

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190928** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.15

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

(22) Дата подачи заявки
2013.02.06

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ДИМЕТИЛФУМАРАТ

(31) 61/596,202; 61/625,621; 61/723,048

(32) 2012.02.07; 2012.04.17; 2012.11.06

(33) US

(62) 201491484; 2013.02.06

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Голдман Дэвид, Доусон Кэтрин,
Нирула Аджай (US)**

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

(57) Предоставлены композиции, содержащие соединения или их фармацевтически приемлемые соли, которые метаболизируются до монометилфумарата с определенными фармакокинетическими параметрами, способы лечения, профилактики или облегчения нейродегенеративных заболеваний, включая рассеянный склероз, у субъекта с использованием таких композиций, где, если композиции содержат диметилфумарат, общее количество диметилфумарата в композициях находится в интервале от примерно 43% мас./мас. до примерно 95% мас./мас.

A1

202190928

202190928

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ДИМЕТИЛФУМАРАТ

ОПИСАНИЕ

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Данное изобретение предоставляет композиции, содержащие соединения или их фармацевтически приемлемые соли, которые метаболизируются до монометилфумарата (ММФ), а также способы лечения, профилактики или облегчения у субъекта нейродегенеративных заболеваний, в том числе рассеянного склероза, с использованием таких композиций. В одном варианте осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до ММФ, представляет собой диметилфумарат (DMF).

[0002] Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения, профилактики или облегчения нейродегенеративных заболеваний, в том числе рассеянного склероза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое(-ая) метаболизируется до ММФ, где указанное введение композиции обеспечивает один или несколько из следующих фармакокинетических параметров: (a) среднее значение $T_{\max}$ ММФ в плазме в интервале от примерно 1,5 до примерно 3,5 часов; (b) среднее значение $C_{\max}$ ММФ в плазме в интервале от примерно 1,03 мг/л до примерно 3,4 мг/л; (c) среднее значение $AUC_{\text{общ.}}$ ММФ в интервале от примерно 4,81 час·мг/л до примерно 11,2 час·мг/л; (d) среднее значение AUC_{0-12} ММФ в плазме в интервале от примерно 2,4 час·мг/л до 5,5 час·мг/л; и (e) среднее значение $AUC_{0-\text{бесконечность}}$ в интервале от примерно 2,4 час·мг/л до примерно 5,6 час·мг/л.

[0003] Один вариант осуществления изобретения представляет собой композицию, содержащую DMF и эксципиент, где общее количество DMF в композиции находится в интервале от примерно 43% масс./масс. до примерно 95% масс./масс.

[0004] Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения композиции, включающий объединение примерно 43% масс./масс. до примерно 95% масс./масс.

DMF, от примерно 3,5% масс./масс. до примерно 55% масс./масс. одного или нескольких наполнителей, от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 20% масс./масс. одного или нескольких дезинтегрирующих веществ, от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс. одного или нескольких веществ, способствующих скольжению, и от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. одного или нескольких смазывающих веществ с образованием композиции.

[0005] Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой композицию, содержащую DMF и один или несколько эксципиентов, где размер частиц примерно 80% DMF или более (например, 97%) составляет 250 мкм или менее.

[0006] Еще один вариант изобретения представляет собой композицию, содержащую DMF, где композиция представлена в форме микротаблеток с покрытием. Общее количество DMF, которое содержит каждая микротаблетка без покрытия, находится в интервале от примерно 43% масс./масс. до 95% масс./масс. (например, от примерно 50% масс./масс. до примерно 80% масс./масс.). У пациентов, которым вводилась композиция, среднее значение $T_{\max}$ для MMF в плазме составляет от примерно 1,5 до примерно 3,5 часов.

[0007] Один вариант осуществления изобретения представляет собой капсулу, содержащую композицию в форме микротаблеток, содержащих DMF, где общее количество DMF в каждой микротаблетке без покрытия находится в интервале от примерно 43% масс./масс. до примерно 95% масс./масс. и где предел прочности на разрыв (растяжение) микротаблетки находится в интервале от примерно 0,5 МПа до примерно 5 МПа при приложенном давлении в интервале от примерно 25 МПа до примерно 200 МПа. Компакты (например, 10 мм цилиндрические компакты), изготовленные с компонентами, идентичными компонентам микротаблеток (т.е. микротаблетка и компакт различаются только формой), показывают предел прочности на разрыв, равный 1,5 МПа или более (например, 2,0–5,0 МПа) при приложенном давлении примерно 100 МПа. Такие соответствующие компакты показывают предел прочности на разрыв, аналогичный или выше, чем у компактов, которые получены с 42% масс./масс. или

меньшим количеством DMF.

[0008] Другой вариант осуществления изобретения представляет собой микротаблетки, содержащие:

DMF в количестве в интервале от около 43% масс./масс. до примерно 95% масс./масс.,

наполнитель, общее количество которого находится в интервале от примерно 3,5% масс./масс. до примерно 55% масс./масс.,

дезинтегрирующее вещество, общее количество которого находится в интервале от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 20% масс./масс.,

вещество, способствующее скольжению, общее количество которого находится в интервале от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс.;

и смазывающее вещество, общее количество которого находится в интервале от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс.;

где предел прочности на разрыв микротаблетки находится в интервале от примерно 0,5 МПа до 5 МПа при приложенном давлении в интервале от примерно 25 МПа до примерно 200 МПа и где предел прочности на разрыв соответствующего компакта равен 1,5 МПа или более (например, 2,0–5,0 МПа) при приложенном давлении примерно 100 МПа.

[0009] Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения микротаблетки, содержащей DMF, где количество DMF в микротаблетке без покрытия составляет от примерно 43% масс./масс. до примерно 95% масс./масс., и предел прочности на разрыв соответствующего компакта равен 2,0 МПа или более (например, 2,0–5,0 МПа) при приложенном давлении примерно 100 МПа.

[0010] Другие варианты осуществления изобретения представляют собой способы лечения, профилактики или облегчения у субъекта нейродегенеративных заболеваний, включая рассеянный склероз, с использованием композиций по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (например,

аспирином) .

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0011] На фиг. 1 представлено сравнение пределов прочности на разрыв (МПа) компактов, содержащих 42% масс./масс. и 65% масс./масс. DMF, полученных при различных приложенных давлениях или давлениях прессования (МПа) .

[0012] На фиг. 2 представлено сравнение пределов прочности на разрыв (МПа) компактов, содержащих 42% масс./масс., 60% масс./масс., 65% масс./масс. и 70% масс./масс. DMF, полученных при различных приложенных давлениях или давлениях прессования (МПа) .

[0013] На фиг. 3 представлено сравнение пределов прочности на разрыв (МПа) компактов, содержащих 65% масс./масс., 95% масс./масс. и 99,5% масс./масс. DMF, полученных при различных приложенных давлениях или давлениях прессования (МПа) .

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0014] Неопределенный артикль "а" или "an", когда используется в описании, означает единственное число или множественное число, если не указано иное.

[0015] Термины "включают", "включающий", "содержат", "содержащий" и т.п. означают "закljučают (-щий) в себе".

[0016] Термин «лечение» относится к введению терапевтического средства в количестве, способом или методом, эффективным для улучшения состояния, симптома или параметра, связанного с расстройством.

[0017] Термин "профилактика" или термин "облегчение" относится к профилактике расстройства или профилактике прогрессирования расстройства до статистически значимой степени или до степени, которая может быть выявлена специалистом данной области техники.

[0018] Союз "или" может быть соединительным или разделительным.

[0019] Термин "плацебо" относится к композиции без активного ингредиента (например, без DMF). Плацебо-композиции могут быть получены известными способами, включая способы,

описанные в данном изобретении.

[0020] Термин "компакт" означает прессованную композицию, содержащую DMF и один или несколько эксципиентов. DMF и эксципиент(-ы) могут быть гомогенно или гетерогенно смешанными в компакте.

[0021] Термин "микротаблетка" означает компакт в форме небольшой (микро)таблетки диаметром от примерно 1 мм до примерно 3 мм (без учета любого покрытия), которая включает в себя DMF и один или несколько эксципиентов. DMF и эксципиенты могут быть гомогенно или гетерогенно смешанными в микротаблетке.

[0022] Термин "микротаблетка с покрытием" означает микротаблетку, которая полностью или частично покрыта одним или несколькими покрытиями.

[0023] Если не указано иное (например, в таблице 2 ниже), термин "% масс./масс." означает процентное содержание ингредиента в композиции (например, в микротаблетке) без массы любого компонента(-ов) покрытия (например, сополимера(-ов), образующих энтеросолюбильное покрытие) таблетки, полностью или частично покрывающего микротаблетку.

[0024] В некоторых вариантах осуществления изобретение предусматривает интервалы численных значений. Интервалы численных значений включают конечные точки интервала. Кроме того, когда представлен интервал, подразумеваются все поддиапазоны и отдельные значения, которые в нем присутствуют, как если бы они были отдельно выписаны.

[0025] Термин "алкил", когда используется в данном описании сам по себе или как часть другой группы, означает линейные и разветвленные радикалы, содержащие до 24 атомов углерода. Алкильные группы включают C_1 - C_{24} алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, например, C_1 - C_{10} алкильные группы. C_1 - C_{10} алкильные группы включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, гептил, 1-метилгексил, 2-этилгексил, 1,4-диметилпентил, октил, нонил и децил. Если не указано иное, все алкильные группы, описанные здесь, включают в себя незамещенные

и замещенные алкильные группы. Кроме того, каждая алкильная группа может включать в себя дейтерированные аналоги.

[0026] Термин «арил», когда используется в данном описании сам по себе или как часть другой группы, относится к моноциклической, бициклической или трициклической ароматической группе, содержащей от 5 до 50 атомов углерода в кольцевой части. Арильные группы включают C_{5-15} арил, например, фенил, п-толил, 4-метоксифенил, 4-(трет-бутоксифенил), 3-метил-4-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 3-нитрофенил, 3-аминофенил, 3-ацетамидофенил, 4-ацетамидофенил, 2-метил-3-ацетамидофенил, 2-метил-3-аминофенил, 3-метил-4-аминофенил, 2-амино-3-метилфенил, 2,4-диметил-3-аминофенил, 4-гидроксифенил, 3-метил-4-гидроксифенил, 1-нафтил, 3-аминонафтил, 2-метил-3-аминонафтил, 6-амино-2-нафтил, 4,6-диметокси-2-нафтил, инданил, бифенил, фенантрил, антрил и аценафтил. Если не указано иное, все арильные группы, описанные здесь, включают незамещенные и замещенные арильные группы.

[0027] Необязательные заместители на алкильной группе включают один или несколько заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксильной, карбоксильной, амино-, нитро- или цианогруппы.

[0028] Необязательные заместители на арильной группе включают один или несколько заместителей, независимо выбранных из алкила, алкокси, галогена, гидроксильной или аминогруппы.

[0029] Термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод.

[0030] Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут существовать в виде стереоизомеров, включая оптические изомеры. Изобретение включает все стереоизомеры и рацемические смеси таких стереоизомеров, а также индивидуальные энантиомеры, которые могут быть разделены в соответствии с методами, хорошо известными специалистам данной области.

Введение

[0031] Рассеянный склероз (multiple sclerosis - MS) является аутоиммунным заболеванием с аутоиммунной активностью, направленной против антигенов центральной нервной системы (ЦНС). Заболевание характеризуется воспалением в отделах ЦНС, что

приводит к потере миелиновой оболочки вокруг аксонов (демиелинизации), потере аксонов и, в конечном итоге, гибели нейронов, олигодендроцитов и глиальных клеток. Для полного обзора МС и современных терапевтических средств см., например, публикацию: *McAlpine's Multiple Sclerosis*, by Alastair Compston *et al.*, 4th edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2006.

[0032] DMF был разработан для перорального лечения МС. В двух недавно завершенных исследованиях III фазы BG-12, который содержит DMF в качестве единственного активного ингредиента, значительно улучшал клинические и нейрорадиологические результаты по сравнению с плацебо в дозе 240 мг DMF два раза в сутки (BID) или 240 мг DMF три раза в сутки (TID). Пациентам в обоих исследованиях III фазы вводились капсулы, содержащие 120 мг DMF. Это означает, что пациенты должны были принимать 4 или 6 капсул в сутки, что обременительно для пациентов и проблематично для соблюдения пациентом схемы лечения. Для способствования соблюдению режима и схемы лечения желательно уменьшить количество капсул, которое пациент должен принимать в сутки, за счет увеличения массы лекарственного средства в лекарственной форме (например, в капсуле).

[0033] Было установлено, что композицию, содержащую DMF в интервале от примерно 43% масс./масс. до примерно 95% масс./масс. (например, от примерно 50% масс./масс. до примерно 80% масс./масс. или от примерно 60% масс./масс. до примерно 70% масс./масс.) и один или несколько эксципиентов, изготовленную таким образом, что от примерно 160 мг DMF до примерно 500 мг DMF (например, от примерно 240 мг до примерно 480 мг DMF) могут включаться в одну лекарственную форму, можно вводить, например, один раз в сутки (QD), BID или TID. Так капсула (например, 0 размера) может содержать примерно 240 мг DMF. В качестве другого примера, капсула может содержать примерно 480 мг DMF.

[0034] В общем, когда содержание лекарственного средства (или содержание активного ингредиента, выраженное в процентах по массе) твердой лекарственной формы для перорального введения (например, таблетки или микротаблетки) значительно увеличивается, содержание эксципиента(-ов), выраженное в

процентах по массе, должно снижаться (в особенности, если размер твердой лекарственной формы для перорального введения остается тем же самым). Твердая лекарственная форма для перорального введения зачастую становится нестабильной вследствие снижения количества эксципиента(-ов), например, наполнителей, действие которых обеспечивает удерживание всех компонентов вместе в единой смеси. Неожиданно установлено, что при увеличении количества DMF (например, от 120 мг до 240 мг) и снижении количества наполнителя с сохранением при этом такого же размера твердой лекарственной формы для перорального введения (например, размера капсулы), прочность или целостность твердой лекарственной формы не снижается.

[0035] Кроме того, было установлено, что композицию, содержащую соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которые метаболизируются до MMF, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения, профилактики или облегчения склероза, где указанное введение композиции обеспечивает один или несколько из следующих фармакокинетических параметров: (a) среднее значение $T_{\max}$ MMF в плазме от примерно 1,5 до примерно 3,5 часов; (b) среднее значение $C_{\max}$ MMF в плазме в интервале от примерно 1,03 мг/л до примерно 3,4 мг/л; (c) среднее значение $AUC_{\text{общ.}}$ MMF в плазме в интервале от примерно 4,81 час·мг/л до примерно 11,2 час·мг/л; (d) среднее значение AUC_{0-12} MMF в плазме в интервале от примерно 2,4 час·мг/л до 5,5 час·мг/л; и (e) среднее значение $AUC_{0-\text{бесконечность}}$ в интервале от примерно 2,4 час·мг/л до примерно 5,6 час·мг/л.

[0036] Все различные аспекты, варианты осуществления и альтернативы, раскрытые в данном описании, могут объединяться в любых и во всех вариациях. Предоставленные композиции и способы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема заявленных вариантов осуществления изобретения.

Обсуждение

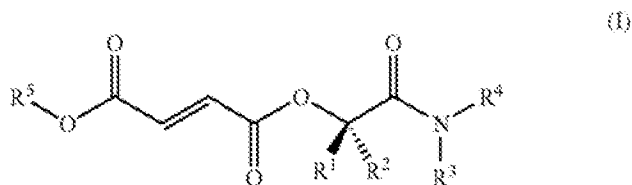
[0037] В одном варианте осуществления изобретения способ лечения, профилактики или облегчения рассеянного склероза включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль,

которые метаболизируются до в ММГ, где введение композиции обеспечивает один или несколько из следующих фармакокинетических параметров: (а) среднее значение $T_{\max}$ ММГ в плазме от примерно 1,5 до примерно 3,5 часов; (b) среднее значение $C_{\max}$ ММГ в плазме в интервале от примерно 1,03 мг/л до примерно 3,4 мг/л; (с) среднее значение $AUC_{\text{общ.}}$ ММГ в плазме в интервале от примерно 4,81 час.·мг/л до примерно 11,2 час.·мг/л; (d) среднее значение AUC_{0-12} ММГ в плазме в интервале от примерно 2,4 час.·мг/л до 5,5 час.·мг/л; и (е) среднее значение $AUC_{0-\text{бесконечность}}$ в интервале от примерно 2,4 час.·мг/л до примерно 5,6 час.·мг/л.

[0038] В другом варианте осуществления изобретения композиция перорально вводится субъекту, нуждающемуся в этом.

[0039] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до ММГ, представляет собой DMF.

[0040] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до ММГ, представляет собой соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и замещенного C_{1-6} алкила;

R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, замещенного C_{1-6} гетероалкила, C_{4-12} циклоалкилалкила, замещенного C_{4-12} циклоалкилалкила, C_{7-12} арилалкила и замещенного C_{7-12} арилалкила; или R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл, выбранный из C_{5-10} гетероарила, замещенного C_{5-10} гетероарила, C_{5-10} гетероциклоалкила и замещенного C_{5-10} гетероциклоалкила; и

R^5 выбран из метила, этила и C_{3-6} алкила;

где каждая группа заместителя независимо выбрана из

галогена, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $=\text{O}$, $-\text{NO}_2$, бензила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}_2$, $-\text{R}^{11}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{COOR}^{11}$ и $-\text{NR}^{11}_2$, где каждый R^{11} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

при условии, что когда R^5 представляет собой этил; тогда R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и замещенного C_{1-6} алкила.

[0041] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждая группа заместителя независимо выбрана из галогена, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{R}^{11}$, $-\text{OR}^{11}$ и $-\text{NR}^{11}_2$, где каждый R^{11} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах каждая группа заместителя независимо выбрана из $-\text{OH}$ и $-\text{COOH}$.

[0042] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждая группа заместителя независимо выбрана из $=\text{O}$, C_{1-4} алкила и $-\text{COOR}^{11}$, где R^{11} выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0043] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый из R^1 и R^2 представляет собой водород.

[0044] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 представляет собой C_{1-4} алкил.

[0045] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

[0046] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 представляет собой метил.

[0047] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила.

[0048] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода и C_{1-4} алкила.

[0049] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода, метила и этила.

[0050] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый из R^3 и R^4 представляет собой водород; в

некоторых вариантах каждый из R^3 и R^4 представляет собой метил; и в некоторых вариантах каждый из R^3 и R^4 представляет собой этил.

[0051] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 представляет собой водород; и R^4 выбран из C_{1-4} алкила, замещенного C_{1-4} алкила, где группа заместителя выбрана из $=O$, $-OR^{11}$, $-COOR^{11}$ и $-NR^{11}_2$, где каждый R^{11} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0052] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 представляет собой водород; и R^4 выбран из C_{1-4} алкила, бензила, 2-метоксиэтила, карбоксиметила, карбоксипропила, 1,2,4-тиадоксолила, метокси, 2-метоксикарбонила, 2-оксо-(1,3-оксазолидинила), 2-(метилэтокси)этила, 2-этоксиэтила, (трет-бутилоксикарбонил) метила, (этоксикарбонил) метила, карбоксиметила, (метилэтил) оксикарбонилметила и этоксикарбонилметила.

