

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042106**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.01.13**

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

(21) Номер заявки  
**201892705**

(22) Дата подачи заявки  
**2010.01.08**

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ ОДИН ИЛИ БОЛЕЕ ЭФИРОВ  
ФУМАРОВОЙ КИСЛОТЫ В РАЗЛАГАЕМОЙ МАТРИЦЕ**

---

(31) **РА 2009 00034; 61/143,613**

(56) **WO-A2-2006037342  
US-A1-20080299196**

(32) **2009.01.09**

(33) **DK; US**

(43) **2019.10.31**

(62) **201290596; 2010.01.08**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ФВП ИП АПС (DK)**

(72) Изобретатель:  
**Нильссон Хенрик (CH), Рупп Роланд  
(DE)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

---

(57) Фармацевтический состав содержит разлагаемую матрицу, содержащую один или более эфиров фумаровой кислоты, а также один или более контролирующих скорость агентов, при этом разложение указанной разлагаемой матрицы обеспечивает контролируемое высвобождение указанного эфира (эфиров) фумаровой кислоты.

**042106**

**B1**

**042106**  
**B1**

### Область техники

Изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему разлагаемую матрицу. В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему эрозируемую матрицу, содержащую один или более эфиров фумаровой кислоты, а также один или более контролируемых скорость агентов, при этом разложение указанной разлагаемой матрицы обеспечивает контролируемое или замедленное высвобождение указанных эфиров фумаровой кислоты.

### Уровень техники

Псориаз представляет собой хроническое заболевание кожи с высоким процентом генетической предрасположенности. Данное заболевание изменяется от обострения до периодов полного затишья. Пациенты, страдающие псориазом, могут иметь серьезные физические недостатки из-за внешних характеристик заболевания. Это влияет на все сферы жизни, такие как профессиональная карьера, а также личная и частная жизнь.

Возможности лечения, доступные до лечения согласно настоящему изобретению, ограничены, в частности, для пациентов с псориазом со степенью тяжести от средней до тяжелой, и многие из них обеспечивают лишь временное и краткосрочное улучшение, и/или обладают тяжелыми нежелательными эффектами/побочными эффектами. Поскольку псориаз обладает высокой частотой рецидивов, большинство пациентов должны проходить длительное лечение.

Эфиры фумаровой кислоты применяли для лечения псориаза со степенью тяжести от средней до тяжелой в течение более 30 лет. В 1994 году в Германии была одобрена определенная смесь диметилфумарата и солей моноэтилфумарата - Фумадерм® initial/Фумадерм® (Fumaderm® initial/Fumaderm®). Одна таблетка Фумадерма® с энтеросолюбильным покрытием содержит следующие активные компоненты: диметилфумарат 120 мг; этилгидрофумарат, кальциевая соль 87 мг; этилгидрофумарат, магниевая соль 5 мг; этилгидрофумарат, цинковая соль 3 мг и следующие другие компоненты: кроскармеллоза натрия, тальк, стеарат магния, красители Е 171 и Е 132, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1), сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1), Макрогол 6000 (Macrogol 6000), симетикон (simethicone), повидон, триэтилцитрат, микрокристаллическая целлюлоза, высокодисперсный диоксид кремния [краткая характеристика лекарственного средства Фумадерм®, версия от января 2009 г.]. На сегодняшний день Фумадерм® представляет собой примерно 66% всех назначений для системного лечения псориаза в Германии. Однако высокая частота побочных эффектов является причиной прекращения некоторыми пациентами приема в начале лечения. Предполагается, что побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и гиперемия могут быть, по меньшей мере частично, объяснены свойствами высвобождения прописанного состава, приводящими к возникновению высоких местных концентраций в кишечнике.

Авторы настоящего изобретения предполагают, что улучшение режима лечения может быть достигнуто путем введения фармацевтической композиции, предназначенной для доставки активного вещества контролируемым способом, т.е. способом, который является пролонгированным, замедленным, задержанным, медленным и/или отсроченным по сравнению с доставкой коммерчески доступного продукта.

Эфиры фумаровой кислоты, такие как диметилфумарат, могут быть подвержены распаду и гидролизу. Например, известно, что диметилфумарат больше подвержен гидролизу в щелочной/менее кислой среде по сравнению с более кислыми средами (Litjens et al., "In vitro pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters", BMC Pharmacology 2004, 4:22). Таким образом, считается, что диметилфумарат больше подвержен гидролизу в тонком кишечнике в сравнении с желудком. Помимо влияния pH, описанного выше, считается, что эстеразы способствуют гидролизу эфиров фумаровой кислоты.

В WO 2006/037342 описаны фармацевтические композиции с контролируемым высвобождением, содержащие эфир (эфиры) фумаровой кислоты в качестве активного вещества (веществ), при этом характеристики контролируемого высвобождения позволяют в результате уменьшить побочные эффекты, связанные с ЖКТ (желудочно-кишечный тракт).

