

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041219**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.28

(21) Номер заявки
201800403

(22) Дата подачи заявки
2016.12.23

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

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОКРЫТОГО КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ ГРАНУЛЯТА, СОДЕРЖАЩЕГО ДИМЕТИЛФУМАРАТ**

(31) **15460146.2**

(32) **2015.12.31**

(33) **EP**

(43) **2018.12.28**

(86) **PCT/EP2016/002175**

(87) **WO 2017/114593 2017.07.06**

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

(72) Изобретатель:
**Сцюцен Прземыслав, Дрозд
Александра, Цицоцки Марек (PL)**

(74) Представитель:
Громов М.Ю. (RU)

(56) EP-A2-2564839
WO-A1-2007042034
WO-A1-2015086467
WO-A1-2013119677
WO-A1-2013076216
CN-A-104288774
US-A1-2014284245

(57) Изобретение относится к способу получения перорального фармацевтического препарата в виде покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, содержащего диметилфумарат и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Настоящее изобретение также относится к пероральному фармацевтическому препарату в виде покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, полученному в соответствии с способом по настоящему изобретению, и к применению этого препарата в лечении рассеянного склероза.

041219

B1

041219
B1

Настоящее изобретение относится к способу получения перорального фармацевтического препарата в виде покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, содержащего диметилфумарат и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Настоящее изобретение также относится к пероральному фармацевтическому препарату в виде покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, полученному в соответствии с способом 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.

EP 2564839 раскрывает фармацевтическую композицию, содержащую эродируемую матрицу, которая содержит один или более эфиров фумаровой кислоты и средства, регулирующие скорость высвобождения. Эрозия матрицы обеспечивает контролируемое или замедленное высвобождение эфиров фумаровой кислоты.

WO 2007042034 также раскрывает состав с контролируемым высвобождением, содержащий эфиры фумаровой кислоты, где композиция содержит ди- и/или моноалкиловые эфиры фумаровой кислоты и 8-15 вес.% фармацевтически приемлемого полимера.

В случае препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, считают, что правильность формы препарата, не покрытого оболочкой, имеет большое значение, поскольку она позволяет наносить равномерный слой кишечнорастворимой оболочки. Считают, что неправильность формы ядра препарата приводит к неравномерности толщины оболочки, что вызывает снижение защиты, обеспечиваемой кишечнорастворимой оболочкой препарата в условиях низкого pH.

Неожиданно было обнаружено, что фармацевтический препарат в виде покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, содержащего диметилфумарат и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, можно получить путем сухой грануляции. Покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят, полученный в соответствии с способом по настоящему изобретению, обеспечивает приемлемую защиту от высвобождения действующего вещества в условиях низкого pH и быстрое высвобождение в условиях pH кишечника.

Настоящее изобретение относится к способу получения перорального фармацевтического препарата в виде покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, который включает следующие этапы:

а) смешивание диметилфумарата с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, включающими разрыхлитель, адсорбент, скользящее вещество и, при необходимости, связывающее вещество и/или наполнитель;

б) сухое гранулирование смеси, полученной на этапе а), для получения гранулята;

с) покрытие гранулята, полученного на этапе б), одним или более слоями кишечнорастворимой оболочки.

В предпочтительном осуществлении изобретения диметилфумарат содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 65 до 95 вес.% по отношению к общему весу смеси.

В другом предпочтительном осуществлении изобретения разрыхлитель содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 4 до 12 вес.% по отношению к общему весу смеси.

В другом предпочтительном осуществлении изобретения диметилфумарат содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 65 до 95 вес.% по отношению к общему весу смеси, а разрыхлитель содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 4 до 12 вес.% по отношению к общему весу смеси.

В еще одном предпочтительном осуществлении изобретения разрыхлитель выбирают из кроскармеллозы натрия, натрия крахмалгликолята, кросповидона, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и их смесей.

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

Диметилфумарат легко гидролизуются. Функцией адсорбента является защита диметилфумарата от влаги, содержащейся в препарате, покрытом кишечнорастворимой оболочкой, до приема препарата пациентом. Поэтому покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят, изготовленный в соответствии с

способом по настоящему изобретению, обеспечивает повышенную химическую стабильность диметилфумарата. Другой функцией адсорбента является увеличение поглощения воды гранулятом, повышающее эффективность разрыхлителя, что приводит к ускорению высвобождения диметилфумарата при растворении кишечнорастворимой оболочки гранулята в кишечнике.

В предпочтительном осуществлении изобретения адсорбент содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 0,5 до 10 вес.% по отношению к общему весу смеси.

В другом предпочтительном осуществлении изобретения адсорбент выбирают из диоксида кремния, алюмосиликата магния и их смесей. Предпочтительным адсорбентом является диоксид кремния.

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

В еще одном предпочтительном осуществлении изобретения скользящее вещество содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 0,5 до 2 вес.% по отношению к общему весу смеси.

В другом предпочтительном осуществлении изобретения скользящее вещество выбирают из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, глицерилбегената, глицерилпальмитостеарата и их смесей.

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

В другом предпочтительном осуществлении изобретения разрыхлитель содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 4 до 12 вес.% по отношению к общему весу смеси, адсорбент содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 0,5 до 10 вес.% по отношению к общему весу смеси и скользящее вещество содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве от 0,5 до 2 вес.вых процентов по отношению к общему весу смеси.

В предпочтительном осуществлении изобретения связывающее вещество и/или наполнитель содержится в смеси, полученной на этапе а), в количестве до 20 вес.% по отношению к общему весу смеси.

В другом предпочтительном осуществлении изобретения связывающее вещество и/или наполнитель предпочтительно выбирают из микрокристаллической целлюлозы, маннитола, безводного двухосновного фосфата кальция и их смесей. Следует отметить, что некоторые связывающие вещества и наполнители можно использовать взаимозаменяемо, поскольку они обладают обоими свойствами.

Способ гранулирования, определенный в этапе б), предпочтительно осуществляют методом вальцевания.

В еще одном предпочтительном осуществлении изобретения покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят, полученный на этапе с), далее покрывают оболочкой путем нанесения суспензии, содержащей диоксид кремния, предпочтительно используя метод нанесения оболочки в псевдооживленном слое.

В другом предпочтительном осуществлении изобретения способ нанесения оболочки суспензией диоксида кремния осуществляют, используя водную суспензию, содержащую диоксид кремния. Диоксид кремния предпочтительно является единственным твердым компонентом, образующим суспензию.

Другой аспект изобретения относится к пероральному фармацевтическому препарату в виде покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, полученному с помощью описанного выше способа.

В предпочтительном осуществлении изобретения препарат имеет трехслойную оболочку, где два внутренних слоя содержат разные образующие пленку кишечнорастворимые полимеры, а наружный слой оболочки наносят в псевдооживленном слое, используя суспензию, содержащую диоксид кремния.

Диоксид кремния предпочтительно является единственным твердым компонентом, образующим суспензию.

В другом предпочтительном осуществлении изобретения препарат имеет четырехслойную оболочку, где три внутренних слоя содержат разные образующие кишечнорастворимую пленку полимеры, а наружный слой оболочки наносят в псевдооживленном слое, используя суспензию, содержащую диоксид кремния. Диоксид кремния предпочтительно является единственным твердым компонентом, образующим суспензию.

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

Следующий аспект изобретения относится к полученному с помощью описанного выше способа пероральному фармацевтическому препарату в виде покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, применяемому 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, соответствуют количествам компонентов, используемых для изготовления соответствующих гранулятов.

Примеры

Пример 1.

Просеяли и смешали диметилфумарат, кроскармеллозу натрия и диоксид кремния. После этого просеяли стеарилфумарат натрия, добавили его к смеси и перемешали. Смесь гранулировали с помощью роликового пресса. Полученный таким образом гранулят фасовали в твердые желатиновые капсулы, соблюдая дозу 240 мг/капсула. Был получен следующий состав:

| Ингредиент | вес. % | мг/капсула |
|-----------------------|--------|------------|
| Диметилфумарат | 87,91 | 240,00 |
| Кроскармеллоза натрия | 8,96 | 24,47 |
| Натрия стеарилфумарат | 0,95 | 2,59 |
| Кремния диоксид | 2,18 | 5,94 |
| ВСЕГО | 100,00 | 273,00 |

Сравнительный пример 1.

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. После этого полученный гранулят фасовали в твердые желатиновые капсулы, соблюдая дозу 240 мг/капсула. Был получен следующий состав:

| Ингредиент | вес. % | мг/капсула |
|-----------------------|--------|------------|
| Диметилфумарат | 91,60 | 240,00 |
| Кроскармеллоза натрия | 7,00 | 18,40 |
| Натрия стеарилфумарат | 1,40 | 3,60 |
| ВСЕГО | 100,00 | 262,00 |

Сравнительный пример 2

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. После этого полученный гранулят фасовали в твердые желатиновые капсулы, соблюдая дозу 240 мг/капсула. Был получен следующий состав:

| Ингредиент | вес. % | мг/капсула |
|-----------------------|--------|------------|
| Диметилфумарат | 88,89 | 240,00 |
| Кроскармеллоза натрия | 9,70 | 26,20 |
| Натрия стеарилфумарат | 1,41 | 3,80 |
| ВСЕГО | 100,00 | 270,00 |

Сравнение растворения

Грануляты из примера 1, сравнительного примера 1 и сравнительного примера 2 расфасовали в твердые желатиновые капсулы, соблюдая дозу 240 мг/капсула, и испытали на растворение в фосфатном буфере (рН=6,8) без предварительной обработки раствором хлористоводородной кислоты. Были получены следующие результаты:

| Испытуемый продукт | Растворение в фосфатном буфере (рН=6,8) [%] | | | | | | |
|-------------------------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 5 мин | 10 мин | 15 мин | 20 мин | 30 мин | 45 мин | 60 мин |
| Капсулы из примера 1 | 70,0 | 97,1 | 101,5 | 103,9 | 102,4 | 101,7 | 101,2 |
| Капсулы из сравнит. примера 1 | 1,2 | 10,6 | 24,6 | 38,2 | 58,1 | 75,7 | 85,2 |
| Капсулы из сравнит. примера 2 | 2,6 | 17,8 | 40,0 | 59,9 | 78,1 | 88,4 | 93,2 |

Наблюдали намного более быстрое растворение в фосфатном буфере (рН=6,8) диметилфумарата в инкапсулированном грануляте из примера 1 по сравнению с капсулами из сравнительного примера 1 и сравнительного примера 2. Это различие нельзя объяснить наличием в продукте разрыхлителя, поскольку содержание кроскармеллозы натрия в грануляте из сравнительного примера 2 выше, чем в грануляте из примера 1. Соответственно, можно сделать вывод, что наличие адсорбента в препарате, полученном с помощью способа по настоящему изобретению, ускоряет высвобождение диметилфумарата при растворении кишечнорастворимой оболочки гранулята.

Пример 2.

Гранулят, полученный в примере 1, в псевдооживленном слое 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.

Полученный таким образом гранулят, покрытый кишечнорастворимой оболочкой, фасовали в твердые желатиновые капсулы, соблюдая дозу 240 мг/капсула. Был получен следующий состав:

| Ингредиент | вес. % | мг/капсула |
|---|--------|------------|
| Ядро | | |
| Диметилфумарат | 48,00 | 240,00 |
| Кроскармеллоза натрия | 4,89 | 24,47 |
| Натрия стеарилфумарат | 0,52 | 2,59 |
| Кремния диоксид | 1,19 | 5,94 |
| 1 ^я покрывающий слой | | |
| Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) | 6,86 | 34,30 |
| Тальк | 3,40 | 17,01 |
| Триэтилцитрат | 0,66 | 3,29 |
| 2 ^я покрывающий слой | | |
| Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) | 29,47 | 147,33 |
| Триэтилцитрат | 2,96 | 14,78 |
| Глицеринмоностеарат | 1,47 | 7,35 |
| Полисорбат 80 | 0,58 | 2,94 |
| ВСЕГО | 100,00 | 500,00 |

Пример 3.

После этого гранулят, полученный в примере 2, 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 |
| ВСЕГО | 100,00 | 505,00 |

Испытание на растворимость

Твердую желатиновую капсулу с покрытым кишечнорастворимой оболочкой гранулятом из примера 3 испытывали на растворимость в фосфатном буфере (pH=6,8) после 2-часовой обработки 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Были получены следующие результаты:

| Испытуемый продукт | Растворение в 0,1 М HCl (%) | Растворение в фосфатном буфере (pH=6,8) [%] | | | | | | |
|----------------------|-----------------------------|---|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | 120 мин | 5 мин | 10 мин | 15 мин | 20 мин | 30 мин | 45 мин |
| Капсулы из примера 3 | 1,5 | 12,9 | 65,2 | 96,8 | 101,7 | 102,7 | 102,0 | 101,6 |

Наблюдали минимальное растворение покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята из

примера 3 в кислой среде, т.е., в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, и полное растворение диметилфумарата в фосфатном буфере (рН=6,8) в течение менее 20 мин. Соответственно можно сделать вывод, что способ по настоящему изобретению приводит к получению гранулята, покрытого кишечнорастворимой оболочкой, с достаточной защитой от высвобождения действующего вещества в условиях низкого рН и быстрым высвобождением в условиях рН кишечника.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения перорального фармацевтического препарата в виде покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, содержащего диметилфумарат, который включает следующие этапы:

- a) смешивание диметилфумарата с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, включающими дезинтегрант, адсорбент, скользящее вещество;
- b) сухое гранулирование смеси, полученной на этапе a), для получения гранулята;
- c) покрытие гранулята, полученного на этапе b), одним или более слоями кишечнорастворимой оболочки.

2. Способ по п.1, по которому на этапе a) проводят смешивание диметилфумарата с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, включающими дезинтегрант, адсорбент, скользящее вещество и дополнительно связывающее вещество и/или наполнитель.

3. Способ по п.1 или 2, где диметилфумарат содержится в смеси, полученной на этапе a), в количестве от 65 до 95 вес.% по отношению к общему весу смеси.

4. Способ по любому из пп.1-3, где дезинтегрант содержится в смеси, полученной на этапе a), в количестве от 4 до 12 вес.% по отношению к общему весу смеси.

5. Способ по любому из пп.1-4, где дезинтегрант выбирают из кроскармеллозы натрия, натрия крахмалгликолята, кросповидона, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и их смесей.

6. Способ по любому из пп.1-5, где адсорбент содержится в смеси, полученной на этапе a), в количестве от 0,5 до 10 вес.% по отношению к общему весу смеси.

7. Способ по любому из пп.1-6, где адсорбент выбирают из диоксида кремния, алюмосиликата магния и их смесей.

8. Способ по любому из пп.1-7, где скользящее вещество содержится в смеси, полученной на этапе a), в количестве от 0,5 до 2 вес.% по отношению к общему весу смеси.

9. Способ по любому из пп.1-8, где скользящее вещество выбирают из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, глицерилбегената, глицерилпальмитостеарата и их смесей.

10. Способ по любому из пп.1-9, где связывающее вещество и/или наполнитель содержится в смеси, полученной на этапе a), в количестве до 20 вес.% по отношению к общему весу смеси и связывающее вещество и/или наполнитель выбирают из микрокристаллической целлюлозы, маннитола, безводного двухосновного фосфата кальция и их смесей.

11. Способ по любому из пп.1-10, где покрытый кишечнорастворимой оболочкой гранулят, полученный на этапе c), далее покрывают оболочкой путем нанесения суспензии, содержащей диоксид кремния, предпочтительно используя метод нанесения оболочки в псевдооживленном слое.

12. Способ по п.11, где суспензия диоксида кремния является водной суспензией.

13. Пероральный фармацевтический препарат в виде покрытого кишечнорастворимой оболочкой гранулята, полученный способом по любому из пп.1-12.

14. Пероральный фармацевтический препарат по п.13, который помещен в капсулы или саше.

15. Применение перорального фармацевтического препарата по п.13 или 14 для лечения рассеянного склероза.