[0053] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл, выбранный из C_{5-6} гетероциклоалкила, замещенного C_{5-6} гетероциклоалкила, C_{5-6} гетероарила и замещенного C_{5-6} гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл, выбранный из C_5 гетероциклоалкила, замещенного C_5 гетероциклоалкила, C_5 гетероарила и замещенного C_5 гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл, выбранный из C_6 гетероциклоалкила, замещенного C_6 гетероциклоалкила, C_6 гетероарила и замещенного C_6 гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл, выбранный из пиперазинового, 1,3-оксазолидинилового, пирролидинового и морфолинового цикла.

[0054] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 и R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют C_{5-10} гетероциклоалкил.

[0055] В некоторых вариантах осуществления соединения

формулы (I) R^5 представляет собой метил.

[0056] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^5 представляет собой этил.

[0057] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^5 представляет собой C_{3-6} алкил.

[0058] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^5 выбран из метила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила.

[0059] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^5 выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила.

[0060] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил; R^3 представляет собой водород; R^4 выбран из водорода, C_{1-6} алкила и бензила.

[0061] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 представляет C_{1-6} алкил; R^3 представляет собой водород; R^4 выбран из водорода, C_{1-6} алкила и бензила; и R^5 представляет собой метил.

[0062] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 выбран из водорода и C_{1-6} алкила; и каждый из R^3 и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил.

[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 выбран из водорода и C_{1-6} алкила; каждый из R^3 и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; и R^5 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формула (I) каждый из R^1 и R^2 представляет собой водород; каждый из R^3 и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; и R^5 представляет собой метил.

[0064] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; R^3 представляет собой водород; R^4 выбран из C_{1-4} алкила, замещенного C_{1-4} алкила, где группа заместителя выбрана из $=O$, $-OR^{11}$, $-COOR^{11}$ и $-NR^{11}_2$, где

каждый R^{11} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и R^5 представляет собой метил. В некоторых других вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 представляет собой метил; R^3 представляет собой водород; R^4 выбран из C_{1-4} алкила, замещенного C_{1-4} алкила, где группа заместителя выбрана из $=O$, $-OR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-NR^{11}_2$, где каждый R^{11} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и R^5 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый из R^1 и R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; R^4 выбран из C_{1-4} алкила, замещенного C_{1-4} алкила, где группа заместителя выбрана из $=O$, $-OR^{11}$, $-COOR^{11}$ и $-NR^{11}_2$, где каждый R^{11} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и R^5 представляет собой метил.

[0065] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{5-10} гетероциклоалкил.

[0066] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 выбран из водорода и C_{1-6} алкила; R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл, выбранный из C_{5-6} гетероциклоалкила, замещенного C_{5-6} гетероциклоалкила, C_{5-6} гетероарила и замещенного C_{5-6} гетероарила; и R^5 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 представляет собой метил; R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл, выбранный из C_{5-6} гетероциклоалкила, замещенного C_{5-6} гетероциклоалкила, C_{5-6} гетероарила и замещенного C_{5-6} гетероарила; и R^5 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый из R^1 и R^2 представляет собой водород; R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл, выбранный из C_{5-6} гетероциклоалкила, замещенного C_{5-6} гетероциклоалкила, C_{5-6} гетероарила и замещенного C_{5-6} гетероарила; и R^5 представляет собой метил.

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 выбран из водорода и C_{1-6} алкила; и R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл, выбранный из морфолина, пиперазина и N-замещенного пиперазина.

[0068] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 выбран из водорода и C_{1-6} алкила; R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл, выбранный из морфолина, пиперазина и N-замещенного пиперазина; и R^5 представляет собой метил.

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^5 не является метилом.

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^1 представляет собой водород, и в некоторых вариантах R^2 представляет собой водород.

[0071] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) соединение выбрано из следующего перечня: (N,N-диэтилкарбамоил)метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метил-[N-бензилкарбамоил]метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метил-2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; (N-бутилкарбамоил)метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; [N-(2-метоксиэтил)карбамоил]метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; 2-{2-[(2E)-3-(метоксикарбонил)проп-2-еноилокси]ацетиламино}уксусная кислота; 4-{2-[(2E)-3-(метоксикарбонил)проп-2-еноилокси]ацетиламино}бутановая кислота; метил-(N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; (N,N-диметилкарбамоил)метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; (N-метокси-N-метилкарбамоил)метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; бис(2-метоксиэтиламино)карбамоил]метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; [N-(метоксикарбонил)карбамоил]метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; натриевая соль 4-{2-[(2E)-3-(метоксикарбонил)проп-2-еноилокси]ацетиламино}бутановой кислоты; метил-2-оксо-2-пиперазинилэтил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метил-2-оксо-2-(2-оксо-(1,3-оксазолидин-3-ил)этил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; {N-[2-(диметиламино)этил]карбамоил}метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метил-2-(4-метилпиперазинил)-2-оксоэтил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат;

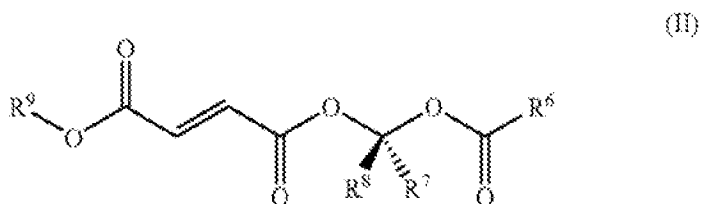
метил- {N- [(пропиламино) карбонил] карбамоил} метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; 2- (4-ацетилпиперазинил) -2-оксоэтил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; {N, N-бис [2- (метилэтоксид) этил] карбамоил} метил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; метил-2- (4-бензилпиперазинил) -2-оксоэтил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; [N, N-бис (2-этоксидэтил) карбамоил] метил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; 2- { (2S) -2- [(трет-бутил) оксикарбонил] пирролидинил} -2-оксоэтил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; 1- {2- [(2E) -3- (метоксикарбонил) проп-2-еноилокси] ацетил} (2S) -пирролидин-2-карбоновая кислота; (N- { [(трет-бутил) оксикарбонил] метил} -N-метилкарбамоил) метил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; {N- [(этоксикарбонил) метил] -N-метилкарбамоил} метил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; метил-1-метил-2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; [N, N-бис (2-метоксиэтил) карбамоил] этил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; (N, N-диметилкарбамоил) этил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; 2- {2- [(2E) -3- (метоксикарбонил) проп-2-еноилоксид] -N-метилацетиламино} уксусная кислота; (N- { [(трет-бутил) оксикарбонил] метил} карбамоил) метил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; (2E) бутметил-N- { [(метилэтил) оксикарбонил] метил} карбамоил) метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; {N- [(этоксикарбонил) метил] -N-бензилкарбамоил} метил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; {N- [(этоксикарбонил) метил] -N-бензилкарбамоил} этил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; {N- [(этоксикарбонил) метил] -N-метилкарбамоил} этил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; (1S) -1-метил-2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; (1S) -1- [N, N-бис (2-метоксиэтил) карбамоил] этил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; (1R) -1- (N, N-диэтилкарбамоил) этил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; и фармацевтически приемлемая соль любого из перечисленных выше соединений.

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) соединение выбрано из следующего перечня: (N, N-диэтилкарбамоил) метил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; метил- [N-бензилкарбамоил] метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; метил-2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; (N-бутилкарбамоил) метил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; [N- (2-метоксиэтил) карбамоил] метил-метил (2E) бут-2-ен-1, 4-диоат; 2- {2- [(2E) -3- (метоксикарбонил) проп-2-еноилокси] ацетиламино} уксусная кислота; {2- [(2E) -3-

(метоксикарбонил) проп-2-еноилокси] ацетиламино} бутановая кислота; метил- (N- (1,3,4-тиадиазол-2-ил) карбамоил) метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; (N,N-диметилкарбамоил) метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; (N-метокси-N-метилкарбамоил) метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; бис (2-метоксиэтиламино) карбамоил] метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; [N- (метоксикарбонил) карбамоил] метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метил-2-оксо-2-пиперазинилэтил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метил-2-оксо-2- (2-оксо- (1,3-оксазолидин-3-ил) этил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; {N- [2- (диметиламино) этил] карбамоил} метил-метил (2E) - бут-2-ен-1,4-диоат; (N- [(метоксикарбонил) этил] карбамоил) метил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; 2- {2- [(2E) -3- (метоксикарбонил) проп-2-еноилокси] ацетиламино} пропановая кислота; и фармацевтически приемлемая соль любого перечисленных выше соединений.

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, замещенного C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, замещенного C_{6-10} арила, C_{4-12} циклоалкилалкила, замещенного C_{4-12} циклоалкилалкила, C_{7-12} арилалкила, замещенного C_{7-12} арилалкила, C_{1-6} гетероалкила, замещенного C_{1-6} гетероалкила, C_{6-10} гетероарила, замещенного C_{6-10} гетероарила, C_{4-12} гетероциклоалкилалкила, замещенного C_{4-12} гетероциклоалкилалкила, C_{7-12} гетероарилалкила, замещенного C_{7-12} гетероарилалкила; или R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл, выбранный из C_{5-10} гетероарила, замещенного C_{5-10} гетероарила, C_{5-10} гетероциклоалкила и замещенного C_{5-10} гетероциклоалкила.

[0074] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до MMF, представляет собой соединение формулы II:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6}

гетероалкила, замещенного C_{1-6} гетероалкила, C_{3-8} циклоалкила, замещенного C_{3-8} циклоалкила, C_{6-8} арила, замещенного C_{6-8} арила и $-OR^{10}$, где R^{10} выбран из C_{1-6} алкила, замещенного C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, замещенного C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила и замещенного C_{6-10} арила;

R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и замещенного C_{1-6} алкила; и

R^9 выбран из C_{1-6} алкила и замещенного C_{1-6} алкила;

где каждая группа заместителя независимо выбрана из галогена, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $=O$, NO_2 , бензила, $-C(O)NR^{11}_2$, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-COOR^{11}$ и $-NR^{11}_2$, где каждый R^{11} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) каждая группа заместителя независимо выбрана из галогена, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-R^{11}$, $-OR^{11}$ и $-NR^{11}_2$, где каждый R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_4 алкила.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждая группа заместителя независимо выбрана из $=O$, C_{1-4} алкила и $-COOR^{11}$, где R^{11} выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) один из R^7 и R^8 представляет собой водород, а другой из R^7 и R^8 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) один из R^7 и R^8 представляет собой водород, а другой из R^7 и R^8 представляет собой C_{1-4} алкил.

[0078] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) один из R^7 и R^8 представляет собой водород, а другой из R^7 и R^8 выбран из метила, этила, н-пропила и изопропила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) каждый из R^7 и R^8 представляет собой водород.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^9 выбран из замещенного C_{1-6} алкила и $-OR^{11}$, где R^{11} независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, в некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_{1-3} алкил, в

некоторых вариантах осуществления R^9 выбран из метила и этила.

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^9 представляет собой метил.

[0082] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^9 выбран из этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила.

[0083] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^9 выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^6 представляет C_{1-6} алкил; один из R^7 и R^8 представляет собой водород, а другой из R^7 и R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; и R^9 выбран из C_{1-6} алкила и замещенного C_{1-6} алкила.

[0085] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^6 представляет собой $-OR^{10}$.

[0086] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^{10} выбран из C_{1-4} алкила, циклогексила и фенила.

[0087] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^6 выбран из метила, этила, н-пропила и изопропила; один из R^7 и R^8 представляет собой водород, а другой из R^7 и R^8 выбран из метила, этила, н-пропила и изопропила.

[0088] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^6 представляет собой замещенный C_{1-2} алкил, где каждая группа одного или нескольких заместителей выбрана из $-COOH$, $-NHC(O)CH_2NH_2$ и $-NH_2$.

[0089] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^6 выбран из этокси, метилэтокси, изопропила, фенила, циклогексила, циклогексилокси, $-CH(NH_2)CH_2COOH$, $-CH_2CH(NH_2)COOH$, $-CH(NHC(O)CH_2NH_2)-CH_2COOH$ и $-CH_2CH(NHC(O)CH_2NH_2)-COOH$.

[0090] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R^9 выбран из метила и этила; один из R^7 и R^8 представляет собой водород, а другой из R^7 и R^8 выбран из водорода, метила, этила, н-пропила и изопропила; и R^6 выбран из C_{1-3} алкила, замещенного C_{1-2} алкила, где каждая одна или

несколько групп заместителя выбрана из $-\text{COOH}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{10}$, где R^{10} выбран из C_{1-3} алкила, циклогексила, фенила и циклогексила.

[0091] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) соединение выбрано из следующего перечня: этоксикарбонилоксиэтил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метил (метилэтоксикарбонилокси) этил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; (циклогексилоксикарбонилокси) этил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; и фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

[0092] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) соединение выбрано из следующего перечня: метил-(2-метилпропаноилокси) этил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метилфенилкарбонилоксиэтил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; циклогексилкарбонилоксибутил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; [(2E)-3-(метоксикарбонил) проп-2-еноилокси] этил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метил-2-метил-1-фенилкарбонилоксипропил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; и фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

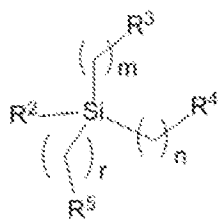
[0093] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) соединение выбрано из следующего перечня: этоксикарбонилоксиэтил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метил (метилэтоксикарбонилокси) этил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метил-(2-метилпропаноилокси) этил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метилфенилкарбонилоксиэтил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; циклогексилкарбонилоксибутилметил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; [(2E)-3-(метоксикарбонил) проп-2-еноилокси] этилметил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; (циклогексилоксикарбонилокси) этил-метил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; метил-2-метил-1-фенилкарбонилоксипропил (2E) бут-2-ен-1,4-диоат; соль 3-({ [(2E)-3-(метоксикарбонил) проп-2-еноилокси] метил} оксикарбонил) (3S)-3-аминопропан-2,2,2-трифторуксусной кислоты; соль 3-({ [(2E)-3-(метоксикарбонил) проп-2-еноилокси] метил} оксикарбонил) (2S)-2-аминопропан-2,2,2-трифторуксусной кислоты; соль 3-({ [(2E)-3-(метоксикарбонил) проп-2-еноилокси] метил} оксикарбонил) (3S)-3-(2-аминоацетиламино) пропан-2,2,2-трифторуксусной кислоты; соль 3-

({ [(2E) -3- (метоксикарбонил) проп-2-еноилокси] метил } оксикарбонил) (2S) -2-аминопропан-2,2,2-трифторуксусной кислоты; хлорид 3- { [(2E) -3- (метоксикарбонил) проп-2-еноилокси] этоксикарбонилокси } (2S) -2-аминопропановой кислоты; и фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

[0094] Соединения формул (I) - (II) могут быть получены с использованием способов, известных специалистам данной области техники, или способами, описанными в Патенте США № 8148414 В2.

[0095] В другом варианте осуществления предоставлены кремнийсодержащие соединения, которые, подобно DMF и соединениям формул (I) - (II), после введения могут метаболизироваться до MMF.

[0096] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до MMF, представляет собой соединение формулы (III):

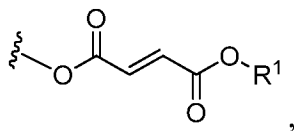


(III)

и его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет C_{1-10} алкил, C_{5-15} арил, гидроксильную группу, $-O-C_{1-10}$ алкил или $-O-C_{5-15}$ арил;

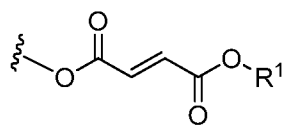
каждый из R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой C_{1-10} алкил, C_{5-15} арил, гидроксильную группу, $-O-C_{1-10}$ алкил, $-O-C_{5-15}$ арил или



где R^1 представляет собой C_{1-24} алкил или C_{5-50} арил, каждый из которых может быть необязательно замещенным; и

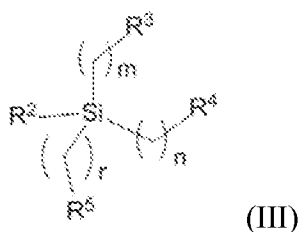
каждое m , n и r независимо равно 0-4;

при условии, что по меньшей мере один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой



[0097] Еще одна группа соединений формулы III включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{24} алкил. Еще одна группа соединений формулы III включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. Еще одна группа соединений формулы III включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный метил, этил или изопропил. Еще одна группа соединений формулы III включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_5-C_{50} арил. Еще одна группа соединений формулы III включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_5-10 арил. Еще одна группа соединений формулы III включает соединения, где R^2 представляет собой C_1-C_{10} алкил. Еще одна группа соединений формулы III включает соединения, где R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. Еще одна группа соединений формулы III включает соединения, где R^2 представляет собой необязательно замещенный метил, этил или изопропил. Еще одна группа соединений формулы III включает соединения, где R^2 представляет собой необязательно замещенный C_5-C_{15} арил. Еще одна группа соединений формулы III включает соединения, где R^2 представляет собой необязательно замещенный C_5-C_{10} арил.

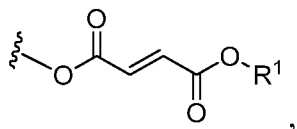
[0098] В еще одном варианте осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до MMF, представляет собой соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^2 представляет собой C_1-C_{10} алкил, C_6-C_{10} арил, гидроксильную группу, $-O-C_1-C_{10}$ алкил или $-O-C_6-C_{10}$ арил;

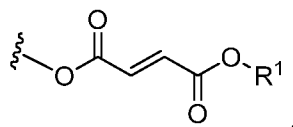
каждый из R^3 , R^4 или R^5 независимо представляет собой C_1 - C_{10} алкил, C_6 - C_{10} арил, гидроксильную группу, $-O$ - C_1 - C_{10} алкил, $-O$ - C_6 - C_{10} арил или



где R^1 представляет собой C_1 - C_{24} алкил или C_6 - C_{10} арил, каждый из которых может быть необязательно замещенным; и

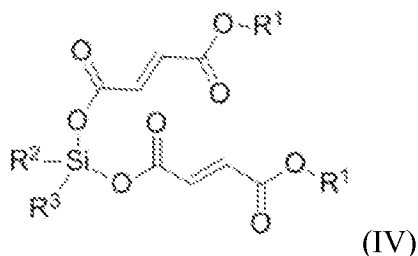
каждое из m , n и r независимо равно 0-4;

при условии, что по меньшей мере один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой



[0099] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до ММФ, выбрано из следующего перечня: (диметилсиландиил)диметилдифумарат; метил- ((триметоксисилил) метил) фумарат; метил- ((тригидроксисилил) метил) фумарат; триметил- (метилсилантриил) трифумарат; и фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

[0100] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до ММФ, представляет собой соединение формулы (IV):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

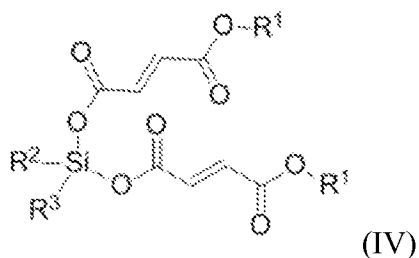
каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1 - C_{10} алкил или C_5 - C_{15} арил.

R^2 и R^3 могут быть одинаковыми или разными, могут быть необязательно замещенными и могут быть независимо выбраны из

группы, включающей C_1-C_{10} алкил или C_{5-15} арил.