### Задача изобретения

Задачей вариантов реализации настоящего изобретения является получение фармацевтического состава с контролируемым или замедленным высвобождением, содержащего эфир (эфиры) фумаровой кислоты в качестве активного вещества (веществ), который демонстрирует уменьшенные побочные эффекты, связанные с ЖКТ (желудочно-кишечный тракт), и/или сниженную гиперемию по сравнению с составом Фумадерм®, известным из уровня техники. Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтического состава с контролируемым или замедленным высвобождением, содержащего эфир (эфиры) фумаровой кислоты в качестве активного вещества (веществ), который обладает улучшенным фармакокинетическим профилем по сравнению с составами, известными из уровня техники. В частности, задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтического состава с контролируемым или замедленным высвобождением, содержащего эфир (эфиры) фумаровой кислоты в качестве активного вещества (веществ), который демонстрирует сниженную вариабельность ППК (AUC) и/или значений  $C_{max}$  по сравнению с составами с контролируемым высвобождением, известными из уровня

техники. В частности, задачей настоящего изобретения является получение фармацевтического состава с контролируемым или замедленным высвобождением, содержащего эфир (эфиры) фумаровой кислоты в качестве активного вещества (веществ), который демонстрирует достаточную относительную биодоступность по сравнению, например, с составом Фумадерм®, известным из уровня техники. Конкретно, задачей настоящего изобретения является получение фармацевтического состава с контролируемым или замедленным высвобождением, содержащего эфир (эфиры) фумаровой кислоты в качестве активного вещества (веществ), который демонстрирует сниженную вариабельность ППК и/или значений  $C_{max}$  по сравнению с составом Фумадерм®, известного уровня техники.

#### Краткое описание изобретения

Авторами настоящего изобретения обнаружено, что контролируемое или замедленное высвобождение одного или более эфиров фумаровой кислоты может быть достигнуто посредством таблетки с разлагаемой матрицей. Продление высвобождения активного фармацевтического ингредиента (АФИ) можно контролировать с помощью количества контролирующего скорость полимера(ов) относительно других компонентов и предполагается, что высоких местных концентраций АФИ можно избежать или снизить.

Было обнаружено, что контролируемое или замедленное высвобождение одного или более эфиров фумаровой кислоты на фармацевтически соответствующем уровне может быть достигнуто, по сравнению с Фумадермом®, из маленькой таблетки для улучшения соблюдения пациентом режима и схемы лечения, и при этом высоких местных концентраций АФИ можно избежать при обеспечении максимально полной доставки активного вещества в течение определенного периода времени после достижения участка всасывания, и в то же время может быть обеспечена сниженная вариабельность по сравнению с Фумадермом®.

Было обнаружено, что составы согласно настоящему изобретению демонстрируют хорошую корреляцию *in vitro/in vivo*. В соответствии с одним из аспектов корреляцию *in vitro/in vivo* определяют путем сравнения времени для высвобождения 80% эфира фумаровой кислоты из составов в тесте на растворимость *in vitro* с  $C_{max}$ , измеряемой *in vivo* после введения составов.

Авторы настоящего изобретения также предполагают, что контролируемое высвобождение АФИ путем эрозии матрицы минимизирует или уменьшает подвергание АФИ гидролизу в желудочно-кишечном тракте, тем самым уменьшая распад АФИ до абсорбции.

В соответствии с первым аспектом предполагается, что таким образом можно сохранить эффект лечения и в то же время существенно уменьшить некоторые или несколько нежелательных побочных эффектов или отрицательных эффектов, известных для Фумадерма®, или улучшить переносимость в сравнении с Фумадермом®.

В соответствии с другим аспектом предполагается, что таким образом можно достичь улучшенного эффекта лечения по сравнению с Фумадермом® и в то же время уменьшить нежелательные побочные эффекты, которые, как известно, возникают при лечении псориаза указанным известным из уровня техники Фумадермом®.

В соответствии с другим аспектом предполагается, что таким образом можно достичь улучшенного эффекта лечения при одновременном поддержании переносимости в сравнении с Фумадермом®.

В соответствии с другим аспектом предполагается, что таким образом можно достичь улучшенного эффекта лечения при одновременном улучшении переносимости в сравнении с Фумадермом®.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

i) от 10 до 80 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди( $C_1-C_5$ )алкилэфиров фумаровой кислоты и моно( $C_1-C_5$ )алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества;

ii) 1-50 мас.% одного или более контролирующих скорость агентов; и энтеросолюбильное покрытие, при этом указанное энтеросолюбильное покрытие наносят на уровне, составляющем 1,5-3,5 мас.% от массы ядра, при этом разложение указанной разлагаемой матрицы обеспечивает контролируемое или замедленное высвобождение указанного активного вещества.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

i) от 30 до 60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди( $C_1-C_5$ )алкилэфиров фумаровой кислоты и моно( $C_1-C_5$ )алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества;

ii) 3-40 мас.% одного или более контролирующих скорость агентов; и энтеросолюбильное покрытие, при этом указанное энтеросолюбильное покрытие наносят на уровне, составляющем 1,5-3,5 мас.% от массы ядра, при этом разложение указанной разлагаемой матрицы обеспечивает контролируемое или замедленное высвобождение указанного активного вещества.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме монолитной таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

i) от 10 до 80 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди( $C_1-$

C<sub>3</sub>алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества и

ii) 1-50 мас.% одного или более контролирующих скорость агентов; и энтеросолюбильное покрытие, при этом указанное энтеросолюбильное покрытие наносит на уровне, составляющем 1,5-3,5 мас.% от массы ядра, при этом разложение указанной разлагаемой матрицы обеспечивает контролируемое или замедленное высвобождение указанного активного вещества.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме монолитной таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

i) от 30 до 60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества;

ii) 3-40 мас.% одного или более контролирующих скорость агентов; и энтеросолюбильное покрытие, при этом указанное энтеросолюбильное покрытие наносит на уровне, составляющем 1,5-3,5 мас.% от массы ядра, при этом разложение указанной разлагаемой матрицы обеспечивает контролируемое или замедленное высвобождение указанного активного вещества.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

