}$ или $<0,5 \times 10^9/\text{л}$. В течение лечения с помощью TECFIDERA® в плацебо-контролируемых исследованиях РС средние числа лимфоцитов уменьшались на приблизительно 30% от исходного уровня через один год, а потом не изменялись. Средние числа лимфоцитов оставались в пределах нормальных значений. Числа лимфоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ наблюдались у $<1\%$ пациентов, которых лечили плацебо, и у 6% пациентов, которых лечили TECFIDERA®. В клинических исследованиях (как контролируемых, так и неконтролируемых) у 2% пациентов наблюдались числа лимфоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение по меньшей мере шести месяцев. У этих пациентов числа лимфоцитов в основном оставались $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ при продолжении терапии.

Если терапию продолжают при наличии тяжелой длительной лимфопении, нельзя исключать риск возникновения оппортунистической инфекции, включая прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (ПМЛ) (для получения дополнительной информации см. подраздел ПМЛ выше).

Если у пациента развивается серьезная инфекция, необходимо рассмотреть возможность приостановки лечения с помощью TECFIDERA® и заново оценить пользу и риски до повторного начала лечения. Пациентов, получающих TECFIDERA®, следует проинформировать о необходимости сообщать о

симптомах инфекций лечащему врачу. Пациенты с серьезными инфекциями не должны начинать лечение с помощью TECFIDERA® до исчезновения инфекции(й).

Пример 10. Информирование пациента - аннотация к лекарственному препарату.

В качестве примера, а не ограничения, инструкции по применению TECFIDERA® в аннотации к лекарственному препарату могут быть следующими.

Противопоказания и меры предосторожности.

TECFIDERA® может влиять на число белых кровяных телец, почки и печень. До начала применения TECFIDERA® ваш врач должен сделать анализ крови для определения числа белых кровяных телец и проверить, что ваши почки и печень работают должным образом. Ваш врач должен проводить эти исследования периодически в течение лечения. Если в течение лечения у вас уменьшается количество белых кровяных телец, ваш врач может рассмотреть возможность прекращения лечения.

Включение посредством ссылки.

В данном документе цитируются различные источники, такие как патенты, патентные заявки и публикации, описания которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента с рассеянным склерозом, включающий стадии:

(a) введение диметилфумарата пациенту;

(b) проведение клинического анализа крови, включающего анализ числа лимфоцитов, через 6 месяцев после продолжающегося введения диметилфумарата указанному пациенту, и каждые 6-12 месяцев после этого;

(c) прерывание введения указанного диметилфумарата указанному пациенту, когда число лимфоцитов у пациента сохраняется на уровне менее $0,5 \times 10^9$ /л на протяжении более шести месяцев; и

(d) мониторинг пациента для обнаружения признака или симптома, свидетельствующего о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии ПМЛ у пациента для немедленной приостановки лечения указанным диметилфумаратом.

2. Способ по п.1, где введение выполняют перорально.

3. Способ по п.2, где диметилфумарат находится в форме таблетки или капсулы.

4. Способ по п.2, где диметилфумарат находится в форме таблетки с энтеросолюбильным покрытием.

5. Способ по п.2, где диметилфумарат находится в форме капсулы, содержащей микропланкетки с энтеросолюбильным покрытием.

6. Способ по п.2, где вводят 240 мг диметилфумарата перорально два раза в сутки.

7. Способ по п.2, где вводят 120 мг диметилфумарата перорально два раза в сутки в течение 7 дней, а затем 240 мг диметилфумарата перорально два раза в сутки в качестве поддерживающей дозы.

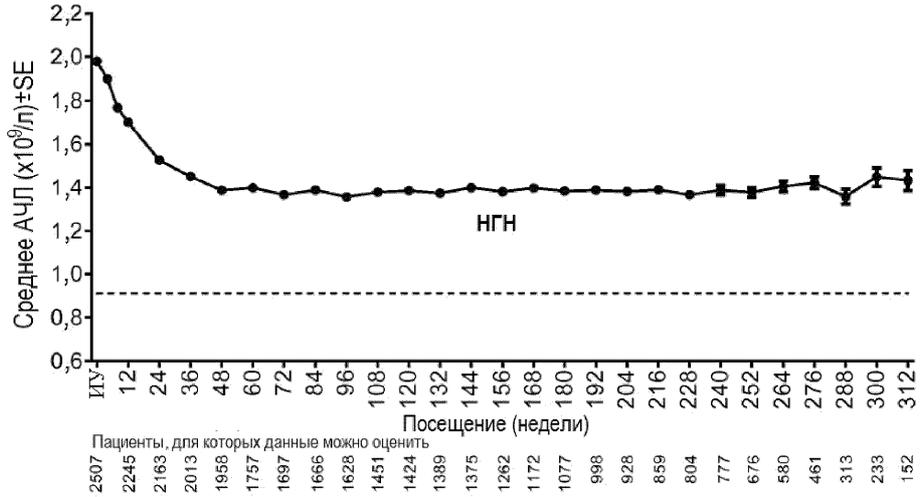
8. Способ по п.2, где вводят всего не более чем 720 мг диметилфумарата в сутки.