[0101] В другом варианте осуществления изобретения соединения формулы IV включают соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{24} алкил. Другая группа соединений формулы IV включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. Еще одна группа соединений формулы IV включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный метил, этил или изопропил. Еще одна группа соединений формулы IV включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_5-C_{50} арил. Еще одна группа соединений формулы IV включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{5-10} арил. Еще одна группа соединений формулы IV включает соединения, где каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{10} алкил. Еще одна группа соединений формулы IV включает соединения, где каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. Еще одна группа соединений формулы IV включает соединения, где каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой необязательно замещенный метил, этил или изопропил. Еще одна группа соединений формулы IV включает соединения, где каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_{5-15} арил. Еще одна группа соединений формулы IV включает соединения, где каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой необязательно замещенный $C_{5-C_{10}}$ арил.

[0102] В дополнительном варианте осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до MMF, представляет собой соединение формулы (IV)



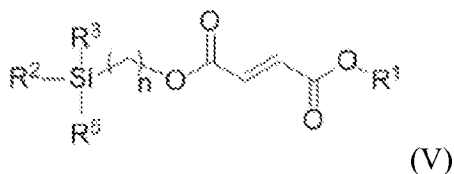
или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 представляет собой C_1-C_{24} алкил или C_6-C_{10} арил; и

каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_{10} алкил

или C₆-C₁₀ арил.

[0103] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до ММГ, представляет собой соединение формулы (V):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R¹ представляет собой C₁-C₂₄ алкил или C₅-C₅₀ арил;

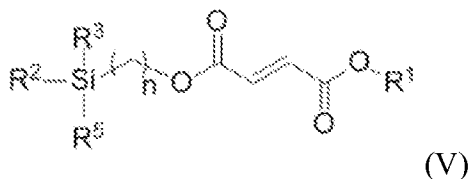
каждый из R², R³ и R⁵ независимо представляет собой гидроксильную группу, C₁-C₁₀ алкил, C₅₋₁₅ арил, -O-C₁-C₁₀ алкил или -O-C₅₋₁₅ арил; и

n равно 1 или 2.

[0104] В другом варианте осуществления изобретения соединения формулы V включают соединения, где R¹ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₂₄ алкил. Другая группа соединений формулы V включает соединения, где R¹ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил. Еще одна группа соединений формулы V включает соединения, где R¹ представляет собой необязательно замещенный метил, этил или изопропил. Еще одна группа соединений формулы V включает соединения, где R¹ представляет собой необязательно замещенный C₅-C₅₀ арил. Еще одна группа соединений формулы V включает соединения, где R¹ представляет собой необязательно замещенный C₅-C₁₀ арил. Еще одна группа соединений формулы V включает соединения, где каждый из R², R³ и R⁵ независимо представляет собой гидроксильную группу. Еще одна группа соединений формулы V включает соединения, где каждый из R², R³ и R⁵ независимо представляют собой необязательно замещенный C₁-C₁₀ алкил. Еще одна группа соединений формулы V включает соединения, где каждый из R², R³ и R⁵ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил. Еще одна группа соединений формулы V включает соединения, где каждый из R², R³ и R⁵ независимо представляет собой необязательно замещенный метил, этил или изопропил. Еще одна группа соединений

формулы V включает соединения, где каждый из R^2 , R^3 и R^5 независимо представляет собой необязательно замещенный C_5 - C_{15} арил. Еще одна группа соединений формулы V включает соединения, где каждый из R^2 , R^3 и R^5 независимо представляет собой необязательно замещенный C_5 - C_{10} арил.

[0105] В еще одном варианте осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до ММГ, представляет собой соединение формулы (V):



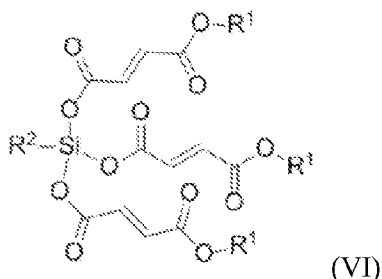
или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 представляет собой C_1 - C_{24} алкил или C_6 - C_{10} арил;

каждый из R^2 , R^3 и R^5 независимо представляет собой гидроксильную группу, C_1 - C_{10} алкил, C_6 - C_{10} арил, $-O$ - C_1 - C_{10} алкил или $-O$ - C_6 - C_{10} арил; и

n равно 1 или 2.

[0106] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до ММГ, представляет собой соединение формулы (VI):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

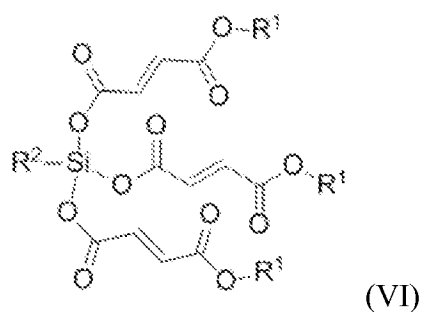
R^1 представляет собой C_1 - C_{24} алкил или C_5 - C_{50} арил; и

R^2 представляет собой C_1 - C_{10} алкил.

[0107] В другом варианте осуществления изобретения соединения формулы VI включают соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_{24} алкил. Другая группа соединений формулы VI включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. Еще одна группа

соединений формулы VI включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный метил, этил или изопропил. Еще одна группа соединений формулы VI включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_5-C_{50} арил. Еще одна группа соединений формулы VI включает соединения, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_5-C_{10} арил. Еще одна группа соединений формулы VI включает соединения, где R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. Еще одна группа соединений формулы VI включает соединения, где R^2 представляет собой необязательно замещенный метил, этил или изопропил.

[0108] В еще одном варианте осуществления изобретения соединение, которое метаболизируется до MMF, представляет собой соединение формулы (VI):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

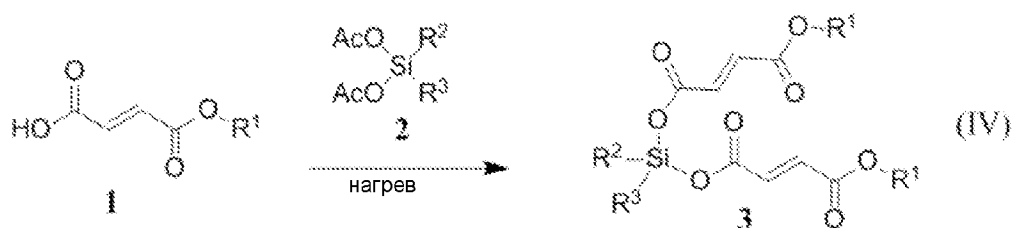
R^1 представляет собой C_1-C_{24} алкил или C_6-C_{10} арил; и

R^2 представляет собой C_1-C_{10} алкил.

[0109] Соединения формул (III)-(VI) могут быть получены с использованием способов, известных специалистам данной области техники, или способами, раскрытыми в настоящем изобретении.

[0110] В частности, соединения формулы IV по настоящему изобретению могут быть получены, например, реакцией, представленной на схеме 1.

Схема 1

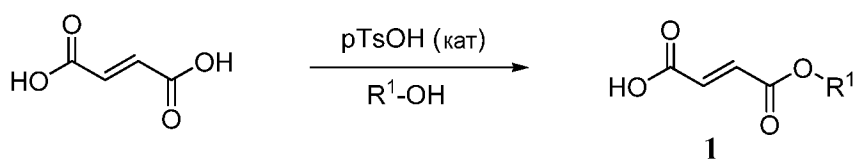


где каждый из R^1 , R^2 и R^3 принимает значения, определенные выше для формулы IV.

[0111] Взаимодействие сложного эфира фумаровой кислоты 1 с промежуточным силандиацетатом 2 при кипячении с обратным холодильником в органическом растворителе, таком как диэтиловый эфир, толуол или гексан, приводит к получению целевого силоксана 3.

[0112] Некоторые сложные эфиры фумаровой кислоты 1 являются коммерчески доступными. Сложный эфир фумаровой кислоты 1 также может быть получен, например, с использованием методов синтеза, известных специалистам данной области техники. Например, фумаровая кислота может подвергаться взаимодействию со спиртом (R^1-OH) в присутствии каталитического количества п-толуолсульфоновой кислоты при комнатной температуре в течение периода от нескольких часов до в течение ночи, как показано на схеме 2.

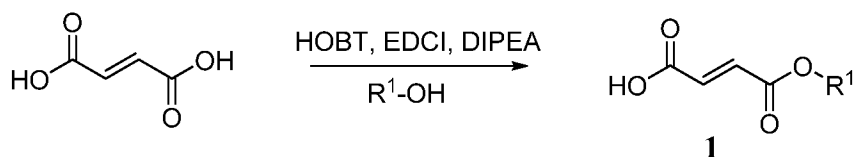
Схема 2



где R^1 принимает значения, определенные выше для формулы III.

[0113] Альтернативно, сложный эфир фумаровой кислоты 1 может быть получен взаимодействием фумаровой кислоты со спиртом (R^1-OH) в условиях реакции сочетания в присутствии гидроксibenзотриазола (HOBT), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (EDCI) и диизопропиламина (DIPEA), как показано на схеме 3.

Схема 3

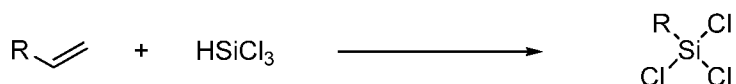


где R^1 принимает значения, определенные выше для формулы III.

[0114] Некоторые из силанов, которые можно использовать в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными. Коммерчески доступные силилгалогениды включают триметилсилилхлорид, дихлорметилфенилсилан, диметилдихлорсилан, метилтрихлорсилан, (4-аминобутил) диэтоксиметилсилан, трихлор (хлорметил) силан, трихлор (дихлорфенил) силан, трихлорэтилсилан, трихлорфенилсилан и триметилхлорсилан. Коммерческие источники силилгалогенидов включают Sigma Aldrich и Acros Organics.

[0115] Силаны, используемые в настоящем изобретении, могут быть получены, например, с использованием синтетических методов, известных специалистам данной области. Например, трихлорсилана, могут быть получены в соответствии с реакцией, представленной на схеме 4.

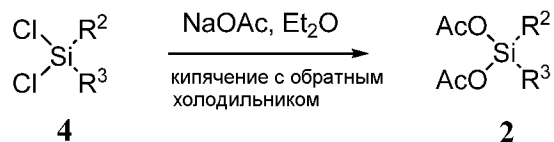
Схема 4



[0116] Силилирование производных стирола с использованием палладиевого катализатора описано в публикациях Zhang, F. and Fan, Q.-H., *Organic&Biomolecular Chemistry* 7:4470-4474 (2009); Bell, J.R., et al, *Tetrahedron* 65:9368-9372 (2009).

[0117] Диацетатный промежуточный продукт 2 может быть получен обработкой дихлорзамещенного кремний-содержащего соединения 4 ацетатом натрия в диэтиловом эфире при кипячении с обратным холодильником, как показано на схеме 5.

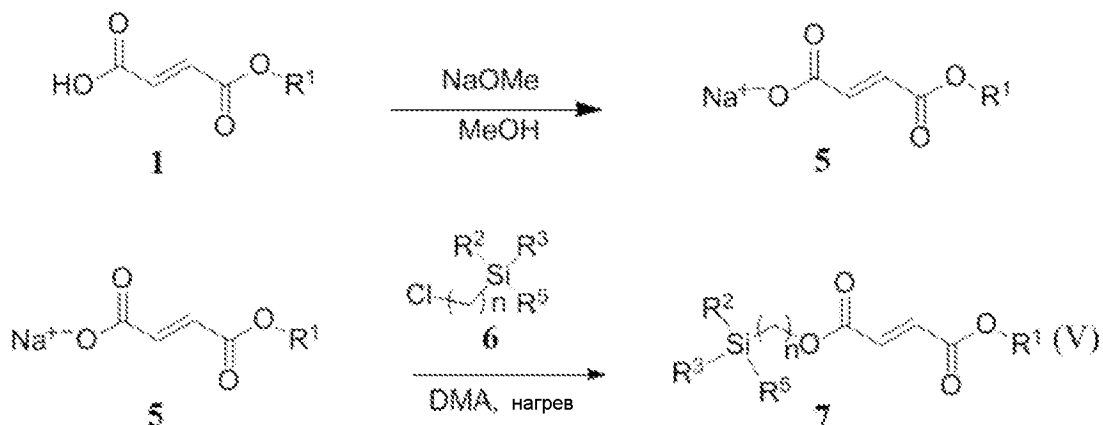
Схема 5



где каждый из R^2 и R^3 принимает значения, определенные выше для формулы IV.

[0118] В частности, соединения формулы V по настоящему изобретению могут быть получены, например, в соответствии с реакцией, представленной на схеме 6.

Схема 6

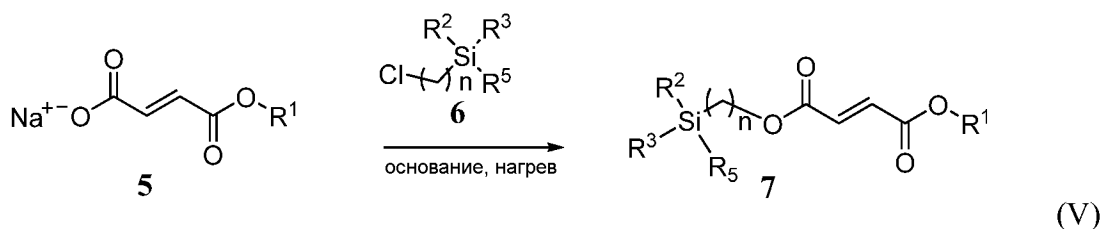


где R^1, R^2, R^3 и R^5 принимают значения, представленные выше для формулы V.

[0119] Сложный эфир фумаровой кислоты 1 может подвергаться превращению в натриевую соль 5 с использованием, например, метоксида натрия в метаноле при комнатной температуре. Удаление растворителя будет приводить к получению натриевой соли 5. Обработка натриевой соли 5 силаном 6 в органическом растворителе, таком как диметилформамид, при кипячении с обратным холодильником будет приводить к получению сложного эфира 7. Синтез структурно аналогичных (триметоксисилил)метиловых эфиров описан в публикации Voronkov, M.G., et al., *Zhurnal Obshchei Khimii* 52:2052-2055 (1982).

[0120] Альтернативно, соединения формулы V по настоящему изобретению могут быть получены, например, с помощью реакции, представленной на схеме 7.

Схема 7

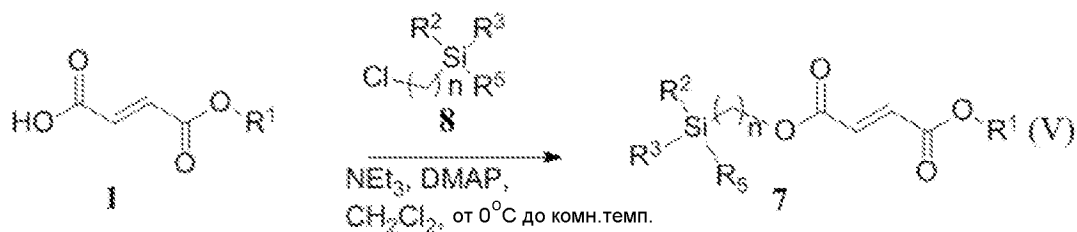


где R^1, R^4, R^5, R^6 и n принимают значения, определенные выше для формулы V.

[0121] Обработка натриевой соли 5 силаном 6 в органическом растворителе, таком как диметилформамид, при нагревании в присутствии или в отсутствие акцептора кислоты будет приводить к

получению сложного эфира 7.

Схема 8

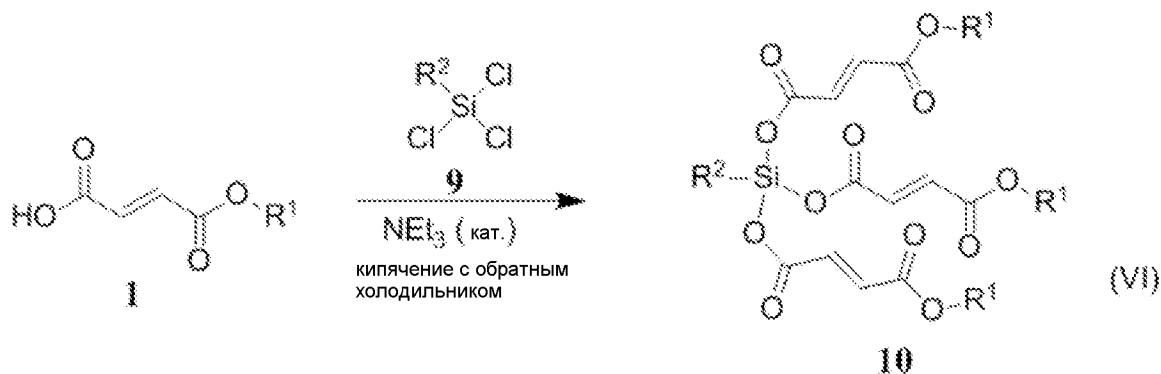


где R¹, R⁴, R⁵, R⁶ и n принимают значения, определенные выше для формулы V.

[0122] Взаимодействие сложного эфира фумаровой кислоты **1** с три-замещенным силановым спиртом **8** в метиленхлориде со слабым основанием, таким как триэтиламин и 4-N,N-диметиламинопиридин (DMAP), при комнатной температуре приводит к получению фумарата **7** (см. Coelho, P.J., et al., *Eur. J. Org. Chem.* 3039-3046 (2000)).

[0123] В частности, соединения формулы VI по настоящему изобретению могут быть получены, например, в соответствии с реакцией, представленной на схеме 9.

Схема 9



где R¹ и R² принимают значения, определенные выше для формулы VI.

[0124] Взаимодействие фумаровой кислоты **1** с трихлорсиланом **9** в органическом растворителе, таком как гексан или толуол, при кипячении с обратным холодильником с применением каталитического количества основания, такого как триэтиламин, приводит к получению трифумаратсилана **10**. Взаимодействие уксусной и метакриловой кислот с 1-силиладамантанами описано в публикации Fedotov, N.S., et al., *Zhurnal Obshchei Khimii* 52: 1837-1842

(1982).

[0125] Соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут вводиться с помощью любых средств, которые обеспечивают их достижение намеченной цели. Например, введение может осуществляться парентеральным, подкожным, внутривенным, внутримышечным, интраперитонеальным, чрескожным, трансбуккальным, внутриболоочечным, внутричерепным, интраназальным или местным способами. Альтернативно или одновременно, введение может осуществляться пероральным способом. Вводимая доза будет зависеть от возраста, состояния здоровья и массы тела реципиента, вида сопутствующего лечения, если таковое имеет место, частоты введения и природы желаемого эффекта.

[0126] Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с несущими материалами для получения лекарственной формы стандартной дозы, будет изменяться в зависимости от пациента и конкретного способа введения. Однако следует понимать, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность применяемого соединения, возраста пациента, массы его тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, скорости экскреции, сочетания с другими лекарственными средствами, решения лечащего врача и тяжести конкретного заболевания, которое подлежит лечению. Количество активного ингредиента может также зависеть от совместно применяемого терапевтического или профилактического средства, если таковое применяется.

[0127] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения и фармацевтические композиции по изобретению можно вводить в количестве от примерно 1 мг/кг до примерно 50 мг/кг (например, от примерно 2,5 мг/кг до примерно 20 мг/кг или от примерно 2,5 мг/кг до примерно 15 мг/кг). Количество вводимых соединений и фармацевтических композиций по настоящему изобретению также будет меняться, как понятно специалистам данной области техники, в зависимости от способа введения, применяемого эксципиента, а также возможности совместного

применения с другими способами терапевтического лечения, включая применение других терапевтических лекарственных средств.