A) ядро таблетки, содержащее:

i) 40-60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества,

ii) 4-6 мас.% контролирующего скорость агента;

iii) 35-55 мас.% связующего вещества;

B) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до примерно 5 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

A) ядро таблетки, содержащее:

i) 30-60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества,

ii) 3-6 мас.% контролирующего скорость агента;

iii) 35-65 мас.% связующего вещества;

B) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до примерно 5 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме монолитной таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

A) ядро таблетки, содержащее:

i) 40-60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества,

ii) 4-6 мас.% контролирующего скорость агента;

iii) 35-55 мас.% связующего вещества;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до примерно 5 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме монолитной таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

А) ядро таблетки, содержащее:

i) 30-60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества,

ii) 3-6 мас.% контролирующего скорость агента;

iii) 35-65 мас.% связующего вещества;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до примерно 5 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

А) ядро таблетки, содержащее:

i) 30-60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества,

ii) 3-6 мас.% контролирующего скорость агента;

iii) 35-65 мас.% связующего вещества;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до менее примерно 10 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.%

общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме монолитной таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

А) ядро таблетки, содержащее:

i) 30-60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, их или фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества,

ii) 3-6 мас.% контролирующего скорость агента;

iii) 35-65 мас.% связующего вещества;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до менее примерно 10 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

А) ядро таблетки, содержащее:

i) 30-60 мас.% диметилфумарата,

ii) 3-6 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;

iii) 35-65 мас.% лактозы;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению диметилфумарата - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до примерно 5 мас.% диметилфумарата, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% диметилфумарата, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества диметилфумарата, содержащегося в указанном составе.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу в форме монолитной таблетки с разлагаемой матрицей, содержащему:

А) ядро таблетки, содержащее:

i) 30-60 мас.% диметилфумарата,

ii) 3-6 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;

iii) 35-65 мас.% лактозы;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению диметилфумарата - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до примерно 5 мас.% диметилфумарата, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% диметилфумарата, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.%

общего количества диметилфумарата, содержащегося в указанном составе.

В настоящем контексте термин "мас.%" относится к проценту по массе каждого компонента в ядре таблетки, что, таким образом, исключает любые внешние покрытия или пленки.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу получения состава согласно настоящему изобретению, включающему следующие этапы:

a) растворение или суспендирование либо одного из, либо как эфира фумаровой кислоты, так и контролирующего скорость агента в форме полимерного матричного вещества в воде с получением водной суспензии указанных веществ;

b) нанесение указанной водной суспензии распылением на гранулы эфира фумаровой кислоты и/или связующего вещества в течение периода времени, достаточного для получения на них равномерного покрытия;

c) сушка полученных гранул;

d) возможно просеивание или измельчение указанных гранул;

e) приготовление смеси с любыми фармацевтически приемлемыми наполнителями и добавками по существу известным способом с получением состава в виде таблетки;

f) нанесение энтеросолюбильного покрытия на указанный состав в виде таблетки по существу известным способом;

при этом любой или все из вышеуказанных этапов осуществляют при такой температуре, чтобы температура продукта не превышала 45°C.

Известно, что, например, диметилфумарат может утрачиваться при сублимации, а сублимация более выражена при более высоких температурах.

В соответствии с некоторыми аспектами изготовление составов согласно настоящему изобретению осуществляют при относительно низкой температуре для минимизации или уменьшения сублимации, и включая несколько промежуточных этапов и минимальное вовлечение немеханизированных этапов. Данные факторы способствуют тому, чтобы процесс изготовления был масштабируемым и осуществимым в промышленных условиях и в промышленном масштабе. В соответствии с некоторыми аспектами было обнаружено, что составы согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены в более крупном масштабе, таком как по меньшей мере 15 кг, таком как по меньшей мере 20 кг, таком как по меньшей мере 30 кг.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу получения состава согласно настоящему изобретению, включающему следующие этапы:

a) растворение или суспендирование контролирующего скорость агента в форме полимерного матричного вещества в воде с получением водной суспензии указанного вещества;

b) нанесение указанной водной суспензии распылением на гранулы эфира фумаровой кислоты в течение периода времени, достаточного для получения на них равномерного покрытия;

c) сушка полученных гранул;

d) возможно просеивание или измельчение указанных гранул;

e) приготовление смеси с любыми фармацевтически приемлемыми наполнителями и добавками по существу известным способом с получением состава в виде таблетки;

f) нанесение энтеросолюбильного покрытия на указанный состав в виде таблетки по существу известным способом;

при этом любой или все из вышеуказанных этапов осуществляют при такой температуре, чтобы температура продукта не превышала 45°C.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу получения состава согласно настоящему изобретению, включающему следующие этапы:

a) возможно просеивание или измельчение кристаллов эфира фумаровой кислоты;

b) смешивание указанных кристаллов эфира фумаровой кислоты, контролирующего скорость агента в форме полимерного матричного вещества и любых фармацевтически приемлемых наполнителей и добавок путем прямого прессования с получением состава в виде таблетки;

c) нанесение энтеросолюбильного покрытия на указанный состав в виде таблетки по существу известным способом;

при этом любой или все из вышеуказанных этапов осуществляют при такой температуре, чтобы температура продукта не превышала 45°C.

В соответствии с другим аспектом фармацевтический состав согласно настоящему изобретению предназначен для применения для лечения псориаза, псориатического артрита, нейродермита, воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, полиартрита, рассеянного склероза (РС), юношеского сахарного диабета, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса, СКВ (системной красной волчанки), синдрома Шегрена, пернициозной анемии, хронического активного (волчаночного) гепатита, ревматоидного артрита (РА), волчаночного нефрита, миастении гравис, увеита, рефрактерного увеита, весеннего конъюнктивита, обыкновенной пузырчатки, склеродермии, неврита зрительного нерва, боли, такой как корешковая боль, боль, связанная с радикулопатией, нейро-

патическая боль или ишиас/ишиасная боль, трансплантации органов (предупреждение отторжения), саркоидоза, липоидного некробиоза или анулярной гранулёмы.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой применение фармацевтического состава согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения псориаза, псориатического артрита, нейродермита, воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, полиартрита, рассеянного склероза (РС), юношеского сахарного диабета, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса, СКВ (системной красной волчанки), синдрома Шегрена, пернициозной анемии, хронического активного (волчаночного) гепатита, ревматоидного артрита (РА), волчаночного нефрита, миастении гравис, увеита, рефрактерного увеита, весеннего конъюнктивита, обыкновенной пузырчатки, склеродермии, неврита зрительного нерва, боли, такой как корешковая боль, боль, связанная с радикулопатией, нейропатическая боль или ишиас/ишиасная боль, трансплантации органов (предупреждение отторжения), саркоидоза, липоидного некробиоза или анулярной гранулёмы.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения псориаза, псориатического артрита, нейродермита, воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, полиартрита, рассеянного склероза (РС), юношеского сахарного диабета, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса, СКВ (системной красной волчанки), синдрома Шегрена, пернициозной анемии, хронического активного (волчаночного) гепатита, ревматоидного артрита (РА), волчаночного нефрита, миастении гравис, увеита, рефрактерного увеита, весеннего конъюнктивита, обыкновенной пузырчатки, склеродермии, неврита зрительного нерва, боли, такой как корешковая боль, боль, связанная с радикулопатией, нейропатическая боль или ишиас/ишиасная боль, трансплантации органов (предупреждение отторжения), саркоидоза, липоидного некробиоза или анулярной гранулёмы, при этом указанный способ включает пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы фармацевтического состава согласно настоящему изобретению.

#### **Пояснения к чертежам**

На фиг. 1 показаны характеристики растворения *in vitro* при 37°C с использованием прибора с лопастью для растворения при 100 об/мин с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с pH 6,8 в качестве среды для растворения для оставшегося периода проведения теста покрытых пленкой или энтеросолюбильным покрытием таблеток с разлагаемой матрицей согласно настоящему изобретению, как описано в примерах 16, 18, 20 и 22.

На фиг. 2 показаны характеристики растворения *in vitro* при 37°C с использованием прибора с лопастью для растворения при 100 об/мин с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с pH 6,8 в качестве среды для растворения для оставшегося периода проведения теста покрытой пленкой таблетки с разлагаемой матрицей согласно настоящему изобретению, как описано в примере 23.

#### **Подробное описание изобретения**

В настоящем контексте термин "АФИ", который представляет собой аббревиатуру "активного фармацевтического ингредиента", и термин "активное вещество" являются взаимозаменяемыми и относятся к эфиру (эфирам) фумаровой кислоты, который должен высвободиться из фармацевтического состава согласно настоящему изобретению.

В настоящем контексте термин "контролируемое или замедленное высвобождение" относится к высвобождению из состава, предназначенного для высвобождения эфира фумаровой кислоты пролонгированным, ретардированным, медленным и/или отсроченным способом по сравнению с высвобождением коммерчески доступного продукта Фумадерм® при тестировании в сопоставимых условиях (например, для исследований *in vivo*: эквиваленты доз со стандартизированной пищей или без нее и т.д., или для исследований *in vitro*: эквиваленты доз, прибор для проведения теста на растворимость и условия, включающие, например, композицию, объем и температуру используемой среды для растворения, скорость вращения и т.д.).

Высвобождение *in vivo* можно тестировать путем измерения концентрации в плазме в заранее определенные периоды времени и, таким образом, путем получения графика зависимости концентрации в плазме от времени для рассматриваемого эфира фумаровой кислоты или, при необходимости, его метаболита. Кроме того, предполагается, что метаболизм происходит уже в желудочно-кишечном тракте или при прохождении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, или при первом прохождении через печеночное кровообращение. Соответственно, при введении диметилфумарата соответствующим компонентом для обнаружения в плазме может являться монометилловый эфир, а не диметилловый эфир фумаровой кислоты.

Также могут быть использованы другие тесты для определения или измерения высвобождения активного вещества *in vivo*. Таким образом, животные (например, карликовые свиньи, собаки и т.д.) могут быть использованы в качестве модели. Указанные животные получают исследуемые композиции и после определенных периодов времени забирают образцы крови и определяют содержание активного компо-



нента (или его метаболита, при необходимости) в плазме или конкретных органах, или экстрагируют из содержимого кишечника.

Другой тест включает использование конкретного сегмента кишечника животного или человека. Указанный сегмент помещают в подходящее устройство, содержащее две камеры (донор и получатель), отделенные сегментом, и исследуемую композицию помещают в подходящую среду в одну камеру (донорную камеру). Композиция будет высвобождать активное вещество, которое затем переносится через сегмент кишечника. Соответственно, в подходящие интервалы времени концентрацию активного вещества (или, при необходимости, метаболита) измеряют в камере-получателе.

Специалист в данной области техники сможет применить вышеуказанный способ к конкретной композиции.

Относительно способов *in vitro*, доступны известные способы, в частности, способы, описанные в официальных фармакопейных статьях, таких как, например, Фармакопея США (USP) или Европейская Фармакопея. Специалисту в данной области техники известно, какой способ выбрать и как выбрать конкретные условия для проведения теста *in vitro*. Например, USP предписывает проведение тестов *in vitro* при  $37 \pm 1,0$ , например  $37 \pm 0,5$  градусах по Цельсию/по стоградусной шкале. В соответствии с одним из аспектов подходящий тест на растворимость представляет собой тест, в котором характеристики растворения определяют, как описано в Фармакопее США при  $37^\circ\text{C}$  с использованием прибора с лопастью для растворения при 100 об/мин с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с pH 6,8 в качестве среды для растворения в течение оставшегося периода проведения теста. Специалисту в данной области техники известно как регулировать применяемые условия, например, температуру, pH, скорость лопасти, продолжительность и т.д. В соответствии с другим аспектом тестирование растворения *in vitro* осуществляют следующим образом: используют прибор II (лопасти) USP с сосудами объемом 1 литр. Температуру бани устанавливают на  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ , а скорость лопасти на 100 об/мин. Одну таблетку помещают в один сосуд, содержащий 750 мл 0,1 Н HCl (pH 1,2), на 2 ч. После этого pH изменяют до 6,8 путем добавления 220 мл 0,2 М натрий-фосфатного буфера. Отбирают образцы по 1,5 мл в каждый момент времени отбора проб и анализируют путем ВЭЖХ на ДМФ. Параметры ВЭЖХ задают следующим образом: Колонка: Phenomenex Luna C18, 50×4,6 мм, 3 мкм; температура термостата колонки  $30^\circ\text{C}$ ; подвижная фаза: Метанол: 20 мМ фосфатный буфер pH 3,0 (35:65 об./об.), вводимый объем: 5 мкл, скорость потока: 0,8 мл/мин, длина волны детектора: 210 нм, время хроматографирования 5 мин, время удерживания ДМФ 3,5 мин.

В настоящем контексте термин "относительная биодоступность" относится к сравнению количества лекарственного средства, поглощаемого (выраженного в виде площади под кривой (ППК)) после введения двух разных составов или эталонного продукта. В настоящем контексте количество поглощаемого лекарственного средства, выраженное в виде ППК, может быть детектировано в форме фактического вводимого лекарственного средства или его метаболита. Относительная биодоступность может быть выражена в виде процента эталонной ППК, т.е. % ППК.

В настоящем контексте термин "вариабельность" относится к вариабельности ФК параметров (например,  $C_{\text{max}}$  и ППК) после введения фармацевтического состава или эталонного состава. Вариабельность может быть выражена в виде коэффициента вариации (CV) для ФК параметра, т.е. отношения стандартного отклонения и среднего значения.

В настоящем контексте термин "переносимость" относится к действию лекарственного средства, переносимому субъектами и/или пациентами. В соответствии с одним из аспектов "переносимость" определяют как действие лекарственного средства, переносимое субъектами и/или пациентами на ранних стадиях лечения, например, в течение первых трех месяцев после начала лечения, например, в течение первого месяца после начала лечения, например, в течение первых двух недель после начала лечения, например, в течение первой недели после начала лечения, например, в течение первых трех дней после начала лечения, например, в течение первого дня после начала лечения, например, после первой дозы лечения. Лекарственное средство, обладающее лучшей переносимостью, дает меньше побочных эффектов у субъекта и/или пациента в сравнении с лекарственным средством, обладающим более плохой переносимостью.

В настоящем контексте термин "отсутствие по существу" относится к уровню, составляющему менее примерно 1%, такому как менее примерно 0,5%, такому как менее примерно 0,3%, такому как примерно 0,0%.

В настоящем контексте термины "контролирующий скорость агент" и "контролирующий скорость агент в форме полимерного матричного вещества" являются взаимозаменяемыми и относятся к агенту, который может отсрочивать/замедлять и/или пролонгировать высвобождение активного вещества *in vivo* и/или *in vitro*.

Как указано выше, высвобождение *in vivo* и/или *in vitro* активного вещества является пролонгированным, медленным и/или отсроченным по сравнению с композицией коммерчески доступного Фумадерма®. В настоящем контексте термин "пролонгированный" означает, что активное вещество высвобождается в течение более длительного периода времени, чем Фумадерм®, например, по меньшей мере в

течение периода времени, который по меньшей мере в 1,2 раза, как, например, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза или по меньшей мере в 5 раз больше, чем у Фумадерма®. Таким образом, если, например, 100% диметилфумарата высвобождается из таблеток Фумадерма® через 3 ч после начала подходящего теста, то 100% диметилфумарата в композиции согласно настоящему изобретению высвобождается по меньшей мере через 3,6 ч после начала подходящего теста.

В настоящем контексте термин "отсроченный" означает, что высвобождение активного вещества начинается в более поздний момент времени по сравнению с Фумадермом® (например, через 30 мин или позже, как например 45 мин или позже, 1 ч или позже или 1,5 ч или позже).

В настоящем контексте термин "монокристаллический" относится к состоящему из одной единицы или составляющему одну единицу.

Предполагается, что состав согласно настоящему изобретению обеспечивает улучшенную переносимость, такую как меньшее число и/или менее тяжелые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как меньшее число и/или менее тяжелые случаи покраснения, такие как меньшее число и/или менее тяжелые случаи гиперемии.

Согласно настоящему изобретению побочный эффект со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может включать, но не ограничивается ими, диарею, боль в желудке, боль в животе, спазмы в животе, тошноту, вздутие, тенезмы, метеоризм, повышенную частоту стула, ощущение полноты и спазмы верхней части живота.

В настоящем контексте уменьшение побочных эффектов со стороны ЖКТ означает уменьшение тяжести и/или частоты возникновения среди данной выделываемой группы пациентов при сравнении побочных эффектов со стороны ЖКТ, наблюдаемых после введения состава согласно настоящему изобретению, с побочными эффектами со стороны ЖКТ, наблюдаемыми после введения Фумадерма®. Таким образом, уменьшение связанных с ЖКТ побочных эффектов согласно данному определению можно рассматривать как существенное уменьшение частоты возникновения любого из побочных эффектов со стороны ЖКТ, перечисленных выше, такое как по меньшей мере 10% уменьшение частоты возникновения или более предпочтительно по меньшей мере 20% уменьшение частоты возникновения или еще более предпочтительно более, чем 30% уменьшение частоты возникновения. Уменьшение связанных с ЖКТ побочных эффектов также может быть выражено в виде существенного уменьшения тяжести любого из побочных эффектов со стороны ЖКТ, перечисленных выше, такого как уменьшение тяжести и/или частоты диареи, боли в желудке, боли в животе, спазмов в животе, тошноты, вздутия, тенезмов, метеоризма, повышенной частоты стула, ощущения полноты или спазмов верхней части живота. Уменьшение связанных с ЖКТ побочных эффектов, описанных выше, можно наблюдать в условиях клинического исследования, либо сравнивая введение состава согласно настоящему изобретению напрямую с Фумадермом®, либо с плацебо. В случае контролируемого плацебо исследования частоту возникновения связанных с ЖКТ побочных эффектов у пациентов, получающих состав согласно настоящему изобретению, по сравнению с группой плацебо, можно сравнить с предыдущими исследованиями, сравнивающими Фумадерм® с плацебо (см., например, Altmeyer et al., J. Am. Acad. Dermatol. 1994; полная ссылка: Altmeyer PJ et al., Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 30:977-81).

В соответствии с другим аспектом состав согласно настоящему изобретению - при пероральном введении и по сравнению с полученным после перорального введения таблеток Фумадерма® в эквивалентной дозе - уменьшает побочные эффекты со стороны ЖКТ (частоту и/или тяжесть).

В одном из вариантов реализации указанное клиническое исследование может быть проведено, как описано ниже под заголовком "Клиническое исследование на пациентах". В другом варианте реализации указанное клиническое исследование может быть проведено, как описано ниже под заголовком "Клиническое исследование на здоровых добровольцах".

Клиническое исследование на пациентах: Как правило, в указанное исследование включают пациентов, страдающих от псориаза, и, как правило, более 10% площади поверхности тела будет поражено псориазом (тяжелый псориаз). Однако также могут быть включены пациенты, у которых поражено от 2 до 10 процентов площади поверхности тела (средний псориаз). Пациенты также могут быть отобраны на основе показателя индекса охвата и тяжести псориаза (PASI). Как правило, включают пациентов в пределах определенного диапазона показателей PASI, такого как от 10 до 40, или такого как от 12 до 30, или такого как от 15 до 25. В другом варианте реализации включают пациентов с определенным минимальным показателем PASI, таким как показатель PASI, равный по меньшей мере 8, таким как по меньшей мере 10, таким как по меньшей мере 12, таким как по меньшей мере 15. Могут быть включены пациенты с любым типом псориаза (хронический бляшечный тип, экзантемный каплевидный тип, пустулезный тип, псориазическая эритродермия или ладонно-подошвенный тип), но в некоторых случаях включают только пациентов с хроническим бляшечным типом. В большинстве случаев достаточно примерно от 15 до 20 пациентов в каждой группе лечения (состав согласно настоящему изобретению, Фумадерм® или плацебо), но более предпочтительно включают примерно от 30 до 50 пациентов в каждую группу иссле-

дования. Общая продолжительность исследования может составлять от одного дня до одной недели, но более предпочтительно исследование будет проходить в течение от 8 недель до 12 недель или до 16 недель, или дольше. Побочные эффекты могут быть, например, оценены как общее количество раз, когда об определенном побочном эффекте сообщали в каждой группе (независимо от того, сколько пациентов испытали указанный побочный эффект), или побочные эффекты могут быть оценены как количество пациентов, которые испытали определенный побочный эффект определенное количество раз, например, по меньшей мере один раз или по меньшей мере дважды, или по меньшей мере три раза в ходе продолжительности исследования. Кроме того, можно наблюдать тяжесть побочного эффекта, или определенная тяжесть побочного эффекта может быть необходима для отнесения его к побочному эффекту в исследовании. Удобный способ оценки тяжести побочного эффекта заключается в использовании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Клиническое исследование на здоровых добровольцах: Данное исследование, как правило, будет представлять собой одноцентровое исследование после открытого, рандомизированного, "перевернутого" дизайна для исследования концентраций в плазме, фармакокинетики, безопасности и переносимости фармацевтических составов согласно настоящему изобретению, возможно с использованием рыночного состава Фумадерм® в качестве эталона. Указанное исследование может быть проведено, как подробно описано в примере 25 ниже.