9. Способ по п.2, где вводят всего не более чем 480 мг диметилфумарата в сутки.

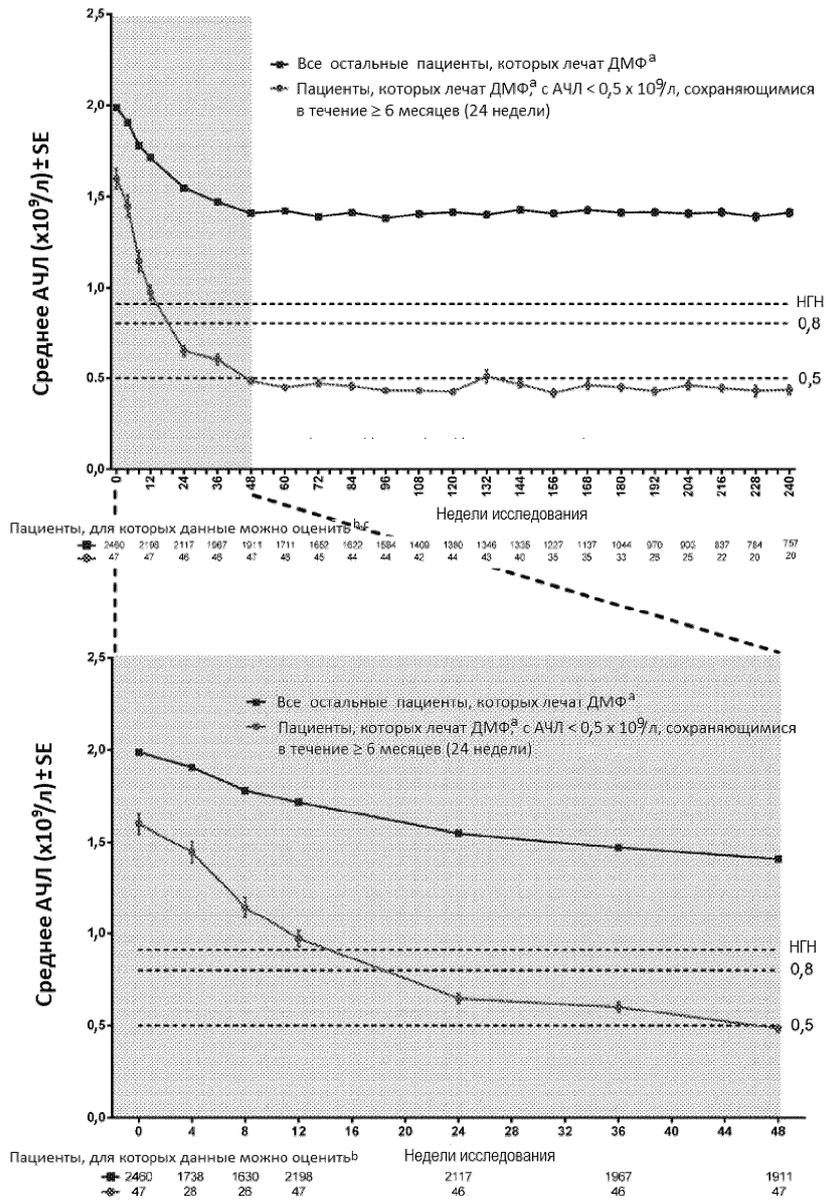
10. Способ по любому из пп.1, 2 или 6, где признак или симптом, свидетельствующий о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, выбран из группы, состоящей из прогрессирующей слабости с одной стороны тела или неповоротливости конечностей, нарушения зрения и изменений мышления, памяти и ориентации, приводящих к спутанности сознания и изменениям личности.

11. Способ по любому из пп.1, 2 или 6, где пациент проявляет признак или симптом, свидетельствующий о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, который дополнительно включает выполнение диагностической оценки ПМЛ.

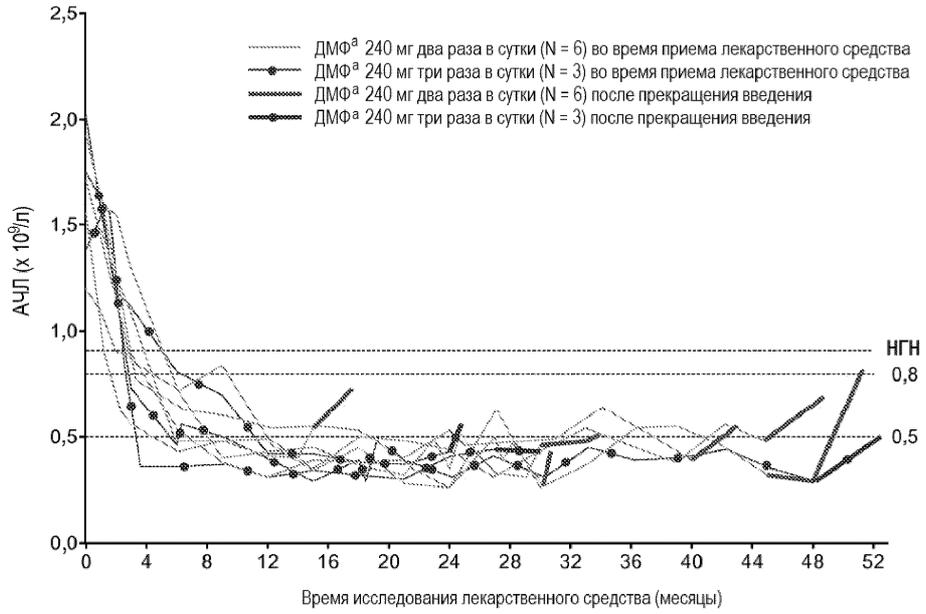
12. Способ по любому из пп.1, 2 или 6, который дополнительно включает информирование пациента, что у пациента с рассеянным склерозом, который получал диметилфумарат, возникла ПМЛ.



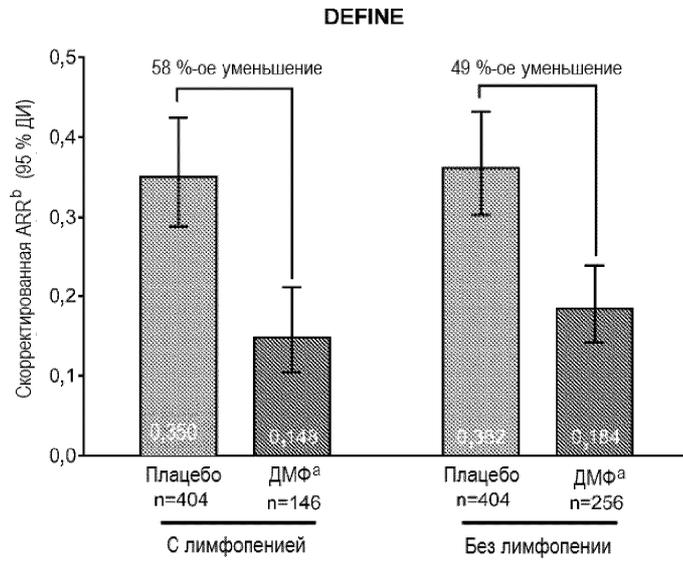
Фиг. 1



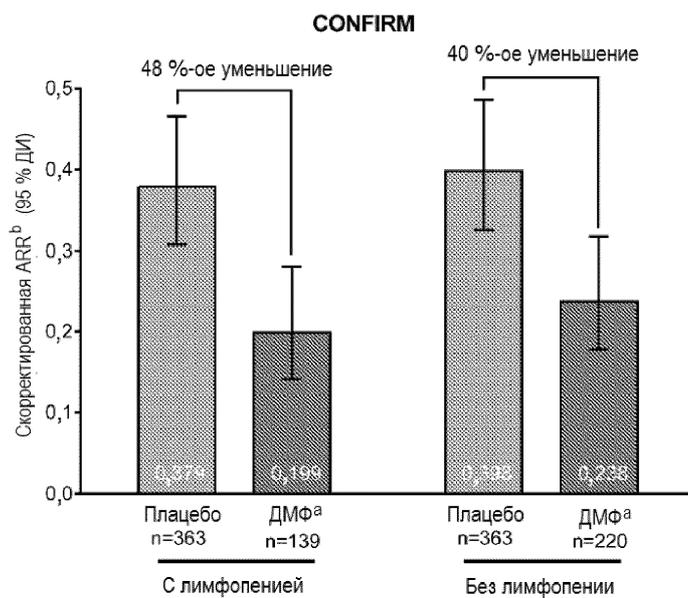
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4А



Фиг. 4В