[0128] В частности, соединения и фармацевтические композиции по изобретению можно вводить субъекту, например, перорально в количестве от примерно 0,1 г до примерно 1 г в сутки или, например, в количестве от примерно 100 мг до примерно 800 мг в сутки.

[0129] Количество соединений и фармацевтических композиций по изобретению можно вводить один раз в сутки или несколько раз в форме 2, 3, 4, 5 или 6 равных доз в сутки.

[0130] Помимо введения соединения в виде исходного химического вещества соединения по изобретению могут быть введены как часть фармацевтического препарата, содержащего подходящие фармацевтически приемлемые носители, включая эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают введение соединений в препараты фармацевтического назначения. Например, препараты, в частности препараты, которые могут вводиться перорально и которые могут применяться для предпочтительного типа введения, такие как таблетки, драже и капсулы, и препараты, которые могут вводиться ректально, такие как суппозитории, а также подходящие растворы для введения инъекцией или перорально, содержат наряду с эксципиентом примерно от 0,01 до 99 процентов, предпочтительно примерно от 0,25 до 75 процентов активного(-ых) соединения (-ий).

[0131] Кроме того, в объем настоящего изобретения включены нетоксичные фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению. Кислотно-аддитивные соли представляют собой соли, полученные смешиванием раствора соединения, которое метаболизируется до ММГ, с раствором фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, гидрофосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат. Подходящие основные соли включают соли

алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия, цинка и диэтанолamina.

[0132] Фармацевтические композиции по изобретению могут быть введены любому животному, которое может чувствовать полезное действие соединений по изобретению. Это, прежде всего, млекопитающие, например, люди и домашние животные, хотя настоящее изобретение не ограничивается только ими.

[0133] Фармацевтические препараты по настоящему изобретению производят способом, который сам по себе известен, например, обычными способами смешивания, грануляции, изготовления драже, растворения или лиофилирования. Таким образом, фармацевтические препараты для перорального введения могут быть получены объединением активных соединений с твердыми эксципиентами, необязательно измельчением полученной смеси и обработкой смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если это желательно или необходимо, с получением таблеток или ядер драже.

[0134] Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители (fillers), такие как сахараиды, например, лактоза или сахароза, маннит или сорбит, препараты целлюлозы и/или фосфаты кальция, например, трикальцийфосфат или гидрофосфат кальция, а также наполнители, такие как крахмальная паста, в которой используется, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон. Если желательно, могут добавляться дезинтегрирующие вещества, такие как вышеупомянутые крахмалы, а также карбоксиметилкрахмал, сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота, либо ее соль, такая как альгинат натрия. Вспомогательными веществами являются, прежде всего, добавки, регулирующие текучие свойства, и смазывающие вещества, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота или ее соли, такие как стеарат магния или стеарат кальция, и/или полиэтиленгликоль. Ядра драже снабжаются подходящими покрытиями, которые, если это нужно, являются стойкими к действию желудочного сока. Для этого могут

применяться концентрированные растворы сахаридов, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Для получения покрытий, стойких к действию желудочного сока, используются растворы подходящих целлюлозных препаратов, таких как фталат ацетилцеллюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. Красители или пигменты могут добавляться в покрытия таблеток или ядер драже, например, для идентификации или для определения комбинаций доз активного соединения.

[0135] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтические препараты включают капсулу, содержащую соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению в форме микротаблетки с энтеросолюбильным покрытием. Покрытие микротаблетки может состоять из различных слоев. Первый слой может представлять собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата/изопропиловый раствор, который изолирует ядра таблеток от возможного гидролиза под действием окружающих их водных суспензий. Энтеросолюбильное покрытие таблетки затем обрабатывается водной суспензией сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата.

[0136] Когда соединение, которое метаболизируется до MMF, вводится человеку, соединение быстро метаболизируется до MMF. Поэтому фармакокинетические свойства (например, $C_{\max}$ и AUC) количественно определяются по концентрации MMF в плазме после введения. Фармакокинетические свойства могут определяться после введения однократной дозы или в установившемся состоянии. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенты, которым перорально вводится описанная выше лекарственная форма, содержащая соединение, которое метаболизируется до MMF, показывают время достижения максимальной концентрации MMF в плазме ($T_{\max}$), например, от примерно 1,5 до примерно 3,5 часов, от примерно 1,75 часа до примерно 3,25 часов или от примерно 2 часов до примерно 2,5 часов.

[0137] В некоторых вариантах осуществления изобретения

пациенты, принявшие перорально описанную выше лекарственную форму, содержащую соединение, которое метаболизируется до MMF, показывают среднее значение площади под кривой концентрации MMF в плазме в течение 0-12 часов (AUC_{0-12}) от примерно 2,36 час·мг/л до примерно 5,50 час·мг/л, от примерно 2,75 час·мг/л до примерно 5,10 час·мг/л или от примерно 3,14 час·мг/л до примерно 4,91 час·мг/л. В одном варианте осуществления изобретения пациенты показывают среднее значение AUC_{0-12} , равное примерно 3,93 час·мг/л.

[0138] В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенты, перорально принявшие описанную выше лекарственную форму, содержащую соединение, которое метаболизируется до MMF, показывают среднее значение площади под кривой концентрации MMF в плазме в течение периода 0-бесконечность ($AUC_{0-бесконечность}$) от примерно 2,4 час·мг/л до примерно 5,6 час·мг/л, от примерно 2,75 час·мг/л до примерно 5,10 час·мг/л или от примерно 3,14 час·мг/л до примерно 4,91 час·мг/л. В одном варианте осуществления изобретения пациенты показывают среднее значение $AUC_{0-бесконечность}$, равное примерно 3,93 час·мг/л.

[0139] В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенты, перорально два раза в сутки принявшие описанную выше лекарственную форму, содержащую соединение, которое метаболизируется до MMF, показывают среднее значение общей площади под кривой концентрации MMF в плазме ($AUC_{общ.}$) от примерно 4,81 час·мг/л до примерно 11,2 час·мг/л или от примерно 6,40 час·мг/л до примерно 10,1 час·мг/л. В одном варианте осуществления изобретения пациенты при пероральном приеме лекарственной формы два раза в сутки показывают среднее значение $AUC_{общ.}$, равное примерно 8,02 час·мг/л.

[0140] В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенты, перорально принявшие описанную выше лекарственную форму, содержащую соединение, которое метаболизируется до MMF, показывают среднее значение максимальной концентрации MMF в плазме (C_{max}) от примерно 1,45 мг/л до примерно 3,39 мг/л, от примерно 1,69 мг/л до примерно 3,15 мг/л или от примерно 1,93 мг/л до примерно 3,03 мг/л. В одном варианте осуществления

изобретения пациенты показывают среднее значение $C_{\max}$, равное примерно 2,42 мг/л.

[0141] В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенты, принявшие перорально два раза в сутки описанную выше лекарственную форму, содержащую соединение, которое метаболизируется до ММФ, показывают среднее значение $C_{\max}$ от примерно 1,02 мг/л до примерно 2,41 мг/л или от примерно 1,37 мг/л до примерно 2,15 мг/л. В одном варианте осуществления изобретения пациенты, принявшие перорально два раза в сутки лекарственную форму, показывают среднее значение $C_{\max}$, равное примерно 1,72 мг/л.

[0142] В еще одном варианте осуществления изобретения предоставлена композиция, содержащая диметилфумарат и один или несколько эксципиентов, где общее количество диметилфумарата в композиции находится в интервале, например, от примерно 43% масс./масс. до примерно 95% масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы любого покрытия.

[0143] Общее количество диметилфумарата в композиции может изменяться, например, от примерно 43% масс./масс. до примерно 95% масс./масс., от примерно 50% масс./масс. до примерно 95% масс./масс., от примерно 50% масс./масс. до примерно 85% масс./масс., от примерно 55% масс./масс. до примерно 80% масс./масс., от примерно 60% масс./масс. до примерно 75% масс./масс. от примерно 60% масс./масс. до примерно 70% масс./масс. или от примерно 65% масс./масс. до примерно 70% масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы любого покрытия.

[0144] Композиция может включать диметилфумарат, например, примерно 43% масс./масс., примерно 45% масс./масс., примерно 50% масс./масс., примерно 55% масс./масс., примерно 60% масс./масс., примерно 65% масс./масс., примерно 70% масс./масс., примерно 75% масс./масс., примерно 80% масс./масс., примерно 90% масс./масс. или примерно 95% масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы любого покрытия. Например, композиция может содержать примерно от 65% до примерно 95% масс./масс. (например, 65% масс./масс.) DMF.

[0145] Размер частиц некоторой части или всего диметилфумарата в композиции может составлять 250 мкм или менее. Например, но без ограничения, размер частиц по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% диметилфумарата в композиции может составлять 250 мкм или менее. Размер частиц можно измерить, например, с помощью ситового анализа, анализа методом воздушной сепарации, фотоанализа, методов электрического подсчета, методов измерения электрического сопротивления, методов седиментации, методов лазерной дифракции, акустической спектроскопией или спектроскопией затухания ультразвука. В одном варианте осуществления изобретения размер частиц измеряют с помощью методов лазерной дифракции.

[0146] Общее количество эксципиента(-ов), которое может включать композиция, составляет, например, от примерно 5,0% масс./масс. до примерно 57% масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы любого покрытия.

[0147] Общее количество эксципиента(-ов), которое может включать композиция, находится в интервале, например, от примерно 5% масс./масс. до примерно 57% масс./масс., от примерно 15% масс./масс. до примерно 57% масс./масс., от примерно 20% масс./масс. до примерно 57% масс./масс., от примерно 25% масс./масс. до примерно 57% масс./масс., от примерно 30% масс./масс. до примерно 57% масс./масс., от примерно 35% масс./масс. до примерно 57% масс./масс., от примерно 40% до примерно 57% масс./масс., от примерно 45% масс./масс. до примерно 57% масс./масс., от примерно 50% масс./масс. до примерно 57% масс./масс., от примерно 55% масс./масс. до примерно 57% масс./масс., от примерно 5% масс./масс. до примерно 55% масс./масс., от примерно 5% масс./масс. до примерно 50% масс./масс., от примерно 5% масс./масс. до примерно 45% масс./масс., от примерно 5% масс./масс. до примерно 40% масс./масс., от примерно 5% масс./масс. до примерно 35% масс./масс., от примерно 5% масс./масс. до примерно 30% масс./масс., от примерно 5% масс./масс. до примерно 25% масс./масс., примерно от 5% масс./масс. до примерно 20%

масс./масс., от примерно 5% масс./масс. до примерно 15%
 масс./масс., от примерно 15% масс./масс. до примерно 55%
 масс./масс., от примерно 20% масс./масс. до примерно 50%
 масс./масс., от примерно 25% масс./масс. до примерно 45%
 масс./масс., от примерно 30% масс./масс. до примерно 40%
 масс./масс., от примерно 35% до примерно 40% масс./масс. из
 расчета на общую массу композиции без учета массы любого
 покрытия.

[0148] Эксципиент(-ы) может представлять собой, например, один или несколько эксципиентов, выбранных из группы, включающей из наполнителей (filler or binder), вещество, способствующее скольжению, дезинтегрирующее вещество, смазывающее вещество или любую их комбинацию.

[0149] Число эксципиентов, которые могут быть включены в композицию, не ограничено.

[0150] Примеры наполнителей включают, но без ограничения, альгинат аммония, карбонат кальция, фосфат кальция, сульфат кальция, целлюлозу, ацетат целлюлозы, сжимаемый сахар, кондитерский сахар, декстраты, декстрин, декстроза, эритрит, этилцеллюлозу, фруктозу, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное растительное масло I типа, изомальт, каолин, лактит, лактозу, маннит, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, мальтозу, маннит, триглицериды со средней длиной цепи, микрокристаллическую целлюлозу, полидекстрозу, полиметакрилаты, симетикон, альгинат натрия, хлорид натрия, сорбит, крахмал, сахарозу, сахарные сферы, сульфобутилэфир-бета-циклодекстрин, тальк, трагакант, трегалозу, полисорбат 80 и ксилит. В одном варианте наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. Микрокристаллическая целлюлоза может представлять собой, например, PROSOLV SMCC®50, PROSOLV SMCC®90, PROSOLV SMCC®HD90, PROSOLV SMCC®90LM и любую их комбинацию.

[0151] Примеры дезинтегрирующих веществ включают, но без ограничения, гидроксипропилкрахмал, альгиновую кислоту, альгинат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, порошкообразную целлюлозу, хитозан,

коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, кросповидон, докузат натрия, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, алюмосиликат магния, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакрилин калия, повидон, альгинат натрия, натрия гликолят крахмала, крахмал и преджелатинированный крахмал. В одном варианте дезинтегрирующим веществом является кроскармеллоза натрия.

[0152] Примеры веществ, способствующих скольжению, включают, но без ограничения, фосфат кальция, силикат кальция, порошкообразную целлюлозу, силикат магния, трисиликат магния, диоксид кремния, тальк, коллоидный диоксид кремния и коллоидный безводный диоксид кремния. В одном варианте осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный безводный диоксид кремния, тальк или их комбинацию.

[0153] Примеры смазывающих веществ включают, но без ограничения, масло канолы, гидроксипропилцеллюлозу, лауриновую кислоту, лейцин, минеральное масло, полуксамеры, поливиниловый спирт, тальк, октилдодеканол, гиалуронат натрия, кукурузный крахмал, который может подвергаться стерилизации, триэтаноламин, стеарат кальция, стеарат магния, монолстеарат глицерина, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное растительное масло I типа, легкое минеральное масло, лаурилсульфат магния, триглицериды со средней длиной цепи, минеральное масло, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, полуксамер, полиэтиленгликоль, бензоат калия, бензоат натрия, хлорид натрия, лаурилсульфат натрия, стеариновую кислоту, тальк и стеарат цинка. В одном варианте осуществления изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

[0154] Общее количество наполнителя(-ей), которое может включать композиция, находится в интервале от примерно 3,5% масс./масс. до примерно 55% масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы любого покрытия.

[0155] Общее количество наполнителя(-ей), которое может включать композиция, находится в интервале от примерно 5%

масс./масс. до примерно 55% масс./масс., от примерно 10%
 масс./масс. до примерно 55% масс./масс., от примерно 15%
 масс./масс. до примерно 55% масс./масс., от примерно 20%
 масс./масс. до примерно 55% масс./масс., от примерно 25%
 масс./масс. до примерно 55% масс./масс., от примерно 30%
 масс./масс. до примерно 55% масс./масс., от примерно 35%
 масс./масс. до примерно 55% масс./масс., от примерно 40%
 масс./масс. до примерно 55% масс./масс., от примерно 3,5%
 масс./масс. до примерно 55% масс./масс. от примерно 3,5%
 масс./масс. до примерно 50% масс./масс., от примерно 3,5%
 масс./масс. до примерно 40% масс./масс., от примерно 3,5%
 масс./масс. до примерно 30% масс./масс., от примерно 3,5%
 масс./масс. до примерно 25% масс./масс., от примерно 3,5%
 масс./масс. до примерно 20% масс./масс., от примерно 3,5%
 масс./масс. до примерно 15% масс./масс., от примерно 15%
 масс./масс. до примерно 40% масс./масс., от примерно 20%
 масс./масс. до примерно 35% масс./масс. или от примерно 25%
 масс./масс. до примерно 30% масс./масс. из расчета на общую
 массу композиции без учета массы любого покрытия.

[0156] Общее количество наполнителя(-ей), которое может
 включать композиция, составляет примерно 5% масс./масс.,
 примерно 7% масс./масс., примерно 10% масс./масс., примерно 12%
 масс./масс., примерно 14% масс./масс., примерно 16% масс./масс.,
 примерно 18% масс./масс., примерно 20% масс./масс., примерно 22%
 масс./масс., примерно 24% масс./масс., примерно 26% масс./масс.,
 примерно 28% масс./масс., примерно 30% масс./масс., примерно 32%
 масс./масс., примерно 34% масс./масс., примерно 36% масс./масс.,
 примерно 38% масс./масс., примерно 40% масс./масс., примерно 42%
 масс./масс., примерно 44% масс./масс., примерно 46% масс./масс.,
 примерно 48% масс./масс., примерно 50% масс./масс., примерно 52%
 масс./масс., примерно 54% масс./масс. или примерно 55%
 масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы
 любого покрытия.

[0157] Общее количество дезинтегрирующего(-их) вещества
 (веществ), которое может включать композиция, находится в
 интервале, например, от примерно 0,2% масс./масс. до примерно

20% масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы любого покрытия.

[0158] Общее количество дезинтегрирующего(их) вещества (веществ), которое может включать композиция, находится в интервале, например, от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 19% масс./масс., от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 15% масс./масс., от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 12% масс./масс., от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 6% масс./масс., от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 5% масс./масс., от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс., от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 3% масс./масс., от 0,2% масс./масс. до примерно 2% масс./масс., от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 20% масс./масс., от примерно 3% масс./масс. до примерно 20% масс./масс., от примерно 4% масс./масс. до примерно 20% масс./масс., от примерно 5% масс./масс. до примерно 20% масс./масс., от примерно 6% масс./масс. до примерно 20% масс./масс., от примерно 7% масс./масс. до примерно 20% масс./масс., от примерно 8% масс./масс. до примерно 20% масс./масс., от примерно 9% масс./масс. до примерно 20% масс./масс., от примерно 2% масс./масс. до примерно 20% масс./масс. или от примерно 3% масс./масс. до примерно 20% масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы любого покрытия.

[0159] Общее количество дезинтегрирующего(-их) вещества (веществ), которое может включать композиция, составляет примерно 1% масс./масс., примерно 2% масс./масс., примерно 3% масс./масс., примерно 4% масс./масс., примерно 5% масс./масс., примерно 6% масс./масс., примерно 7% масс./масс., примерно 8% масс./масс., примерно 9% масс./масс., примерно 10% масс./масс., примерно 12% масс./масс., примерно 14% масс./масс., примерно 16% масс./масс., примерно 18% масс./масс. или примерно 19% масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы любого покрытия.

[0160] Общее количество вещества (веществ), способствующего(-их) скольжению, которое может включать композиция, находится, например, в интервале от примерно 0,1%

масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы любого покрытия.

[0161] Общее количество вещества (веществ), способствующего (-их) скольжению, которое может включать композиция, находится, например, в интервале от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 8% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 6% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 4% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 2,8% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 2,6% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 2,4% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 2,2% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 1,8% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 1,6% масс./масс., от примерно 0,1% до примерно 1,4% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 1,2% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 1,0% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 0,8% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 0,4% масс./масс., от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 0,4% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. от примерно 0,6% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 0,8% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. от примерно 1,0% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 1,2% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс. от примерно 1,4% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс. от примерно 1,6% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс., от примерно от 1,8% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс., от примерно 2,0% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс., от примерно 2,2% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс. от примерно 2,4% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс., от примерно 2,6% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс., от примерно 2,8% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс., от примерно 3,0% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс., от примерно 4,0% масс./масс. до

примерно 9,0% масс./масс., от примерно 5,0% масс./масс. до
 примерно 9,0% масс./масс., от примерно 6,0% масс./масс. до
 примерно 9,0% масс./масс., от примерно 7,0% масс./масс. до
 примерно 9,0% масс./масс., от примерно 8,0% масс./масс. до
 примерно 9,0% масс./масс., от примерно 0,5% масс./масс. до
 примерно 2,5% масс./масс. или от примерно 1,0% масс./масс. до
 примерно 2,0% масс./масс. из расчета на общую массу композиции
 без учета массы любого покрытия.

[0162] Общее количество вещества (веществ),
 способствующего (-их) скольжению, которое может включать
 композиция, составляет примерно 0,1% масс./масс., примерно 0,2%
 масс./масс., примерно 0,3% масс./масс., примерно 0,4%
 масс./масс., примерно 0,5% масс./масс., примерно 0,6%
 масс./масс., примерно 0,7% масс./масс., примерно 0,8%
 масс./масс., примерно 0,9% масс./масс., примерно 1,0%
 масс./масс., примерно 1,2% масс./масс., примерно 1,4%
 масс./масс., примерно 1,6% масс./масс., примерно 1,8%
 масс./масс., примерно 2,0% масс./масс., примерно 2,2%
 масс./масс., примерно 2,4% масс./масс., примерно 2,6%
 масс./масс., примерно 2,8% масс./масс., примерно 3% масс./масс.,
 примерно 4% масс./масс., примерно 5% масс./масс., примерно 6%
 масс./масс., примерно 7% масс./масс., примерно 8%, масс./масс.
 или примерно 9% масс./масс. из расчета на общую массу композиции
 без учета массы любого покрытия.

[0163] Общее количество смазывающего (-их) вещества (веществ),
 которое может включать композиция, находится в интервале,
 например, от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 3,0%
 масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы
 любого покрытия.

[0164] Общее количество смазывающего (-их) вещества
 (веществ), которое может включать композиция, находится в
 интервале, например, от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 2%
 масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 1%
 масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 0,7%
 масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 0,6%
 масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 0,5%

масс./масс., от примерно от 0,1% масс./масс. до примерно 0,4% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 0,3% масс./масс., от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 0,2% масс./масс., от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 0,3% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 0,4% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 0,6% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 0,7% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 0,8% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 0,9% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 1% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс., от примерно 2% масс./масс. до примерно 3% масс./масс., от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 0,7% масс./масс., от примерно 0,3% масс./масс. до примерно 0,6% масс./масс. или от примерно 0,4% масс./масс. до примерно 0,5% масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы любого покрытия.

[0165] Общее количество смазывающего(-их) вещества (веществ), которое может включать композиция, составляет, например, примерно 0,1% масс./масс., примерно 0,2% масс./масс., примерно 0,3% масс./масс., примерно 0,4% масс./масс., примерно 0,5% масс./масс., примерно 0,6% масс./масс., примерно 0,7% масс./масс., примерно 0,8% масс./масс., примерно 0,9% масс./масс., примерно 1,0% масс./масс., примерно 2,0% масс./масс. или примерно 3,0% масс./масс. из расчета на общую массу композиции без учета массы любого покрытия.

[0166] В некоторых вариантах осуществления изобретения, например, общее содержание одного или нескольких наполнителей в композиции находится в интервале от примерно 3,5% масс./масс. до примерно 55% масс./масс., общее содержание одного или нескольких дезинтегрирующих веществ в композиции находится в интервале от примерно 0,2% масс./масс. до примерно 20% масс./масс., общее содержание одного или нескольких веществ, способствующих скольжению, находится в интервале от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 9,0% масс./масс., и общее содержание одного или

нескольких смазывающих веществ в композиции находится в интервале от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс.

[0167] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция, например, включает в себя наполнитель, дезинтегрирующее вещество, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество. В некоторых вариантах наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, дезинтегрирующее вещество представляет собой кроскармеллозу натрия, вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный безводный диоксид кремния, и смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. В других вариантах осуществления изобретения наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, дезинтегрирующее вещество представляет собой кроскармеллозу натрия, вещество, способствующее скольжению, представляет собой комбинацию коллоидного безводного диоксида кремния и талька, и смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

[0168] Ингредиенты композиции могут быть, например, гомогенно или гетерогенно смешанными. Ингредиенты композиции могут смешиваться, например, смешивают любым известным способом, включая встряхивание, перемешивание, смешивание нагнетаемым воздухом, смешивание во вращающемся контейнере и т.п. Ингредиенты композиции могут смешиваться все сразу или при постепенном добавлении одного или нескольких ингредиентов. Ингредиенты композиции могут смешиваться в любом порядке, например, отдельно, несколько сразу или в виде смеси всех ингредиентов. Например, вещество(-а), способствующее(-ие) скольжению, может(гут) смешиваться с DMF и/или дезинтегрирующим(и) веществом(ами) перед смешиванием с любым или со всеми наполнителями и/или смазывающими веществами. Смесь может также быть получена смешиванием DMF, дезинтегрирующего(их) вещества(веществ) (например, кроскармеллозы натрия) и части наполнителя (например, микрокристаллической целлюлозы) с последующим пропусканием смеси через решето или сито. Остальной наполнитель может смешиваться со смазывающим(-и) веществом(-ами)

(например, стеаратом магния) перед пропусканием через решето или сито. Полученные две смеси после этого могут быть объединяться и смешиваться перед добавлением вещества (веществ), способствующего (-их) скольжению (например, коллоидного безводного диоксида кремния). Вещество (-а), способствующее (-ие) скольжению, также могут добавляться в одну или в обе указанные выше смеси до их объединения и смешивания с получением конечной смеси.

[0169] Показатель текучести композиции может находиться, например, в интервале от примерно 8 мм до примерно 24 мм. Например, показатель текучести может находиться в интервале от примерно 12 мм до примерно 22 мм, от примерно 12 мм до примерно 20 мм, от примерно 12 мм до примерно 18 мм, от примерно 12 мм до примерно 16 мм, от примерно 12 мм до примерно 14 мм, от примерно 14 мм до примерно 24 мм, от примерно 16 мм до примерно 24 мм, от примерно 18 мм до примерно 24 мм, от примерно 20 мм до примерно 24 мм, от примерно 22 мм до примерно 24 мм, от примерно 14 мм до примерно 22 мм или от примерно 16 мм до примерно 20 мм.

[0170] Показатель текучести может, например, составлять менее 18 мм (например, примерно 8 мм, примерно 12 мм, примерно 14 мм, примерно 16 мм) при количестве вещества (веществ), способствующего (-их) скольжению, в интервале от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. (например, 1,0% масс./масс.).

[0171] Показатель текучести может быть измерен, например, с помощью устройства FLODEX (производства Hanson Research). Например, может использоваться следующая методика: порошкообразный образец (например, 50 г) загружают в цилиндр устройства FLODEX таким образом, что порошок заполняет цилиндр ниже на 1 см верхнего уровня цилиндра. Тестирование начинают по истечении как минимум 30 секунд. Начиная с диска течения диаметром 16 мм, спусковой рычаг медленно поворачивают, пока закрытые гранулы (драже) начнут падать без вибрации. Тест является положительным, когда открытое отверстие на дне воронки можно видеть при взгляде сверху вниз. Если получен положительный результат, то испытание повторяют с меньшими и меньшими

отверстиями диска, пока тест не будет отрицательным. При отрицательных результатах размер отверстия диска течения увеличивают до тех пор, пока тест не будет положительным. Индекс текучести представляет собой диаметр самого маленького отверстия, через которое образец будет проходить в трех последовательных испытаниях.

[0172] Показатель сжимаемости или прессуемости (способности подвергаться прессованию) композиции может находиться, например, в интервале от примерно 15% до примерно 28%. Показатель прессуемости может находиться, например, в интервале от 17% до примерно 28%, от примерно 19% до примерно 28%, от примерно 21% до примерно 28%, от примерно 23% до примерно 28%, от примерно 25% до примерно 28%, от примерно 15% до примерно 26%, от примерно 15% до примерно 24%, от примерно от 15% до примерно 22%, от примерно 15% до примерно 20%, от примерно 15% до примерно 18%, от примерно 17% до примерно 26%, от примерно 19% до примерно 24% или от примерно 20% до примерно 22%.

[0173] Показатель сжимаемости композиции может, например, составлять примерно 16%, примерно 17%, примерно 18%, примерно 19%, примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 26% или примерно 27%.

[0174] Показатель сжимаемости может быть определен, например, по формуле: $((V_o - V_f) / V_o) \times 100\%$, где V_o представляет собой кажущийся исходный объем частицы, и V_f представляет собой конечный объем порошка после сжатия (прессования). Показатель сжимаемости может быть определен, например, следующим образом: порошок помещают в контейнер и отмечают исходным объемом порошка (V_o). Затем порошок уплотняют до тех пор, дальнейшего изменения объема не наблюдается. В этот момент измеряют конечный объем уплотненного порошка (V_f). После этого показатель сжимаемости вычисляют по формуле, представленной выше.

[0175] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция может быть представлена в виде порошка (не подвергнутого прессованию) или в форме компакта (подвергнутого прессованию). Форма компакта не ограничена и может быть,

например, кубической, сферической или цилиндрической (например, в форме диска).

[0176] Компакт может быть представлен, например, в форме таблеток, капсул или микротаблеток. Компакт может быть получен любыми способами, известными в данной области. Например, если компакт представлен в форме микротаблеток, микротаблетки могут быть получены прессованием композиции, описанной выше, с использованием любого известного способа, например, с использованием роторного таблеточного пресса (rotary tablet press), оснащенного многопуансонным устройством (multi-tip tooling) с вогнутыми кончиками.

[0177] Могут применяться, например, многопуансонные устройства для получения, в частности, устройство, содержащее от примерно 16 до примерно 40 пуансонов диаметром, например, примерно 2 мм. В этом случае приложенная сила прессования может быть выражена в виде среднего значения кН/пуансон. Например, приложенная сила прессования 2 кН, используемая в 16-пуансоновом устройстве, дает приложенную силу прессования примерно 0,125 кН/пуансон. Аналогично, приложенная сила прессования примерно 15 кН, используемая в 16-пуансоновом устройстве, дает приложенную силу прессования примерно 0,94 кН на пуансон.

[0178] Средний диаметр микротаблеток (без любых покрытий) может находиться, например, в интервале от примерно 1 мм до примерно 3 мм. Например, средний диаметр микротаблеток может находиться в интервале от примерно 1 мм до примерно 2,5 мм. Средний диаметр микротаблеток может составлять примерно 1,0 мм, 2,0 мм или примерно 3,0 мм.

[0179] Предел прочности на разрыв компакта может быть определен любым способом, известным в данной области техники. Например, может использоваться следующий протокол. Сначала компакт(-ы) прессуют до массы примерно 360 мг с помощью роторного таблеточного пресса, оборудованным инструментом для измерения силы сжатия, с круглым плоским устройством диаметром примерно 10 мм. Затем измеряют диаметральною прочность на раздавливание с использованием подходящего прибора определения твердости таблетки, а затем рассчитывают прочность на разрыв по

методике, описанной Ньютоном (Newton, J.M., *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 26: 215-216 (1974)). См. также Pandeya and Puri, *KONA Powder and Particle Journal*, 30: 211-220 (2013), Jarosz and Parrott, *J. Pharm. Sci.* 72(5):530-535 (1983), and Podczec, *Intl. J. Pharm.* 436:214-232 (2012).

[0180] Предел прочности на разрыв композиции в форме компакта может составлять 1,5 МПа или более при приложенном давлении или давлении прессования примерно 100 МПа. Например, предел прочности на разрыв может находиться в интервале от примерно 2,0 до примерно 5,0 МПа (например, от примерно 2,5 до примерно 4,5 МПа, от примерно 3,0 до примерно 4,5 МПа или от примерно 3,5 до примерно 4,5 МПа) при приложенном давлении или давлении прессования примерно 100 МПа. Например, предел прочности на разрыв может составлять примерно 4,0 МПа при приложенном давлении или давлении прессования примерно 100 МПа.

[0181] Твердость, предел прочности на разрыв или предел прочности на раздавливание компакта в форме одной или нескольких микротаблеток, полученных с использованием 16-пуансонового устройства, находится в интервале от примерно 8 Н до примерно 35 Н, когда микротаблетка получена с помощью сжимающей силы в интервале от 2 кН до примерно 15 кН, и диаметр микротаблетки составляет 2 мм, толщина равна 2 мм и радиус выпуклой поверхности равен 1,8 мм. В одном варианте осуществления изобретения твердость каждой микротаблетки диаметром 2 мм, толщиной 2 мм с радиусом выпуклой поверхности 1,8 мм находится в интервале от примерно 17 до примерно 24 Н при сжимающей силе от примерно 4 кН до примерно 7 кН. Твердость может, например, находиться в интервале от примерно 23 Н до примерно 27 Н (например, примерно 24 Н, примерно 25 Н или примерно 26 Н) при сжимающей силе от примерно 10 кН до примерно 15 кН. Твердость, предел прочности на разрыв или предел прочности на раздавливание можно определить, например, с использованием тестера Эрвека (Erweka) или тестера Шлейнигера (Schleuniger), как описано в публикации Lachman, L. et al., *The Theory & Practice of Industrial Pharmacology* (3rd ed. 1986), p. 298.

[0182] В некоторых вариантах осуществления изобретения

композиция может быть необязательно покрыта или частично покрыта одним или несколькими покрытиями. Покрытие(-я) может(-гут) быть не зависимым(-и) от pH или зависимым(-и) от pH. Покрытие(-я) может(-гут), например, представлять собой энтеросолюбильные покрытия, защитные покрытия или комбинации энтеросолюбильных покрытий и защитных покрытий.

[0183] Защитное покрытие может содержать, например, один или несколько пластификаторов, один или несколько сополимеров, один или несколько полимеров или их комбинации.

[0184] Пластификатор может, например, представлять собой один или несколько пластификаторов, выбранных из группы, включающей ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, бензилбензоат, ацетатфталат целлюлозы, хлорбутанол, декстрин, дибутилфталат, дибутилсебакат, диэтилфталат, диметилфталат, глицерин, глицеринмоностеарат, фталат гипромеллозы, маннит, минеральное масло, ланолиновые спирты, пальмитиновую кислоту, полиэтиленгликоль, поливинилацетат-фталат, пропиленгликоль, 2-пирролидон, сорбит, стеариновую кислоту, триацетин, трибутилцитрат, триэтаноламин и триэтилцитрат.

[0185] Сополимер может представлять собой, например, сополимер метакриловой кислоты и метакрилата или сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

[0186] Кроме того, защитное покрытие может содержать один или несколько полимеров, например, производные целлюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, этилцеллюлозу и водные дисперсии этилцеллюлозы (AQUACOAT®, SURELEASE®), EUDRAGIT® RL 30 D, OPADRY®, EUDRAGIT® S, EUDRAGIT® L и т.п.

[0187] Если сополимер или полимер присутствует в защитном слое, общее количество одного или нескольких сополимеров и/или одного или нескольких полимеров в защитном покрытии может составлять, например, от 0% масс./масс. до примерно 100% масс./масс. из расчета на массу защитного слоя. Количество одного или нескольких сополимеров и/или одного или нескольких

полимеров в защитном покрытии может составлять, например, от примерно 10% масс./масс. до примерно 100% масс./масс., от примерно 20% масс./масс. до примерно 100% масс./масс., от примерно 30% масс./масс. до примерно 100% масс./масс., от примерно 40% масс./масс. до примерно 100% масс./масс., от примерно 50% масс./масс. до примерно 100% масс./масс., от примерно 60% масс./масс. до примерно 100% масс./масс., от примерно 70% масс./масс. до примерно 100% масс./масс., от примерно 80% масс./масс. до примерно 100% масс./масс. или от примерно 90% масс./масс. до примерно 100% масс./масс. из расчета на массу защитного покрытия.

[0188] Количество одного или нескольких сополимеров и/или одного или нескольких полимеров в защитном покрытии может составлять, например, примерно 10% масс./масс., примерно 20% масс./масс., примерно 30% масс./масс., примерно 35% масс./масс., примерно 40% масс./масс., примерно 45% масс./масс., примерно 50% масс./масс., примерно 55% масс./масс., примерно 60% масс./масс., примерно 65% масс./масс., примерно 70% масс./масс., примерно 75% масс./масс., примерно 80% масс./масс., примерно 85% масс./масс., примерно 90% масс./масс. или примерно 95% масс./масс. из расчета на массу защитного покрытия.

[0189] Если пластификатор присутствует в защитном покрытии, среднее количество пластификатора в защитном покрытии может находиться в интервале, например, от более 0% масс./масс. до примерно 70% масс./масс. из расчета на массу защитного покрытия.

[0190] Энтеросолюбильное покрытие может содержать, например, один или несколько пластификаторов, один или несколько эксципиентов, один или несколько смазывающих веществ, один или несколько сополимеров, один или несколько полимеров, а также любые их комбинации.

[0191] Если пластификатор(-ы) присутствует(-ют) в энтеросолюбильном покрытии, то пластификатор(-ы) в энтеросолюбильном покрытии может быть таким же или отличаться от любого(-ых) пластификатора(-ов) в защитном покрытии, если оно имеется, и может представлять один из нескольких пластификаторов, перечисленных выше.

[0192] Наполнитель (-и) в энтеросолюбильном покрытии может быть таким же или отличаться от любого (-ых) наполнителя (-ей), присутствующего (-их) в композиции. Кроме того, наполнитель (-и) в энтеросолюбильном покрытии может быть таким же или отличаться от любого наполнителя (-ей) в защитном покрытии, если оно имеется, и может представлять собой один или несколько наполнителей, перечисленных выше.

[0193] Смазывающее (-ие) вещество (-а) в энтеросолюбильном покрытии может (-гут) быть таким (-и) же или отличаться от любого (ых) смазывающего (их) вещества (веществ), присутствующих в композиции. Кроме того, смазывающее (-ие) вещество (-а) в энтеросолюбильном покрытии может быть таким же или отличаться от сополимера (-ов) в защитном покрытии, если оно имеется, и может представлять собой одно или несколько смазывающих веществ, перечисленных выше. В одном варианте осуществления изобретения смазывающее вещество представляет собой тальк, который является необязательно тонкоизмельченным.

[0194] Сополимер (-ы) в энтеросолюбильном покрытии может (-гут) быть таким (-и) же или отличаться от сополимера (-ов) в защитном покрытии, если оно имеется, и может представлять собой один или несколько сополимеров, перечисленных выше. В одном варианте осуществления изобретения энтеросолюбильное покрытие содержит один или несколько сополимеров, выбранных из сополимера метилакрилата-метилметакрилата-метакриловой кислоты (EUDRAGIT® FS 30 D), сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и сополимера метакриловой кислоты и этилацетата.

[0195] Полимеры для энтеросолюбильного покрытия, используемые в данном изобретении, могут подвергаться модификации путем смешивания или наслаиванием с другими известными веществами покрытий, которые не чувствительны к pH. Примеры таких веществ для покрытий включают этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, нейтральные сложные эфиры метакриловой кислоты с небольшой долей хлорида триметиламмониевого метакрилата, продаваемые в настоящее время под торговыми названиями Eudragit® RS и Eudragit® RL;

нейтральную дисперсию сложного эфира без каких-либо функциональных групп, продаваемую под торговыми названиями EUDRAGIT® NE 30 D; и другие pH-независимые вещества покрытий.

[0196] Общее количество сополимера(-ов) и/или полимера(-ов) в энтеросолюбильном покрытии может составлять, например, от примерно 25% масс./масс. до примерно 100% масс./масс. из расчета на массу энтеросолюбильного покрытия.

[0197] Если в энтеросолюбильном покрытии присутствует смазывающее(-ие) вещество(-а), общее количество смазывающего(-их) веществ(веществ) в энтеросолюбильном покрытии может составлять, например, от более 0% масс./масс. до примерно 58% масс./масс. из расчета на массу энтеросолюбильного покрытия.

[0198] Если наполнитель присутствует в энтеросолюбильном покрытии, общее количество наполнителя(-ей) в энтеросолюбильном покрытии может составлять, например, от более 0% масс./масс. до примерно 5,0% масс./масс. из расчета на массу энтеросолюбильного покрытия.

[0199] Растворители для нанесения материалов покрытий могут представлять собой, но без ограничения, воду, ацетон, гексан, этанол, метанол, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, втор-бутанол, трет-бутанол, дихлорметан, трихлорметан, хлороформ и т.п.

[0200] Покрытия могут наноситься любым известным способом, в том числе опрыскиванием. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции покрыты или частично покрыты одним или несколькими защитными покрытиями, например, одним, двумя, тремя и или большим количеством защитных покрытий. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции покрыты или частично покрыты одним или несколькими энтеросолюбильными покрытиями, например, одним, двумя, тремя или несколькими энтеросолюбильными покрытиями. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции покрыты одним или несколькими защитными покрытиями и одним или несколькими энтеросолюбильными покрытиями. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции покрыты одним защитным покрытием и одним энтеросолюбильным покрытием.

[0201] В одном варианте осуществления изобретения композиция представляет собой лекарственную форму, так что одна композиция обеспечивает общую дозу DMF. В других вариантах осуществления изобретения лекарственная форма содержит несколько композиций для обеспечения общей дозу DMF. Например, лекарственная форма может содержать несколько компактов, таких как микротаблетки, для обеспечения желаемой общей дозы DMF.

[0202] Если для обеспечения необходимой общей дозы DMF лекарственная форма содержит множество компактов, например, множество микротаблеток, компакты в лекарственной форме могут отличаться друг от друга. Например, лекарственная форма может содержать микротаблетки двух или нескольких различных типов (например, капсула может содержать одну группу микротаблеток, покрытых только энтеросолюбильным покрытием, и вторую группу микротаблеток, покрытых только защитным покрытием, или одну группу микротаблеток, покрытых энтеросолюбильным покрытием с высвобождением действующего вещества при более низких значениях pH, и другую группу микротаблеток, покрытых энтеросолюбильным покрытием с высвобождением действующего вещества при более высоких значениях pH).

[0203] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция помещена в капсулу. В других вариантах осуществления изобретения композиция помещена в капсулу в форме микротаблеток. Капсула может содержать, например, от примерно 30 микротаблеток до примерно 60 микротаблеток, от примерно 35 микротаблеток до примерно 55 микротаблеток или от примерно 40 микротаблеток до примерно 50 микротаблеток (например, примерно 44, примерно 45, примерно 46, примерно 47 или примерно 48 микротаблеток).

[0204] Лекарственная форма может вводиться, например, млекопитающему или млекопитающему, нуждающемуся в этом. Лекарственная форма может вводиться, например, человеку или человеку, нуждающемуся в этом.

[0205] Лекарственная форма может вводиться, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в сутки. Одна или несколько лекарственных форм могут вводиться, например, в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести или семи дней. Один или несколько

лекарственных форм могут вводиться, например, в течение одной, двух, трех или четырех недель. Одна или несколько лекарственных форм могут вводиться, например, в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати месяцев или дольше. Одна или несколько лекарственных форм могут вводиться пациенту, субъекту, млекопитающему, млекопитающему, нуждающемуся в этом, человеку или человеку, нуждающемуся в этом, до тех пор, пока лечение, профилактика или облегчение любого заболевания или состояния, такого как, например, нейродегенеративные расстройства, будет не нужно. Нейродегенеративные расстройства включают, например, MS (который включает в себя рецидивирующий рассеянный склероз (RRMS), вторичный прогрессирующий рассеянный склероз (SPMS), первичный прогрессирующий рассеянный склероз (PPMS), прогрессирующий рецидивирующий рассеянный склероз (PRMS)), боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и любое их сочетание.

[0206] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ согласно изобретению включает пероральное введение лекарственной формы, которая предоставляет диметилфумарат в общем количестве от примерно 60 мг до примерно 1000 мг. Лекарственная форма может, например, содержать общее количество DMF, эффективное для лечения, профилактики или облегчения склероза. Эффективное количество может находиться в интервале, но без ограничения, от примерно 60 мг до примерно 800 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 720 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 500 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 480 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 420 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 360 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 240 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 220 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 200 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 180 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 160 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 140 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 120 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 100 мг DMF, от примерно 60 мг до примерно 80 мг DMF, от примерно 80 мг до примерно 480 мг DMF, от примерно 100 мг до примерно 480 мг DMF, от примерно 120 мг до

примерно 480 мг DMF, от примерно 140 мг до примерно 480 мг DMF, от примерно 160 мг до примерно 480 мг DMF, от примерно 180 мг до примерно 480 мг DMF, от примерно 200 мг до примерно 480 мг DMF, от примерно 220 мг до примерно 480 мг DMF, от примерно 240 мг до примерно 480 мг диметилформамида, от примерно 300 мг до примерно 480 мг DMF, от примерно 360 мг до примерно 480 мг DMF, от примерно 400 мг до примерно 480 мг DMF, от примерно 450 мг до примерно 500 мг DMF, от примерно 480 мг до примерно 500 мг DMF, от примерно 80 до примерно 400 мг DMF, от примерно 100 до примерно 300 мг DMF, от примерно 120 до примерно 180 мг DMF или от примерно 140 мг до примерно 160 мг DMF.

[0207] Общее количество DMF, которое может содержать лекарственная форма, составляет, но без ограничения, примерно 60 мг DMF, 80 мг DMF, 100 мг DMF, 120 мг DMF, примерно 140 мг DMF, примерно 160 мг DMF, примерно 180 мг DMF, примерно 200 мг DMF, примерно 220 мг DMF, примерно 240 мг DMF, примерно 260 мг DMF, примерно 280 мг DMF, 300 мг DMF, примерно 320 мг DMF, примерно 340 мг DMF, примерно 360 мг DMF, примерно 380 мг DMF, примерно 400 мг DMF, примерно 420 мг DMF, примерно 450 мг DMF, примерно 480 мг DMF или примерно 500 мг DMF.

[0208] В некоторых вариантах осуществления изобретения DMF является единственным активным ингредиентом в композиции.

[0209] Для лечения рассеянного склероза (например, рецидивирующих форм MS, таких как RRMS) лекарственная форма, вводимая пациентам или пациентам, нуждающимся в этом, может представлять собой капсулу с микроtabletками, содержащими DMF в качестве единственного активного ингредиента, где эффективное количество DMF составляет примерно 480 мг в сутки, и пациенты могут получить эффективное количество, т.е. 240 мг DMF два раза в сутки, в форме двух капсул в сутки, которые должны приниматься перорально.

[0210] DMF, как известно, вызывает у некоторых пациентов гиперемию (лихорадочное состояние) и побочные желудочно-кишечные (ЖК) эффекты. Хотя побочные эффекты обычно и затихают вскоре после того, как пациенты начинают лечение, начальная доза в течение первых 7 дней составляет 120 мг DMF перорально два раза

в сутки. Доза может повышаться до эффективной дозы – по 240 мг DMF два раза в сутки (т.е. 480 мг DMF в сутки). Для тех пациентов, которые испытывают ЖК побочные эффекты или гиперемию, прием DMF с пищей может улучшить его переносимость.

[0211] В исследовании на здоровых добровольцах установлено, что введение 325 мг аспирина без энтеросолюбильного покрытия за 30 минут до введения DMF снижает частоту появления и тяжесть гиперемии у субъектов, участвующих в испытании. Некоторые пациенты, которые испытывают гиперемию с побочными желудочно-кишечными эффектами, могут временно снизить дозу до 120 мг DMF два раза в сутки (BID). В течение месяца эффективная доза 240 мг DMF BID должна быть возобновлена.

[0212] В одном варианте осуществления изобретения пациенты, которым вводится лекарственная форма, описанная выше, могут принимать одно или несколько нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (например, аспирин) до приема (например, за от 10 минут до часа, например, за 30 минут) лекарственной формы, описанной выше. В одном варианте осуществления изобретения пациент, которому вводится лекарственная форма, принимает одно или несколько нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (например, аспирин) для снижения гиперемии. В другом варианте осуществления изобретения одно или несколько нестероидных противовоспалительных лекарственных средств выбрано из группы, включающей аспирин, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, целекоксиб и их комбинации. Одно или несколько нестероидных противовоспалительных лекарственных средств можно вводить в количестве от примерно 50 мг до примерно 500 мг перед приемом лекарственной формы, описанной выше. В одном варианте осуществления изобретения пациент принимает 325 мг аспирина перед приемом каждой лекарственной формы, описанной выше.

[0213] В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенты, которым до приема лекарственной формы, описанной выше, перорально вводится одно или несколько нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (например, аспирин), показывают такие же фармакокинетические свойства (например, $C_{\max}$

и AUC), как и пациенты, которым перорально вводится лекарственная форма, описанная выше, без введения одного или нескольких нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (например, аспирина).

[0214] В одном варианте осуществления изобретения пациентам с рассеянным склерозом дважды в сутки вводят в капсулу, содержащую 240 мг DMF, при общей суточной дозе 480 мг, где капсула содержит несколько микротаблеток, содержащих от примерно 43% масс./масс. до примерно 95% масс./масс. (например, от примерно 50% до примерно 80% масс./масс.) DMF из расчета на массу микротаблеток без каких-либо покрытий. В одном варианте осуществления изобретения микротаблетки сначала покрыты защитным покрытием, а затем покрыты энтеросолюбильным покрытием. В одном варианте осуществления изобретения пациенты, принимавшие капсулированную лекарственную форму, проявляют один или несколько из фармакокинетических параметров, описанных выше.

[0215] Представленные далее примеры являются иллюстративными и не ограничивают объем заявленных вариантов осуществления изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Композиции, содержащие 42% и 65% масс./масс. диметилфумарата

[0216] Диметилфумарат (DMF), кроскармеллозу натрия, тальк и коллоидный безводный диоксид кремния смешивают в количествах, описанных ниже в таблице 1, с получением смеси. Затем смесь пропускают через сито (например, через сито с отверстиями 800 мкм), к смеси добавляют микрокристаллическую целлюлозу (PROSOLV SMCC® HD90) и перемешивают. К смеси добавляют стеарат магния и смесь снова перемешивают. Полученную смесь затем прессуют на подходящем роторном таблеточном прессе, снабженном 16-пуансонным устройством с вогнутыми сферическими наконечниками диаметром 2 мм.

[0217] В таблице 1 ниже представлено содержание ингредиентов, выраженное в процентах по массе, в микротаблетках двух типов, изготовленных с использованием способа, описанного выше. Капсула размера 0, содержащая микротаблетки, изготовленные

со смесью А, содержит примерно 120 мг диметилформамида, в то время как капсула такого же размера, содержащая микротаблетки, изготовленные со смесью В, содержит примерно 240 мг DMF.

Таблица 1

Ингредиенты	Состав, % масс./масс.	
	Смесь А	Смесь В
DMF	42	65
Кроскармеллоза натрия	5,0	5,0
Prosolv SMCC® HD90	--	29
Avicel PH200	44	--
Стеарат магния	1,7	0,5
Тальк	6,6	--
Безводный коллоидный диоксид кремния	0,86	0,60
Всего	100	100

[0218] Поскольку таблетки имеют округлую форму, пределы прочность на разрыв микротаблеток, изготовленных со смесью А и смесью В, определяют измерением пределов прочности на разрыв соответствующих округлых (10 мм) компактов цилиндрической формы. Соответствующие компакты получают прессованием примерно 360 мг смеси А и смеси В с помощью роторного таблеточного пресса, снабженного для измерения сжимающей силы круглым плоским устройством диаметром приблизительно 10 мм. После этого диаметральный предел прочности на раздавливание компактов, изготовленных из смесей А и В, измеряют с использованием подходящего прибора для определения твердости таблеток (например, Key International hardness tester HT500), а затем предел прочности на разрыв рассчитывают в соответствии с методикой, описанной Ньютоном (Newton, J.M., *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 26: 215-216 (1974)).

[0219] На фиг. 1 представлен график зависимости предела прочности на разрыв компактов, изготовленных из смеси А и смеси В. Несмотря на меньшее количество эксципиентов, таких как микрокристаллическая целлюлоза (наполнитель), предел прочности на разрыв компактов, изготовленных со смесью В, неожиданно аналогичен пределу прочности на разрыв компактов, изготовленных

со смесью А (или даже несколько превосходит его). Предел прочности на разрыв микротаблеток, изготовленных со смесями А и В, отражает ту же тенденцию.

Пример 2: Получение капсул, содержащих микротаблетки

[0220] Диметилфумарат, кроскармеллозу натрия, тальк и коллоидный безводный кремний смешивают в количествах, описанных ниже в таблице 2, с получением смеси. Затем смесь пропускают через сито. Микрокристаллическую целлюлозу подходящего сорта, например, PROSOLV SMCC® 90 или PROSOLV SMCC ® HD90, добавляют к смеси и перемешивают. К смеси добавляют стеарат магния и смесь снова перемешивают.

[0221] Затем смесь прессуют на подходящем роторном таблеточном прессе, снабженном многопуансонным механизмом (например, 16-пуансонным механизмом) с 2 мм округлыми вогнутыми наконечниками. Полученные микротаблетки размером 2 мм покрывают раствором сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и триэтилцитрата в изопропанолe (количества см. в таблице 2 ниже). Микротаблетки с покрытием затем покрывают вторым слоем покрытия, состоящим из сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, полисорбата 80, лаурилсульфата натрия, триэтилцитрата, симетикона и также тонкоизмельченного талька, суспендированных в воде (количества см. в таблице 2 ниже).

[0222] Нужное количество микротаблеток с покрытием инкапсулируют в твердую желатиновую капсулу, состоящую из двух частей, с использованием машины для получения капсул. Например, микротаблетки с покрытием инкапсулируют в капсулу таким образом, что количество диметилфумарата составляет примерно 240 мг на капсулу.

[0223] В таблице 2 ниже представлено количество ингредиентов, выраженное в % масс./масс. из расчета на общую массу микротаблеток с покрытием (например, в данной таблице % масс./масс. включает массу покрытий).

Таблица 2

Ингредиенты	Содержание компонентов в капсуле (нетто), % масс./масс.									
Пример №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
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	0,75
Безводный коллоидный диоксид кремния	1,21	0,22	0,78	0,97	0,43	0,29	0,69	0,40	0,73	0,68
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата	1,01	1,27	0,98	1,51	0,11	1,66	1,87	1,21	1,55	1,32
Сополимер метакриловой кислоты и этилметакрилата	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

[0224] Диметилфумарат, кроскармеллозу натрия, тальк и коллоидный безводный диоксид кремния смешивают в количествах, представленных в таблице 3 ниже, с получением смесей 1, 2, 4, 5, и 6. Каждую смесь пропускают через сито. К смеси, пропущенной через сито, добавляют микрокристаллическую целлюлозу (PROSOLV SMCC® HD90) в количествах, представленных в таблице 3, и перемешивают. Затем к каждой смеси добавляют стеарат магния и смеси снова перемешивают. После этого каждую смесь прессуют на подходящем роторном таблеточном прессе, снабженном 16-пуансонным механизмом с наконечниками округлой вогнутой формы (2 мм).

[0225] Смеси 3, 7, 8 и 9 получают в соответствии со способом, описанным выше.

Таблица 3

[illegible]

Пример 4: Компакты, содержащие 42% масс./масс., 60% масс./масс. и 70% масс./масс. диметилфумарата, и контрольные компакты

[0226] Диметилфумарат, кроскармеллозу натрия и коллоидный безводный диоксид кремния смешивают с получением смеси. Смесь пропускают через сито. К пропущенной через сито смеси добавляют микрокристаллическую целлюлозу подходящего сорта и смесь снова перемешивают. Подходящим сортом микрокристаллической целлюлозы является, например, PROSOLV SMCC® 90 со средним размером частиц, определенным методом лазерной дифракции, примерно 60 мкм и объемной плотностью в интервале от примерно 0,38 до примерно 0,50 г/см³. К смеси добавляют стеарат магния и смесь снова перемешивают.

[0227] Соответствующие смеси прессуют на подходящем ротационном прессе (например, ротационный таблеточном прессе) с получением компактов (10 мм цилиндрические компакты).

[0228] В представленной далее таблице показано содержание ингредиентов, выраженное в процентах, типичных компактов, полученных данным способом. Пределы прочности на разрыв компактов, содержащих DMF (то есть компактов, содержащих 42%, 60% и 70% масс./масс. DMF) измеряют в соответствии со способом, описанным в примере 1 выше, и результаты представлены на фигуре 2. Предел прочности на разрыв смеси В примера 1 (содержащей 65% масс./масс. DMF) также показан на фигуре 2.

Таблица 4

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
Безводный коллоидный диоксид кремния	1,2	1,0	0,9

Пример 5: Композиции, содержащие 65% масс./масс., 95% масс./масс. и 99,5% масс./масс. диметилфумарата

[0229] Четыре смеси, содержащие DMF, получают в соответствии со способом, описанным в примере 4 выше, с количествами ингредиентов, представленными в таблице 5 ниже. Пределы прочности на разрыв смесей также измеряют, как описано выше, и полученные результаты представлены на фигуре 3. Текучесть измеряют, как описано в примере 6 ниже.

Таблица 5

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
Безводный коллоидный диоксид кремния	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
Текучесть (мм)	4	4	4	6
Насыпная плотность (г/мл)	0,66	0,66	0,74	0,69
Конечная плотность (г/мл)	0,79	0,78	0,83	0,83
Сжимаемость, %	17	16	17	17

Пример 6: Измерение текучести порошкообразных смесей

[0230] Образец порошка (например, 50 г) загружают в цилиндр на устройстве FLODEX таким образом, что порошок заполняет цилиндр на 1 см ниже верхнего уровня цилиндра. Тестирование начинают по истечении как минимум 30 секунд. Начиная с дискового отверстия для потока диаметром 16 мм, спусковой рычаг медленно поворачивают, пока затвор не станет открытым без вибрации. Тест является положительным, когда открытое отверстие на дне можно увидеть при взгляде сверху вниз. Если получен положительный результат, то испытание повторяют с меньшими и меньшими отверстиями диска, пока тест не будет отрицательным. При отрицательных результатах размер дискового отверстия для течения

увеличивают до тех пор, пока тест не будет положительным. Индекс текучести представляет собой диаметр самого маленького отверстия, через которое образец будет проходить в трех последовательных испытаниях. Результаты представлены ниже.

[0231] Показатель сжимаемости (прессуемости) определяют, например, следующим образом: порошок помещают в контейнер и определяют исходный объем порошка (V_o). Затем порошок уплотняют до тех пор, пока дальнейшего изменения объема не наблюдается. В этот момент измеряют конечный объем уплотненного порошка (V_f). После этого показатель сжимаемости вычисляют по формуле: $((V_o - V_f)/V_o) \times 100\%$. Показатели сжимаемости (например, показатели Карра (Carr)) предоставлены в таблице ниже:

Таблица 6

	Количество DMF (% масс./ масс.) в композиции	Насыпная плотность, г/мл	Плотность после уплотнения, г/мл	Показатель Карра (сжимаемость, %)	Текучесть, минимальное отверстие (мм)
1	42	0,44	0,54	18	--
2	42	--	--	--	18
3	60	0,54	0,67	19	12
4	65	0,52	0,66	20	14

Пример 7: Количественное определение ФК параметров и оценка биоэквивалентности фармацевтических композиций, содержащих 120 мг DMF и 240 мг DMF, в виде капсул, содержащих микротаблетки

[0232] Восемьдесят один субъект регистрируют и рандомизируют на группы для последующего проведения лечения.

[0233] В группе 1, включающей 41 субъект, контрольный продукт вводят перорально в виде 2 капсул, каждая из которых содержит 120 мг DMF (42% масс./масс.) (период дозирования 1), а затем перорально в виде одной капсулы вводят исследуемый препарат, содержащий 240 мг DMF (65% масс./масс.) (период дозирования 2); или

[0234] В группе 2, включающей 40 субъектов, исследуемый препарат, содержащий 240 мг DMF, вводят перорально в виде одной

капсулы (период дозирования 1), а затем перорально в виде 2 капсул 2 капсул, содержащих 120 мг DMF, вводят контрольный препарат (период дозирования 2).

[0235] Все субъекты в обеих группах лечения завершили период дозирования 1, и 77 субъектов завершили период дозирования 2. Семьдесят семь субъектов полностью прошли исследование. В группе 1 все пациенты (41 человек) полностью прошли исследование. В группе 2 исследование полностью прошли тридцать шесть пациентов.

[0236] Четыре субъекта в группе 2 исключены из исследования во время перерыва лечения перед периодом дозирования 2: 2 субъекта выведены из испытания вследствие побочных эффектов, 1 субъект отозвал свое согласие на исследование по семейным обстоятельствам, и 1 субъект выведен из исследования по решению исследователя.

[0237] В исследовании принимали участие молодые совершеннолетние пациенты при примерно равном количестве мужчин (57%) и женщин (43%). Большинство субъектов были белыми (85%). Средний возраст всех пациентов составлял 28 лет при возрасте пациентов в интервале от 19 до 56 лет. Средняя масса тела составляла 73,6 кг при массе пациентов в интервале от 48,8 до 96,5 кг.

[0238] Популяция исследования ФК, определяемая как все субъекты, которые принимали по меньшей мере одно из двух лечений по меньшей мере с одной измеряемой концентрацией MMF, включает 77 субъектов, которые принимали дозировку контрольного продукта, и 81 субъектов, которые принимали дозировку тестируемого продукта.

[0239] Образцы для ФК исследования отбирали в период дозирования 1 и период дозирования 2 у каждой группы пациентов по следующему графику: -15 мин, 30 мин, 60 мин, 90 мин, 2 час, 3 час, 4 час, 5 час, 6 час, 7 час, 8 час, 10 час и 12 час.

[0240] Графики зависимости «концентрация-время» анализировали с помощью некомпартного анализа (NCA) с использованием WinNonLn, версия 5.2.

[0241] $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ и $C_{\max}$ являются первичными конечными

точками, используемыми для установления биоэквивалентности (BE). Два односторонние гипотезы с уровнем $\alpha=0,05$ исследуют построением 90% доверительного интервала для среднего геометрического соотношения исследуемого препарата (одна капсула, 240 DMF) и контрольного препарата (2 капсулы, 120 мг DMF). Использовали стандартный критерий эквивалентности от 80% до 125%.

[0242] После перорального введения испытываемого и контрольного продуктов графики зависимости «концентрация MMF (концентрация монометилфумарата)-время» показывали небольшое время задержки со средним значением менее 0,5 часа. Максимумы концентраций ($C_{\max}$) достигались через ($T_{\max}$), в среднем, примерно 2,5 часа как для контрольного, так и для исследуемого препарата. Значения $C_{\max}$ являлись очень близкими (в среднем, 2,34 мг/л для контрольного препарата и 2,42 мг/л для исследуемого препарата). Вычисленные значения AUC_{0-12} также были очень близки (в среднем, 3,85 час•мг/л для контрольного препарата и 3,93 час•мг/л для исследуемого препарата) также как и экстраполированные значения $AUC_{0-\infty}$ (в среднем, 3,87 час•мг/л для контрольного препарата и 3,98 час•мг/л для исследуемого препарата).

[0243] Данный пример показывает, что одна капсула 240 мг диметилформамида биоэквивалентна дозе, вводимой в виде двух капсул (по 120 мг DMF каждая).

Пример 8: Комбинация DMF и аспирина

[0244] Проведено рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием здоровых взрослых добровольцев, где в общей сложности 56 субъектов рандомизировали для приема в течение 4 дней в качестве лечения 240 мг DMF два раза в сутки, 240 мг DMF три раза в сутки, 360 мг DMF два раза в сутки или для приема плацебо с приемом 325 мг аспирина или с соответствующего аспирина плацебо, которые вводили за 30 минут до каждого введения дозы DMF или дозы плацебо. Еще 8 пациентов отнесли к группе модифицированного дозирования, получавшей 120 мг DMF или плацебо – 6 раз в сутки (3 дозы с часовыми интервалами в первой половине дня и еще 3 дозы с часовыми интервалами в вечернее время). Всего участвовало по 6 субъектов

в группе за исключением режима модифицированного дозирования, где еще 2 субъекта были отнесены к плацебо-группе.

[0245] Фармакокинетический профиль DMF оценивали количественным определением первичного метаболита, MMF, в плазме субъектов в 14 временных точках (0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 часы) в 1-й день и 4-й дни. Концентрацию MMF определяли жидкостной хроматографией высокого давления с тандемной масс-спектрометрией с использованием монометилового эфира фумаровой кислоты в качестве внутреннего стандарта. Дополнительные фармакокинетические параметры получали с помощью некомпартментального анализа.

[0246] Тяжесть гиперемии оценивали с помощью 2 утвержденных способов количественного определения, которые записываются субъектами: global Flushing Severity Scale (GFSS) и Flushing Severity Scale (FSS), которые адаптированы модификацией шкалы оценки гиперемии, описанной в публикации Norquist J.M., et al. *Curr Med Res Opin* 23: 1547-1560 (2007). В обоих способах степень тяжести гиперемии оценивается по шкале 0-10, где 0 = отсутствие гиперемии, 1-3 = слабая гиперемия, 4-6 = умеренная гиперемия, 7-9 = сильная гиперемия, 10 = предельная гиперемия. GFSS представляет собой визуально-аналоговую шкалу оценки покраснения, местного повышения температуры, покалывания и зуда кожи, которые проявляются в течение предыдущих 24 часов. Пациенты завершали оценку по GFSS непосредственно перед приемом первой дозы исследуемого лекарственного средства (0 час) в дни с 1 по 4, снова в 0 час на 5-й день и еще один раз при последующем наблюдении на 11 день. При оценке согласно FSS субъекты оценивали у себя общую гиперемию и 4 показателя, описывающие симптомы гиперемии (покраснение, местное повышение температуры, покалывание, зуд) на момент заполнения анкеты. Оценка по FSS применяли в 16 временных точках в течение 12 часов (в 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 часы) в дни с 1-й до 4-й и один раз в 5-й день (через 24 часа после первой дневной дозы 4-го дня) для оценки проявления и интенсивности симптомов гиперемии, записанных субъектами в реальном времени. Субъекты оценивали 5 показателей, относящихся только к периоду, который

начинается с последнего ответа на вопросы анкеты и/или получения исследуемого лекарственного средства.

[0247] Тяжесть желудочно-кишечных (ЖК) симптом оценивали с помощью 2 записываемых субъектами способов оценки; общей шкалы оценки ЖК симптом (OGISS) и шкалы оценки ЖК симптом (AGIS). В OGISS и AGIS используется аналогичная 10-бальная шкала, где 0 = отсутствие ЖК симптомов, 1-3 = легкие симптомы, 4-6 = умеренные симптомы, 7-9 = тяжелые симптомы и 10 = предельные симптомы. OGISS представляет собой визуальную аналоговую шкалу, с помощью которой оцениваются общие ЖК симптомы (диарея, рвота, тошнота, вздутие/газообразование и боли в желудке), которые наблюдались в течение предыдущих 24 часов. Субъекты проводили оценку по OGISS, аналогично GFSS, непосредственно перед получением исследуемого препарата (0 час) в дни с 1 по 4, снова в 0 час на 5-й день и еще один раз при последующем наблюдении на 11 день. AGIS представляет собой вопросник, включающий 5 пунктов и определяющий мнения субъектов по общим симптомам состояния пищеварительного тракта, тошноте, боли в желудке, вздутию/газообразованию и рвоте в период, начиная с последнего ответа на вопросы анкеты и/или приема исследуемого лекарственного средства. Его вводят аналогично FSS, в 16 временных точках в течение 12 часов в дни с 1-го по 4-й и один раз в 5-й день.

[0248] Метод лазерной доплеровской перфузии используют в качестве экспериментальной количественной оценки кровоснабжения кожи лица в процессе гиперемии. В данном способе используется бесконтактная визуализация кровоснабжения поверхностных тканей, записанная как количество единиц измерения кровоснабжения по шкале относительных единиц кровоснабжения. Оценку с помощью лазерной доплеровской перфузии проводят в тех же 16 временных точках, что и в оценке по FSS.

[0249] Потенциальную важность PGD_2 в ответной реакции гиперемии оценивали количественным определением метаболитов PGD_2 в плазме и моче. $\text{PGF}_{2\alpha}$, 9α количественно определяли в образцах плазмы, отобранных непосредственно перед дозированием и в 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 часы в 1-й и 4-й дни. Концентрации

PGF_{2α}, 9α определяли газовой хроматографией-масс-спектрометрией (ГХ-МС) с использованием d4-8-iso-PGF_{2α} в качестве внутреннего стандарта. Основным метаболитом PGD₂ в моче является простагландин D-M (PGD-M). Уровни содержания PGD-M в моче анализировали с помощью ГХ-МС в объединенных образцах мочи, собранных в течение 8 ч в -1 день, а также в интервале от 0 до 8 часов в 1-й и 4-й дни. В качестве внутреннего стандарта использовали ¹⁸O-меченный PGD-M.

[0250] Таким же образом оценивают потенциальную роль гистамина в ответной гиперемической реакции; концентрации гистамина в плазме определяли методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии из образцов, собранных в 1 и 4 дни, используя d4-гистамин в качестве внутреннего стандарта.

Результаты

[0251] Зависимость концентрации MMF от времени (в 1-й день и 4-й день) являлась неравномерной (нерегулярной) и в значительной степени изменялась для различных субъектов во всех группах лечения. Предварительный прием аспирина не оказывал заметного влияния на профили «концентрация-время» любой группы. Однако, несмотря на высокую изменчивость для различных субъектов, средние значения параметров являлись аналогичными в 1-й и 4-й дни в каждой группе лечения. Значения T_{max} в значительной степени были более высокими при приеме три раза в сутки (TID) по сравнению с дозировкой два раз в сутки (BID), как можно было бы ожидать при переносе введения второй дозы с момента введения первой дозы на 4 часа позднее. Значения для AUC в течение 0-10 часов (AUC_{0-10час.}) были пропорциональны дозам, и значения t_{1/2} были очень невысокими (хотя неправильная форма профилей зависимости «концентрация-время» делает этот параметр особенно трудно интерпретируемым).

[0252] Концентрации MMF в плазме до введения дозы, измеренные на 4-й день, были ниже нижнего предела количественного определения (LLOQ) за исключением 1 или 2 субъектов на группу лечения, которые показали очень низкие значения. Перенос экспозиции предварительно введенных доз не превышал 2% от последующего максимума, то есть не было

накопления воздействия при любой схеме лечения. Это было подтверждено сравнением $C_{\max}$ и $AUC_{0-10ч}$ значений в 1-й день и 4-й день для каждой группы дозирования с применением и без применения аспирина. Не было систематического повышения значения любого из этих параметров в течение 4 дней. Отсутствовали любые систематические изменения в зависимых от времени параметрах, таких как $T_{1/2}$, $T_{\max}$ и время запаздывания, в течение 4 дней, показывая, что профиль и степень воздействия не изменялись при любом режиме дозирования.

Таблица

Средние значения фармакокинетических параметров

	BG-12, 240 мг, BID		BG-12, 240 мг, TID	
	Без аспирина	С аспирином	Без аспирина	С аспирином
n				
AUC_{0-10} (час•нг/мл)				
День 1	2800,0	3020,0	5075,0	5875,0
День 4	2865,0	2590,0	5815,0	5885,0
$C_{\max}$ (нг/мл)				
День 1	1335,0	1625,0	1935,0	1970,0
День 4	1730,0	1135,0	2050,0	1995,0
$t_{\max}$ (часы)				
День 1	4,0	2,8	6,0	5,0
День 4	3,0	3,5	5,5	3,5
$t_{1/2}$ (часы)				
День 1	0,81	0,59	0,85	0,81
День 4	0,63	0,56	1,05	0,88
Время запаздывания (часы)				
День 1	0,5	0,25	0,5	1,75
День 4	0,25	0,25	1,0	1,0

[0253] Средние значения GFSS баллов, которые количественно определяли тяжесть гиперемии в прошедшие 24 часа, в целом были ниже у субъектов, получавших DMF плюс 325 мг аспирина, чем у

субъектов, получавших только DMF. Независимо от назначения лечения аспирином, GFSS баллы были низкими (что говорит о легких симптомах), снижались с течением времени аналогичным образом и возвращались к исходному уровню на момент наблюдения на 11 день (через 7 дней после последней дозы DMF). Тяжесть гиперемии оценивалась как самая высокая на 2-ой день (первый день дозирования), когда средние значения GFSS баллов в группе, принимавшей только DMF, находились в интервале от 1,5 до 3,5 (легкая гиперемия). Предварительное введение аспирина снижает частоту и интенсивность проявления гиперемии у субъектов, которые получали DMF, с оценками наивысшей степени тяжести (2 день) в сутки в интервале от 0,3 до 1,0. Результаты для плацебо-групп (с аспирином или без него) оставались очень низкими в течение всего периода лечения.

[0254] Аналогично, полученным по GFSS, средние значения FSS баллов, которые показывают тяжесть гиперемии в реальном времени, в целом были ниже у пациентов, получавших DMF с 325 мг аспирина, чем у субъектов, получавших только DMF. Поскольку FSS определяет тяжесть гиперемии во время введения инструментария, тяжесть гиперемии обычно была самой высокой в 1 день во всех группах. Опять же, предварительное введение 325 мг аспирина показало снижение интенсивности возникновения гиперемии у пациентов, получавших DMF. В целом, у субъектов, получавших только DMF, тяжесть гиперемии оценивалась по FSS от слабой до умеренной в 1 день с уменьшением степени тяжести во времени. Тяжесть гиперемии у субъектов в группе, получавшей DMF с аспирином, оценивалась как слабая в 1-й день с уменьшением степени тяжести с течением времени. Как и при оценке по GFSS, среднее суммарное значение оценки FSS для плацебо-групп (с аспирином или без него) оставалось очень низким на протяжении всего исследования.

[0255] Профили доплеровской перфузии показали высокую степень межличностной изменчивости средних значений изменений в процентах по сравнению с исходными данными; однако амплитуда реакции снижалась с помощью предварительного приема аспирина. Визуальный осмотр профилей средних значений доплеровской перфузии субъектов, получавших только DMF показал, что пики

соответствуют времени, связанному с максимальной экспозицией плазмы DMF.

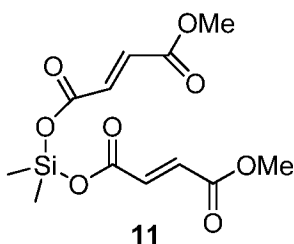
[0256] Средние значения OGIS баллов, которые количественно определяют ЖК симптомы в течение прошедших 24 часов, были низкими ($\leq 1,0$) на протяжении всего исследования для всех групп, принимавших лечение, что отражает наличие слабых симптомов. Не было никаких очевидных различий в ЖК симптомах, связанных с различными способами лечения или различными дозами, и аспирин, как оказалось, не изменял частоту появлений или интенсивность ЖК симптомов.

[0257] Как и при оценке по OGIS, средние значения баллов по AGIS, которые количественно определяют общие ЖК симптомы за период с последней оценки или последнего введения исследуемого лекарственного средства, были низкими ($\leq 0,2$) для всех групп лечения, что отражает наличие слабых симптомов. Не было никаких очевидных различий в ЖК симптомах, связанных с различными способами лечения или различными дозами, и аспирин, как оказалось, не изменял результатов определения острых ЖК симптомов по этой шкале.

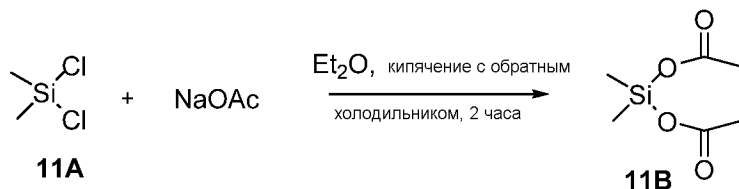
[0258] Концентрации 9α , 11β -PGF_{2a} (основной метаболит PGD_{2a}) в плазме были повышенными примерно 2-4 часа в 1-й день у субъектов, получавших только DMF. На 4-й день значительных повышений содержания данного метаболита в плазме не было выявлено. Субъекты, получавшие DMF в сочетании с аспирином, не показали повышение концентраций 9α , 11β -PGF_{2a} в плазме в любой из дней оценки.

[0259] У некоторых пациентов, получавших только DMF, наблюдалось повышение содержания в моче PGD-M (основной метаболит PDG_{2a}) по сравнению с исходными данными в 1 день, которое возвращалось к значению, близкому к исходному, на 4-й день у всех субъектов. Это повышение не наблюдалось в плацебо-группе или у пациентов, получавших DMF в сочетании с аспирином.

Пример 9: Синтез (E)-0,0'-
(диметилсиландиил)диметилдифумарата (соединение 11)

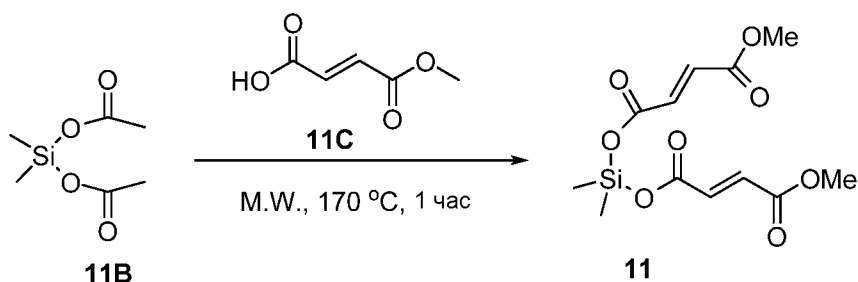


[0260] Стадия 1: Получение диметилсиландиилдиацетата 11В



[0261] К суспензии ацетата натрия (8,2 г, 100 ммоль, 2,0 экв.) в безводном диэтиловом эфире (40 мл) медленно добавляют раствор диметилдихлорсилана 11 А (6,45 г, 50 ммоль, 1,0 экв.) в безводном диэтиловом эфире (10 мл). После завершения добавления смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов, а затем фильтруют в атмосфере N₂. Фильтрат концентрируют в вакууме при 40°C с получением диацетата 11В в виде бесцветного масла (6,1 г, 70%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 2,08 (с, 6H), 0,48 (с, 6H).

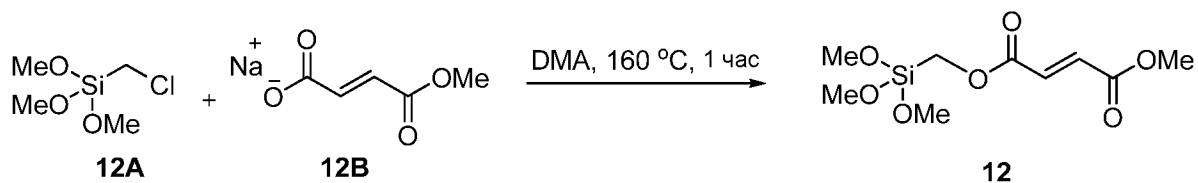
[0262] Стадия 2: Получение (E)-O,O'-(диметилсиландиил)диметилдифумарата 11



[0263] Смесь 11В (2,0 мл, 12 ммоль, 1,5 экв.) и 11С (1,04 г, 8,0 ммоль, 1,0 экв.) в герметично закрытой пробирке с перемешиванием нагревают и выдерживают при 170°C в условиях микроволновой обработки в течение 1 часа. После охлаждения до 50°C смесь переносят в круглодонную колбу и избыток реагента диоксида кремния 11В удаляют в вакууме при 100°C с получением соединения 11 в виде масла коричневого цвета (1,47 г, 60%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 6,82-6,80 (м, 4H), 3,79 (с, 6H),

0,57 (с, 6H).

Пример 10: Синтез метил ((триметоксисилил)метил)фумарата (соединение 12)

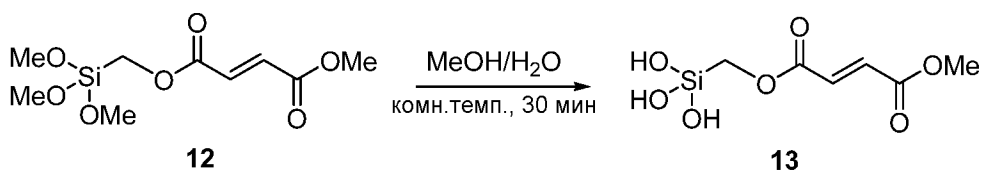


[0264] К раствору монометилфумарата (3,5 г, 27 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (35 мл) при комнатной температуре при перемешивании небольшими порциями добавляют гидрид натрия (1,08 г, 27 ммоль, 1,0 экв.). После добавления смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов, а затем охлаждают до комнатной температуры. Твердый осадок собирают фильтрацией, дважды промывают диэтиловым эфиром и затем сушат в вакууме с получением 3,8 г 12В (93%).

[0265] К суспензии 12В (760 мг, 5,0 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DMA (5 мл) при 100°C в атмосфере азота по каплям добавляют раствор 12А (1,03 г, 6,0 ммоль, 1,2 экв.) в сухом DMA (1 мл). Полученную смесь нагревают до 160°C и перемешивают в течение 1 часа, а затем охлаждают до комнатной температуры. Твердое вещество собирают фильтрацией и фильтрат упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 12 (513 мг, 37%), в виде вязкой жидкости красного цвета.

[0266] ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 6,90–6,86 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,62 (с, 9H).

Пример 11: Синтез метил ((тригидроксисилил)метил)фумарата (соединение 13)

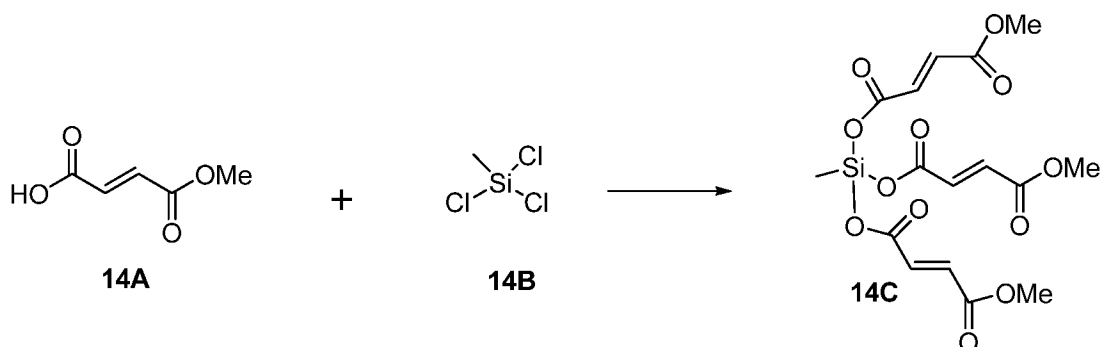


[0267] К раствору 12 (1,0 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв., получено в примере 2) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре по каплям добавляют воду (341 мг, 19,0 ммоль, 5,0 экв.). После добавления смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут,

в процессе чего образуется осадок белого твердого вещества. Твердый продукт собирают фильтрацией, промывают три раза метанолом и сушат при 60°C в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 13 (500 мг, 59%) в виде твердого белого вещества.

[0268] ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d^6) δ м.д.: 6,79-6,74 (м, 2H), 3,91-3,58 (м, 6H), 3,18-3,15 (м, 2H).

Пример 12: Синтез триметил (метилсилантриил) трифумарата (соединение 14)



[0269] В соответствии с методикой, описанной на схеме 9, монометилфумарат 14А подвергают взаимодействию с трихлорметансиланом 14В при кипячении с обратным холодильником в толуоле или гексанах с каталитическим количеством триэтиламина с получением (2' E, 2'' E) -триметил-О,О',О"- (метилсилантриил) трифумарата 14С.

[0270] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в данное изобретение во всей полноте в виде ссылок.

[0271] В случае конфликта между терминами, используемыми в данном описании, и терминами, используемыми в указанных ссылках, термины, используемые в данном описании, являются руководящими.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение твердой лекарственной формы для перорального применения для лечения или облегчения рассеянного склероза, где твердая лекарственная форма для перорального применения содержит фармацевтическую композицию в форме компакта, содержащую диметилфумарат и один или более эксципиентов, где (а) количество диметилфумарата составляет от приблизительно 60% масс./масс. до приблизительно 70% масс./масс. от массы компакта без учета массы любых компонентов покрытия, и (b) один или более эксципиентов содержат наполнитель в количестве от приблизительно 20% масс./масс. до приблизительно 35% масс./масс. компакта без учета массы любых компонентов покрытия, где наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза, выбранная из группы, состоящей из PROSOLV SMCC® 50, PROSOLV SMCC® 90, PROSOLV SMCC® HD90, PROSOLV SMCC® 90 LM и любая их комбинация;

где компакт имеет форму микротаблетки; и

где твердая лекарственная форма для перорального применения находится в форме капсулы, содержащей множество указанных микротаблеток.

2. Применение по п.1, где количество диметилфумарата составляет приблизительно 65% масс./масс. микротаблетки без учета массы любых компонентов покрытия.

3. Применение по п.1, где диметилфумарат является единственным активным ингредиентом в микротаблетках.

4. Применение по п.3, где микротаблетки в непокрытой форме имеют средний диаметр в диапазоне от 1 мм до 3 мм.

5. Применение по п.1, где микротаблетки покрыты энтеросолюбильным покрытием.

6. Применение по п.3, где микротаблетки покрыты энтеросолюбильным покрытием.

7. Применение по п.1, где капсула содержит от приблизительно 35 до приблизительно 55 микротаблеток.

8. Применение по п.1, где микротаблетки покрыты одним или более из сополимера метакриловой кислоты и метилакрилата, сополимера метакриловой кислоты и этиакрилата, сополимера метакриловой кислоты и метилакрилата, этилцеллюлозы,

гидроксипропилцеллюлозы и сополимера метилакрилата-метилметакрилата-метакриловой кислоты.

9. Применение по п.1, где количество диметилфумарата в твердой пероральной лекарственной форме составляет приблизительно 240 мг.

10. Применение по п.1, где наполнитель представляет собой PROSOLV SMCC® HD90.

11. Применение по п.1, где один или более наполнителей дополнительно содержит дезинтегрирующее вещество, которое представляет собой кроскармеллозу натрия, вещество, способствующее скольжению, которое представляет собой безводный коллоидный диоксид кремния, и смазывающее вещество, которое представляет собой стеарат магния.

12. Применение по п.1, где микротаблетки содержат (a) диметилфумарат в количестве приблизительно 65% масс./масс. микротаблетки без учета массы любых компонентов покрытия, (b) PROSOLV SMCC® HD90 в количестве приблизительно 28,9% масс./масс. микротаблетки без учета массы любых компонентов покрытия, (c) кроскармеллозу натрия в количестве приблизительно 5,0% масс./масс. микротаблетки без учета массы любых компонентов покрытия, (d) безводный коллоидный диоксид кремния в количестве приблизительно 0,6% масс./масс. микротаблетки, без учета массы любых компонентов покрытия, и (e) стеарат магния в количестве приблизительно 0,5% масс./масс. микротаблетки, без учета массы любых компонентов покрытия.

13. Применение по п.12, где микротаблетки покрыты одним или более из сополимера метакриловой кислоты и метилакрилата, сополимера метакриловой кислоты и этиакрилата, сополимера метакриловой кислоты и метилакрилата, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и сополимера метилакрилата-метилметакрилата-метакриловой кислоты.

14. Применение по п.1, где твердая лекарственная форма для перорального применения предназначена для введения в дозе приблизительно 240 мг диметилфумарата два раза в сутки.

15. Применение по п.14, где твердая лекарственная форма для перорального применения предназначена для введения после введения

дозы приблизительно 120 мг диметилфумарата два раза в день в течение 7 дней.

16. Применение по п.1, где твердая лекарственная форма для перорального применения предназначена для приема с пищей.

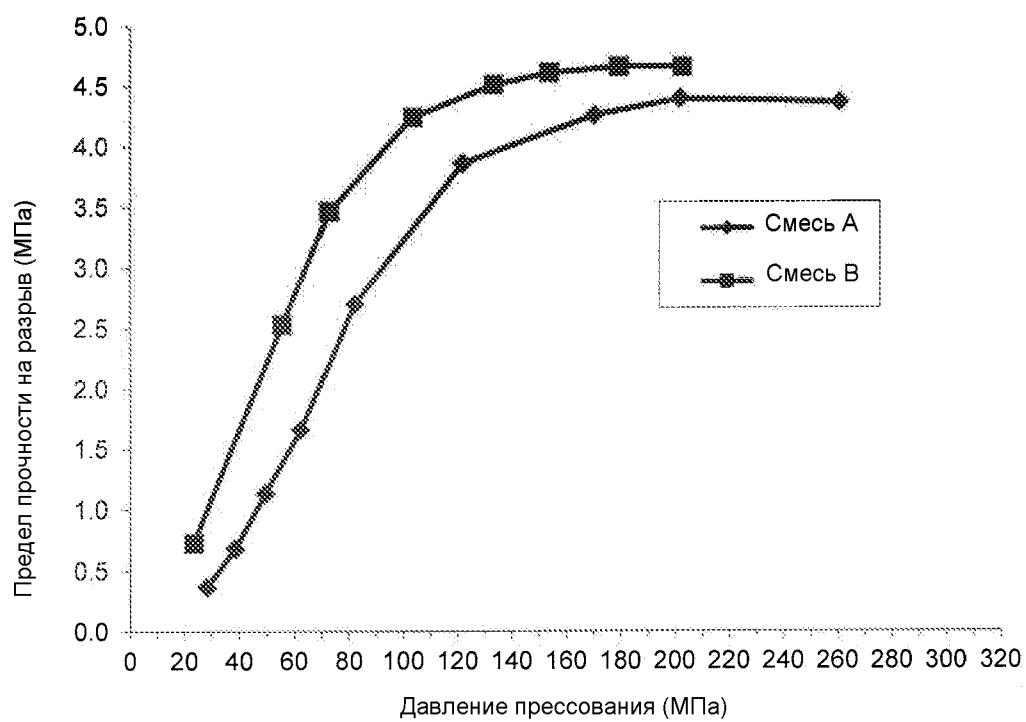
17. Применение по любому из пп. 1-16 в сочетании с одним или более нестероидными противовоспалительными средствами, где твердая лекарственная форма для перорального применения и одно или более нестероидных противовоспалительных средств предназначены для перорального введения и, где количество одного или более нестероидных противовоспалительных средств является эффективным для уменьшения гиперемии (лихорадочное состояние).

18. Применение по п.17, где одно или более нестероидных противовоспалительных средств предназначены для введения перед твердая лекарственной формой для перорального применения.

19. Применение по п.17, где одно или более нестероидных противовоспалительных средств представляют собой аспирин.

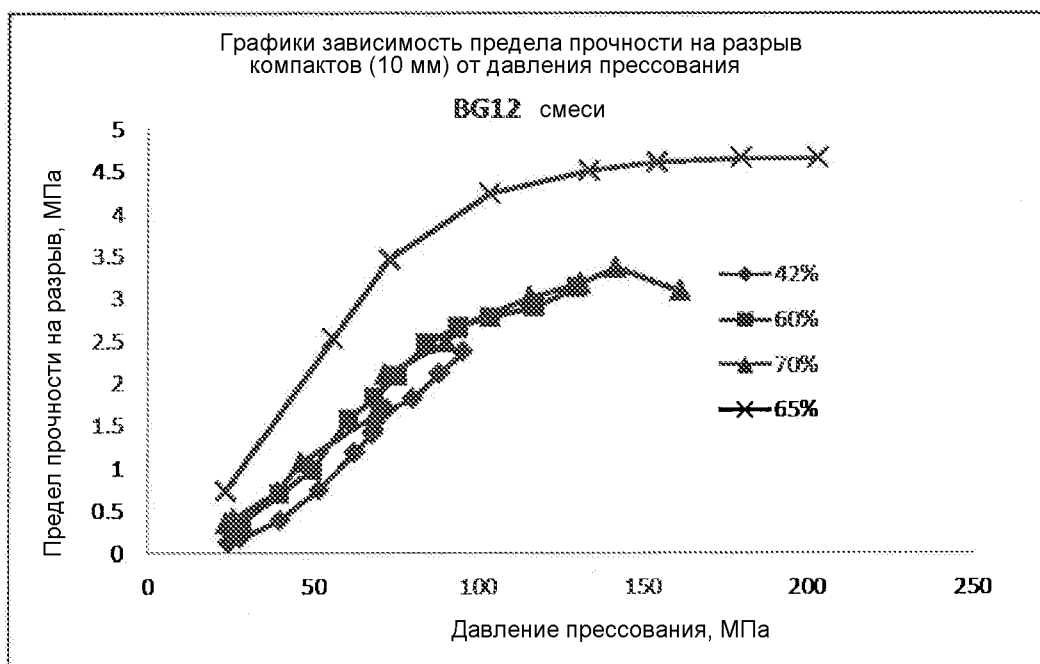
20. Применение по п.19, где аспирин не покрыт энтеросолюбильной оболочкой.

График зависимости предела прочности на разрыв компактов, полученных из смесей А и В, от давления прессования

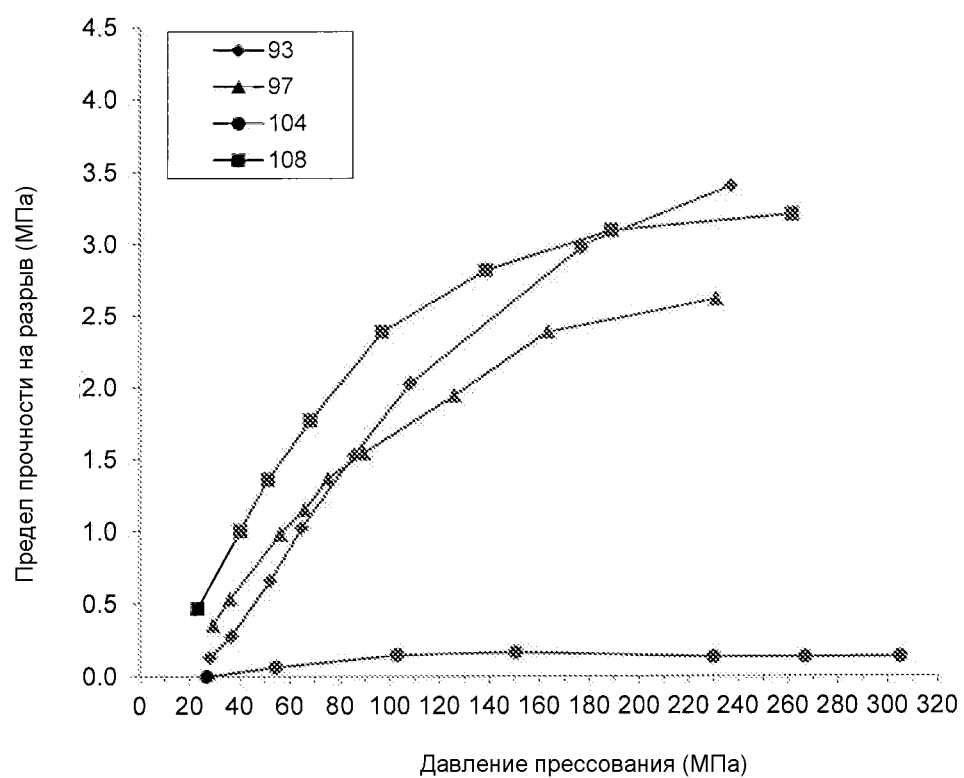


ФИГ. 1

ФИГ. 2



Графики зависимости предела прочности на разрыв
компактов от давления прессования



ФИГ. 3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2159.380PC04	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 13/24946	International filing date (<i>day/month/year</i>) 06 February 2013 (06.02.2013)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 07 February 2012 (07.02.2012)
Applicant BIOGEN IDEC MA INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 13/24946

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-13
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 13/24946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/225 (2013.01)

USPC - 514/547

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8): A61K 31/225 (2013.01)

USPC: 514/547

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/549, 960; 560/190 (Find search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB), Google Scholar, WIPO, PatBase

dimethyl fumarate, dialkyl fumarate, fumaric, ester, derivative, prodrug, monomethyl fumarate, methylhydrogen fumarate, composition, formulation, microtablet, micro-tablet, microparticles, microns, multiple sclerosis, treat\$

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/0300217 A1 (NILSSON) 04 December 2008 (04.12.2008) para [0048], [0067]-[0068], [0155], [0166]-[0177], [0208], [0212], [0214]-[0215]	27-28
X — Y	US 7,320,999 B2 (JOSHI et al.) 22 January 2008 (22.01.2008) col 1, ln 16-20; col 3, ln 6-12; col 4, ln 26-48; col 6, ln 15-51	1-6, 14-17 and 23-25 ----- 18-22 and 26
X — Y	US 2010/0048651 A1 (GANGAKHEDKAR et al.) 25 February 2010 (25.02.2010) para [0068]-[0073], [0162]-[0166], [0211]-[0214], [0324], [0328], [0332], [0336], [0338], [0423], [0487], [0548]-[0551]	29-32 ----- 20-22 and 26
Y	WO 2005/023241 A1 (JOSHI et al.) 17 March 2005 (17.03.2005) pg 8, para 3; pg 12, para 4	18-19
A	WO 2010/126605 A1 (LUKASHEV) 04 November 2010 (04.11.2010) Entire Document	1-6 and 14-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2013 (24.03.2013)

Date of mailing of the international search report

09 APR 2013

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774