В соответствии с другим аспектом состав согласно настоящему изобретению - при пероральном введении и по сравнению с полученным после перорального введения таблеток Фумадерма® в эквивалентной дозе - уменьшает гиперемиию (частоту и/или тяжесть).

В настоящем контексте термин "гиперемия" описывает эпизодические приступы покраснения кожи наряду с ощущением тепла или жжения лица и/или шеи, и реже верхней части тела и живота или всего тела. Именно кратковременный характер указанных приступов отличает гиперемиию от постоянной эритемы светочувствительности или острых реакций на контакт. Повторная гиперемия в течение длительного периода времени может приводить к телеангиэктазии и иногда к классической розацеа лица (Greaves MW. Flushing and flushing syndromes, rosacea and perioral dermatitis. В: Champion RH, et al., eds. Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology, 6th ed., vol. 3. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1998: 2099-2104).

В настоящем контексте уменьшение гиперемии означает уменьшение тяжести и/или частоты возникновения/частоты гиперемии среди данной вычлечиваемой группы пациентов, наблюдаемой после введения состава согласно настоящему изобретению, по сравнению с гиперемией, наблюдаемой после введения Фумадерма®, и может быть измерено, например, как описано O'Toole et al. Cancer 2000, 88(4): p. 770-776. Таким образом, уменьшение гиперемии согласно данному определению можно рассматривать как уменьшение частоты возникновения и/или тяжести гиперемии. В соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения частота возникновения гиперемии снижена по меньшей мере примерно на четверть, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения частота возникновения снижена по меньшей мере примерно на треть, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения частота возникновения снижена по меньшей мере примерно на половину и в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения частота возникновения гиперемии снижена примерно на две трети или больше. Подобным образом, тяжесть в соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения снижена по меньшей мере примерно на четверть, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения по меньшей мере примерно на треть, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения по меньшей мере примерно на половину и в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения по меньшей мере примерно на две трети. Стопроцентное уменьшение частоты возникновения и тяжести гиперемии наиболее предпочтительно, но не является необходимым. Уменьшение гиперемии, описанное выше, можно наблюдать в условиях клинического исследования, например, путем сравнения введения соединения согласно настоящему изобретению, например, с введением Фумадерма®. В случае контролируемого Фумадермом® исследования можно сравнивать частоту возникновения и тяжесть, определяемую как легкую, среднюю или тяжелую, гиперемии у пациентов, получающих соединение согласно настоящему изобретению по сравнению с группой Фумадерма®.

В соответствии с одним из аспектов тяжесть гиперемии определяют как площадь пораженной поверхности тела.

В одном из вариантов реализации указанное клиническое исследование может быть проведено, как описано выше под заголовком "Клиническое исследование на пациентах". В другом варианте реализации указанное клиническое исследование может быть проведено, как описано выше под заголовком "Клиническое исследование на здоровых добровольцах".

В соответствии с другим аспектом состав согласно настоящему изобретению - при пероральном введении и по сравнению с полученным после перорального введения таблеток Фумадерма® в эквивалентной дозе - уменьшает покраснение (частоту и/или тяжесть).

В настоящем контексте термин "покраснение" описывает эпизодические приступы покраснения кожи. В соответствии с одним из аспектов покраснение происходит на лице, шее и реже в верхней части

тела и живота.

В настоящем контексте уменьшение покраснения означает уменьшение тяжести и/или частоты возникновения/частоты покраснения среди данной вылечиваемой группы пациентов, наблюдаемого после введения состава согласно настоящему изобретению, по сравнению с покраснением, наблюдаемым после введения Фумадерма®, и может быть оценено, например, врачом-клиницистом или медсестрой. Таким образом, уменьшение покраснения согласно данному определению можно рассматривать как уменьшение частоты возникновения и/или тяжести покраснения. В соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения частота возникновения покраснения снижена по меньшей мере примерно на четверть, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения частота возникновения снижена по меньшей мере примерно на треть, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения частота возникновения снижена по меньшей мере примерно на половину и в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения частота возникновения покраснения снижена примерно на две трети или больше.

Подобным образом, тяжесть в соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения снижена по меньшей мере примерно на четверть, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения по меньшей мере примерно на треть, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения по меньшей мере примерно на половину и в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения по меньшей мере примерно на две трети. Стопроцентное уменьшение частоты возникновения и тяжести покраснения наиболее предпочтительно, но не является необходимым. Уменьшение покраснения, описанное выше, можно наблюдать в условиях клинического исследования, например, путем сравнения введения соединения согласно настоящему изобретению, например, с введением Фумадерма®. В случае контролируемого Фумадермом® исследования, можно сравнивать частоту возникновения и тяжесть, определяемую как легкую, среднюю или тяжелую, покраснения у пациентов, получающих соединение согласно настоящему изобретению по сравнению с группой Фумадерма®.

В соответствии с одним из аспектов тяжесть покраснения определяют как площадь пораженной поверхности тела.

В одном из вариантов реализации указанное клиническое исследование может быть проведено, как описано выше под заголовком "Клиническое исследование на пациентах". В другом варианте реализации указанное клиническое исследование может быть проведено, как описано выше под заголовком "Клиническое исследование на здоровых добровольцах".

В одном из вариантов реализации относительная биодоступность состава согласно настоящему изобретению по сравнению с Фумадермом® составляет по меньшей мере примерно 75%, например по меньшей мере примерно 80%, например по меньшей мере примерно 85%, например по меньшей мере примерно 90%, например по меньшей мере примерно 95%, например, примерно 100%.

В одном из вариантов реализации относительная биодоступность состава согласно настоящему изобретению по сравнению с Фумадермом® составляет по меньшей мере примерно 100%, например по меньшей мере примерно 110%, например по меньшей мере примерно 120%, например по меньшей мере примерно 125%, например по меньшей мере примерно 130%.

В одном из вариантов реализации относительная биодоступность состава согласно настоящему изобретению по сравнению с Фумадермом® составляет не более примерно 130%, например, не более примерно 125%, например, не более примерно 120%, например, не более примерно 110%, например, не более примерно 100%.

В настоящем контексте термин "разлагаемая матрица" относится к матрице, в которой высвобождение АФИ не зависит от внутренних процессов диффузии, а скорее является результатом скорости эрозии указанной матрицы. Путем снятия эродируемых слоев матрицы хорошо контролируемым способом будут получены заранее определенные количества АФИ, при этом высвобождение АФИ зависит от скорости набухания и растворения или эрозии матрицы и от скорости растворения, растворимости и скорости диффузии АФИ.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему разлагаемую матрицу, которая содержит:

i) от 10 до 80 мас.%, например от 20 до 70 мас.%, например от 20 до 60 мас.%, например от 30 до 60 мас.%, например от 35 до 60 мас.%, например от 35 до 55 мас.%, например от 40 до 55 мас.%, например от 44 до 55 мас.%, например от 40 до 50 мас.%, например от 42 до 48 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества;

ii) от 1 до 50 мас.% одного или более контролируемых скорость агентов; и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше, при этом разложение указанной разлагаемой матрицы обеспечивает контролируемое или замедленное высвобождение указанного активного вещества.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему разлагаемую матрицу, которая содержит:

i) от 30 до 60 мас.%, например от 35 до 60 мас.%, например от 35 до 55 мас.%, например от 40 до 55

мас.%, например от 40 до 50 мас.%, например от 44 до 55 мас.%, например от 42 до 48 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества;

ii) от 3 до 40 мас.% одного или более контролирующей скорость агентов; и

энтеросолюбильное покрытие, как определено выше, при этом разложение указанной разлагаемой матрицы обеспечивает контролируемое или замедленное высвобождение указанного активного вещества.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения было обнаружено, что можно достичь замедленного высвобождения с помощью относительно низкого количества контролирующей скорость агента и в то же время по-прежнему получить достаточное воздействие лекарственного средства в узком "окне" абсорбции в тонком кишечнике и, таким образом, обеспечить благоприятные фармакокинетические свойства, такие как достаточная относительная биодоступность в сравнении, например, с составом Фумадерм®, известным из уровня техники.

В некоторых дополнительных вариантах реализации было обнаружено, что можно получать покрытия энтеросолюбильным покрытием состава с замедленным высвобождением согласно настоящему изобретению и в то же время получать достаточное воздействие лекарственного средства в узком "окне" абсорбции в тонком кишечнике и, таким образом, обеспечивать благоприятные фармакокинетические свойства, такие как достаточная относительная биодоступность в сравнении, например, с составом Фумадерм®, известным из уровня техники.

В соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения контролирующей скоростью агент представляет собой водорастворимый полимер.

В настоящем описании термин "водорастворимый полимер" означает традиционный полимер для фармацевтического применения, обладающий растворимостью более 10 мг/мл в воде. Подходящие водорастворимые полимеры, включают, но также не ограничиваются ими, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. В соответствии с одним из аспектов водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

В настоящем описании термин "водорастворимый полимер" означает традиционный полимер для фармацевтического применения, обладающий растворимостью не более 10 мг/мл в воде.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения разлагаемая матрица по существу не содержит нерастворимый в воде полимер. В соответствии с еще одним аспектом разлагаемая матрица не содержит нерастворимый в воде полимер.

В настоящем контексте термин "по существу не" относится к уровню, составляющему менее примерно 1%, например менее примерно 0,5%, например менее примерно 0,3%, например примерно 0,0%.

В соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения контролирующей скоростью агент представляет собой водорастворимый полимер, и разлагаемая матрица по существу не содержит нерастворимый в воде полимер.

В соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения контролирующей скоростью агент представляет собой водорастворимый полимер и разлагаемая матрица не содержит нерастворимый в воде полимер.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения контролирующей скоростью агент представляет собой целлюлозный полимер или производное целлюлозы, или смесь указанных веществ. В качестве неограничивающих примеров целлюлозного полимера или производного целлюлозы, или смеси указанных веществ можно указать гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и смеси указанных веществ.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения контролирующей скоростью агент представляет собой гидроксипропилцеллюлозу. Существует много разных сортов гидроксипропилцеллюлозы в зависимости от, например, ее молекулярной массы, степени этерификации, вязкости и т.д. Неограничивающие типичные варианты коммерчески доступных гидроксипропилцеллюлоз могут быть получены, например, от Aqualon или Nippon Soda под торговыми названиями Клуцель® (Klucel®) ГПЦ-L, ГПЦ-SL, ГПЦ-SSL, ГПