

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038861**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.10.29

(21) Номер заявки
201800402

(22) Дата подачи заявки
2016.12.23

(51) Int. Cl. *A61K 9/50* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)

(54) **ПЕРОРАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, ПОКРЫТЫЙ
КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ, СОДЕРЖАЩИЙ ДИМЕТИЛФУМАРАТ**

(31) **15460145.4**

(32) **2015.12.31**

(33) **EP**

(43) **2018.12.28**

(86) **PCT/EP2016/002176**

(87) **WO 2017/114594 2017.07.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЗАКЛАДЫ ФАРМАЦЕУТИЧНЕ
ПОЛЬФАРМА С.А. (PL)**

(72) Изобретатель:
**Дрозд Александра, Сцоцzen
Пржемыслав, Цичоцки Марек (PL)**

(74) Представитель:
Громов М.Ю. (RU)

(56) CN-A-104352441
CN-A-104288774
WO-A1-2015089420
US-A1-2014264245
WO-A1-2007042034

(57) Изобретение относится к покрытому кишечнорастворимой оболочкой пероральному фармацевтическому препарату в виде гранулята, пеллеты или мини-таблетки, содержащему диметилфумарат и имеющему оболочку из не менее двух слоев, т.е. по меньшей мере один внутренний слой кишечнорастворимой оболочки и наружный слой, образованный нанесением суспензии, содержащей диоксид кремния, на по меньшей мере один внутренний слой кишечнорастворимой оболочки. Изобретение также относится к процессу получения покрытого кишечнорастворимой оболочкой перорального препарата по настоящему изобретению и к применению этого препарата в лечении рассеянного склероза.

B1**038861****038861****B1**

Настоящее изобретение относится к покрытому кишечнорастворимой оболочкой пероральному фармацевтическому препарату в виде гранулята, пеллеты или мини-таблетки, содержащему диметилфумарат и имеющему оболочку из не менее двух слоев, т.е., по меньшей мере один внутренний слой кишечнорастворимой оболочки и наружный слой, образованный нанесением суспензии, содержащей диоксид кремния, на по меньшей мере один внутренний слой кишечнорастворимой оболочки. Изобретение также относится к процессу получения покрытого кишечнорастворимой оболочкой перорального препарата по настоящему изобретению и к применению этого препарата в лечении рассеянного склероза.

Рассеянный склероз является аутоиммунным заболеванием с аутоиммунной активностью, направленной против антигенов центральной нервной системы. Заболевание характеризуется воспалением частей центральной нервной системы, приводящим к потере миелина, образующего оболочку аксонов нейронов (демиелинизации), потере аксонов и вероятной гибели нейронов, олигодендроцитов и глиальных клеток.

Диметилфумарат применяют в лечении рассеянного склероза. Препарат в виде мини таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержащих диметилфумарат в качестве единственного действующего компонента, показанный при лечении рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза, выпускается фирмой Biogen Idec Ltd. под торговым названием Tecfidera®.

Фармацевтические композиции, содержащие диметилфумарат, раскрыты, например, в EP 1131065. EP 1131065 раскрывает покрытые кишечнорастворимой оболочкой пеллеты и мини-таблетки, содержащие диметилфумарат в качестве единственного действующего компонента. Недостатком многокамерных фармацевтических форм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, является их склонность к слипанию во время начальной фазы растворения, что приводит к образованию агломератов, уменьшая таким образом растворение. Подобное поведение можно ожидать при применении препарата *in vivo*. Образование агломератов может приводить к увеличению времени удержания в желудке и, потенциально, может изменить фармакокинетику препарата.

CN 104352441 и CN 104288774 оба раскрывают фармацевтические композиции, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержащие эфиры фумаровой кислоты. CN 104352441 относится к препарату с внутренней и наружной (т.е., двойной) кишечнорастворимой оболочкой, а CN 104288774 относится к препарату с однослойной кишечнорастворимой оболочкой.

Чем меньше тенденция к слипанию, наблюдаемая *in vitro*, тем меньше риск, что *in vivo* произойдет агломерация.

Неожиданно было обнаружено, что покрытый кишечнорастворимой оболочкой фармацевтический препарат в виде гранулята, пеллеты или мини-таблетки, содержащий диметилфумарат, демонстрирующий меньшую тенденцию к слипанию в начальной фазе растворения, можно получить, снабдив покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят, пеллету или мини-таблетку наружным слоем оболочки, образованным путем применения суспензии, содержащей диоксид кремния.

Изобретение относится к покрытому кишечнорастворимой оболочкой пероральному фармацевтическому препарату в виде гранулята, пеллеты или мини-таблетки, содержащему в ядре диметилфумарат и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, покрытому по меньшей мере двумя слоями оболочки. По меньшей мере один из по меньшей мере одного двух слоев оболочки является внутренним кишечнорастворимым слоем и поверх по меньшей мере одного внутреннего слоя оболочки имеется наружная оболочка, образованная путем применения суспензии, содержащей диоксид кремния.

В предпочтительном осуществлении изобретения препарат имеет трехслойную оболочку, где два внутренних слоя содержат разные, образующие кишечнорастворимые пленку полимеры, а наружный слой оболочки нанесен с использованием суспензии, содержащей диоксид кремния.

В еще одном предпочтительном осуществлении изобретения препарат имеет четырехслойную оболочку, где три внутренних слоя оболочки содержат разные образующие кишечнорастворимую пленку полимеры, а наружный слой оболочки нанесен с использованием суспензии, содержащей диоксид кремния.

В другом предпочтительном осуществлении изобретения препарат является гранулятом, предпочтительно гранулятом, имеющим ядро, образованное в процессе сухой грануляции.

В другом осуществлении изобретения препарат имеет трехслойную оболочку, где два внутренних слоя кишечнорастворимой оболочки содержат разные, образующие кишечнорастворимую пленку полимеры, а наружный слой оболочки нанесен с использованием суспензии, содержащей диоксид кремния, и препарат является гранулятом, предпочтительно гранулятом, имеющим ядро, образованное в процессе сухой грануляции.

В другом осуществлении изобретения препарат имеет четырехслойную оболочку, где три внутренних слоя кишечнорастворимой оболочки содержат разные образующие кишечнорастворимую пленку полимеры, а наружный слой оболочки нанесен с использованием суспензии, содержащей диоксид кремния, и препарат является гранулятом, предпочтительно гранулятом, имеющим ядро, образованное в процессе сухой грануляции.

В еще одном предпочтительном осуществлении изобретения наружный слой оболочки, образован-

ный путем использования суспензии, содержащей диоксид кремния, создают, используя метод нанесения оболочки в псевдооживленном слое.

В еще одном предпочтительном осуществлении изобретения препарат является гранулятом, предпочтительно гранулятом, имеющим ядро, образованное в процессе сухой грануляции, и наружный слой оболочки, образованный путем применения суспензии, содержащей диоксид кремния, созданный с использованием метода нанесения оболочки в псевдооживленном слое.

В другом предпочтительном осуществлении изобретения суспензия, содержащая диоксид кремния, предпочтительно является водной суспензией. Диоксид кремния предпочтительно является единственным твердым компонентом, образующим суспензию.

В другом предпочтительном осуществлении изобретения суспензия, состоящая из диоксида кремния, предпочтительно является водной суспензией. Диоксид кремния предпочтительно является единственным твердым компонентом, образующим суспензию.

В еще одном предпочтительном осуществлении изобретения покрытый оболочкой препарат по настоящему изобретению фасуют в капсулы или саше.

Другой аспект изобретения относится к способу получения покрытого кишечнорастворимой оболочкой перорального фармацевтического препарата в виде гранулята, пеллеты или мини-таблетки, содержащего диметилфумарат и демонстрирующего меньшую тенденцию к слипанию в начальной фазе растворения, каковой способ включает следующие этапы:

- а) получение ядра перорального фармацевтического препарата путем смешивания диметилфумарата с одним или более фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, и
 - i) гранулирование полученной таким образом смеси для получения гранулята, или
 - ii) получение пеллеты из полученной таким образом смеси путем экструзии с последующей сферонизацией, или
 - iii) прессование полученной таким образом смеси в мини-таблетку;
- б) покрытие ядра фармацевтического препарата по меньшей мере одним слоем кишечнорастворимой оболочки;
- с) покрытие перорального препарата, полученного на этапе б), суспензией, содержащей диоксид кремния.

Диметилфумарат предпочтительно содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 65 до 95 вес.% по отношению к общему весу смеси.

Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, содержащееся в ядре препарата, предпочтительно выбирают из группы, состоящей из разрыхлителя, адсорбента, скользящего вещества и связывающего вещества и/или наполнителя.

Разрыхлитель предпочтительно выбирают из кроскармеллозы натрия, натрия крахмалгликолята, кросповидона, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и их смесей. Разрыхлитель предпочтительно содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 4 до 12 вес.% по отношению к общему весу смеси.

Адсорбент предпочтительно выбирают из диоксида кремния, алюмосиликата магния и их смесей. Адсорбент предпочтительно содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 0,5 до 10 вес.% по отношению к общему весу смеси. Предпочтительным адсорбентом является диоксид кремния.

Скользящее вещество выбирают из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, глицерилбегената, глицерилпальмитостеарата и их смесей. Скользящее вещество предпочтительно содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 0,5 до 2 вес.% по отношению к общему весу смеси.

Связывающее вещество и/или наполнитель при необходимости содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве до 20 вес.% по отношению к общему весу смеси. Связывающее вещество и/или наполнитель предпочтительно выбирают из микрокристаллической целлюлозы, маннитола, безводного двухосновного фосфата кальция и их смесей. Некоторые связывающие вещества и наполнители можно использовать взаимозаменяемо, поскольку они обладают обоими свойствами.

В предпочтительном осуществлении изобретения способ гранулирования, определенный в этапе а), пункт i, является сухим гранулированием. Этот этап предпочтительно выполняют с использованием метода вальцевания.

Способ получения пеллет, определенный в этапе а), пункт ii, осуществляют путем экструзии с последующей сферонизацией, однако настоящее изобретение охватывает также любые другие известные методы получения пеллет.

В еще одном предпочтительном осуществлении изобретения процесс покрытия покрытого кишечнорастворимой оболочкой препарата суспензией, содержащей диоксид кремния, определенный в этапе с), осуществляют, используя метод нанесения оболочки в псевдооживленном слое.

В еще одном предпочтительном осуществлении изобретения процесс нанесения оболочки суспензией диоксида кремния, определенный в этапе с), осуществляют с использованием водной суспензии, содержащей диоксид кремния. Диоксид кремния предпочтительно является единственным твердым компонентом, образующим суспензию.

Следующий аспект изобретения относится к покрытому кишечнорастворимой оболочкой пероральному фармацевтическому препарату в виде гранулята, пеллеты или мини-таблетки, содержащему диметилфумарат, как указано выше, для применения в лечении рассеянного склероза.

Следующие неограничивающие примеры более полно иллюстрируют изобретение. Квалифицированному специалисту должно быть понятно, что количества компонентов, приведенные в таблице в весовых процентах (%) и определяющие состав промежуточного и конечного гранулятов или смесей, соответствуют количествам компонентов, используемых для изготовления соответствующих гранулятов или смесей.

Примеры

Пример 1.

Пример 1.1. Приготовление покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, содержащего диметилфумарат

Просеяли и смешали диметилфумарат и кроскармеллозу натрия. После этого просеяли стеарилфумарат натрия, добавили его к смеси и перемешали.

Полученную таким образом смесь гранулировали с помощью роликового пресса. Был получен гранулят следующего состава:

Ингредиент	вес. %
Диметилфумарат	91,60
Кроскармеллоза натрия	7,00
Натрия стеарилфумарат	1,40

В псевдооживленном слое гранулят был покрыт оболочкой с использованием водной суспензии образующего кишечнорастворимую оболочку полимера, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата в весовом отношении 1:1 (коммерчески доступен из Evonik как Eudragit L30 D-55), и смеси триэтилцитрата, глицеринмоностеарата и полисорбата 80. Был получен покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят следующего состава:

Ингредиент	вес. %
Ядро	
Диметилфумарат	63,32
Кроскармеллоза натрия	4,85
Натрия стеарилфумарат	0,95
Оболочка	
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1)	26,39
Триэтилцитрат	2,64
Глицеринмоностеарат	1,31
Полисорбат 80	0,54

Пример 1.2. Приготовление покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, содержащего диметилфумарат, с наружной оболочкой, образованной путем применения суспензии, содержащей диоксид кремния.

Гранулят, полученный в примере 1.1, в псевдооживленном слое покрыли оболочкой, используя водную суспензию диоксида кремния. Был получен покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят с наружной оболочкой из диоксида кремния следующего состава:

Ингредиент	вес. %
Ядро	
Диметилфумарат	62,70
Кроскармеллоза натрия	4,81
Натрия стеарилфумарат	0,94
1 ^я покрывающий слой	
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1)	26,12
Триэтилцитрат	2,62
Глицеринмоностеарат	1,30
Полисорбат 80	0,52
2 ^я покрывающий слой	
Кремния диоксид	0,99

Сравнительный пример 1.

Покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят из примера 1.1 смешали с диоксидом кремния путем сухого смешивания. Был получен следующий гранулят, покрытый кишечнорастворимой оболочкой:

Ингредиент	вес. %
Ядро	
Диметилфумарат	62,70
Кроскармеллоза натрия	4,81
Натрия стеарилфумарат	0,94
1 ^й покрывающий слой	
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1)	26,12
Триэтилцитрат	2,62
Глицеринмоноостеарат	1,30
Полисорбат 80	0,52
Экстрагранулярный порошковый компонент	
Кремния диоксид	0,99

Сравнительный пример 2.

Покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят из примера 1.1 смешали с кроскармеллозой натрия путем сухого смешивания. Был получен следующий гранулят, покрытый кишечнорастворимой оболочкой:

Ингредиент	вес. %
Ядро	
Диметилфумарат	62,08
Кроскармеллоза натрия	4,76
Натрия стеарилфумарат	0,93
1 ^й покрывающий слой	
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1)	25,87
Триэтилцитрат	2,59
Глицеринмоноостеарат	1,29
Полисорбат 80	0,51
Экстрагранулярный порошковый компонент	
Кроскармеллоза натрия	1,97

Сравнение растворения

Покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят из примера 1.1, покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят с наружной оболочкой, содержащей диоксид кремния, из примера 1.2 и смеси покрытых кишечнорастворимой оболочкой гранулятов с экстрагранулярными порошковыми компонентами из сравнительного примера 1 и сравнительного примера 2 расфасовали в твердые желатиновые капсулы, соблюдая дозу 240 мг/капсула, и испытали на растворение в фосфатном буфере (pH=6,8) после 2-часовой обработки 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Испытуемый продукт	Растворение в 0,1 М HCl (%)	Растворение в фосфатном буфере (pH 6,8) [%]			
		120 мин	5 мин	10 мин	15 мин
Покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят из примера 1.1	4,4	12,1	50,2	77,0	
Покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят с оболочкой из диоксида кремния из примера 1.2	3,2	15,7	59,6	80,5	
Покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят, смешанный с экстрагранулярным диоксидом кремния из сравнительного примера 1	4,3	12,4	51,0	77,8	
Покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят, смешанный с экстрагранулярной кроскармеллозой натрия из сравнительного примера 2	4,1	12,0	49,8	76,3	

Наблюдали, что покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят с оболочкой из диоксида кремния по настоящему изобретению, полученный в соответствии с примером 1.2, демонстрировал намного меньшую тенденцию к слипанию в начальной фазе растворения в фосфатном буфере и, следовательно, достоверно большее растворение по сравнению с тремя другими испытуемыми продуктами.

Пример 2.

Просеяли и смешали диметилфумарат, кроскармеллозу натрия и диоксид кремния. После этого просеяли стеарилфумарат натрия, добавили его к смеси и перемешали. Полученную таким образом смесь гранулировали с помощью роликового пресса.

В псевдооживленном слое гранулят покрыли оболочкой, используя суспензию образующего кишечнорастворимую оболочку полимера, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата в весовом отношении 1:1 (коммерчески доступен из Evonik как Eudragit L12.5), талька и триэтилцитрата в изопропанол.

После этого покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят в псевдооживленном слое покрыли оболочкой, используя водную суспензию образующего кишечнорастворимую оболочку полимера, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата в весовом отношении 1:1 (коммерчески доступен из Evonik как Eudragit L30 D-55), и смесь триэтилцитрата, глицеринмоностеарата и полисорбата 80.

После этого гранулят с двухслойной кишечнорастворимой оболочкой в псевдооживленном слое покрыли оболочкой, используя водную суспензию диоксида кремния. Полученный таким образом покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят с наружной оболочкой из диоксида кремния фасовали в твердые желатиновые капсулы, соблюдая дозу 240 мг/капсула. Был получен следующий состав:

Ингредиент	вес. %	мг/капсула
Ядро		
Диметилфумарат	47,52	240,00
Кроскармеллоза натрия	4,85	24,47
Натрия стеарилфумарат	0,51	2,59
Кремния диоксид	1,18	5,94
1 ^я покрывающий слой		
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1)	6,80	34,30
Тальк	3,37	17,01
Триэтилцитрат	0,65	3,29
2 ^я покрывающий слой		
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1)	29,17	147,33
Триэтилцитрат	2,93	14,78
Глицеринмоностеарат	1,46	7,35
Полисорбат 80	0,57	2,94
3 ^я покрывающий слой		
Кремния диоксид	0,99	5,00

Пример 3.

Просеяли и смешали диметилфумарат, кроскармеллозу натрия и диоксид кремния. После этого просеяли стеарилфумарат натрия, добавили его к смеси и перемешали. Полученную таким образом смесь гранулировали с помощью роликового пресса.

В псевдооживленном слое гранулят покрыли оболочкой, используя суспензию образующего кишечнорастворимую оболочку полимера, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата в весовом отношении 1:1 (коммерчески доступен из Evonik как Eudragit L30 D-55) и смесь триэтилцитрата, глицеринмоностеарата и полисорбата 80.

В псевдооживленном слое покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят покрыли оболочкой, используя суспензию суспензии образующего кишечнорастворимую оболочку полимера, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата в весовом отношении 1:1 (коммерчески доступен из Evonik как Eudragit L12.5), талька и триэтилцитрата в изопропанол.

После этого гранулят с двухслойной кишечнорастворимой оболочкой покрыли в псевдооживленном слое оболочкой, используя водную суспензию образующего кишечнорастворимую оболочку полимера, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата в весовом отношении 1:1 (коммерчески доступен из Evonik как Eudragit L30 D-55) и смесь триэтилцитрата, глицеринмоностеарата и полисорбата 80.

После этого гранулят с трехслойной кишечнорастворимой оболочкой покрыли в псевдооживленном слое оболочкой, используя водную суспензию диоксида кремния. Полученный таким образом покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят с наружной оболочкой из диоксида кремния фасовали в твердые желатиновые капсулы, соблюдая дозу 240 мг/капсула. Был получен следующий состав:

Ингредиент	вес. %	мг/капсула
Ядро		
Диметилфумарат	47,52	240,00
Кроскармеллоза натрия	4,85	24,47
Натрия стеарилфумарат	0,51	2,59
Кремния диоксид	1,18	5,94
1^я покрывающий слой		
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1)	5,84	29,47
Триэтилцитрат	0,59	2,96
Глицеринмоностеарат	0,29	1,47
Полисорбат 80	0,12	0,59
2^я покрывающий слой		
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1)	6,79	34,30
Тальк	3,37	17,01
Триэтилцитрат	0,65	3,29
3^я покрывающий слой		
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1)	23,33	117,86
Триэтилцитрат	2,34	11,82
Глицеринмоностеарат	1,16	5,88
Полисорбат 80	0,47	2,35
4^я покрывающий слой		
Кремния диоксид	0,99	5,00

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Покрытый кишечнорастворимой оболочкой пероральный фармацевтический препарат в виде гранулята, пеллеты или мини-таблетки, содержащий в ядре диметилфумарат и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, покрытый по меньшей мере двухслойной оболочкой, характеризующийся тем, что по меньшей мере один из по меньшей мере двух слоев оболочки является внутренним кишечнорастворимым слоем оболочки и на по меньшей мере одном внутреннем слое оболочки имеется наружный слой оболочки, образованный путем применения водной суспензии, содержащей диоксид кремния как единственный твердый компонент.

2. Препарат по п.1, имеющий трехслойную оболочку с двумя внутренними кишечнорастворимыми слоями, содержащими разные образующие кишечнорастворимую пленку полимеры.

3. Препарат по п.1, имеющий четырехслойную оболочку с тремя внутренними кишечнорастворимыми слоями, содержащими разные образующие кишечнорастворимую пленку полимеры.
4. Препарат по любому из пп.1-3, являющийся гранулятом, предпочтительно гранулятом, имеющим ядро, образованное методом сухой грануляции.
5. Препарат по любому из пп.1-4, в котором наружный слой, образованный применением суспензии, содержащей диоксид кремния, получают путем нанесения оболочки в псевдооживленном слое.
6. Препарат по любому из пп.1-5, который помещен в капсулы или саше.
7. Способ получения перорального фармацевтического препарата, покрытого кишечнорастворимой оболочкой, по п.1, который включает следующие этапы:
- а) получение ядра перорального фармацевтического препарата путем смешивания диметилфумарата с одним или более фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и
 - i) гранулирование полученной таким образом смеси для получения гранулята или
 - ii) получение пеллеты из полученной таким образом смеси путем экструзии с последующей сферонизацией, или
 - iii) прессование полученной таким образом смеси в мини-таблетку;
 - б) покрытие ядра фармацевтического препарата по меньшей мере одним слоем кишечнорастворимой оболочки;
 - с) покрытие перорального препарата, полученного на этапе б), водной суспензией, содержащей диоксид кремния как единственный твердый компонент.
8. Способ по п.7, по которому стадия гранулирования, определенная на этапе а), пункт i, является сухим гранулированием.
9. Способ по любому из пп.7, 8, по которому покрытие суспензией, содержащей диоксид кремния, определенное на этапе с), осуществляют, используя метод нанесения оболочки в псевдооживленном слое.
10. Применение перорального фармацевтического препарата по любому из пп.1-6 для лечения рассеянного склероза.

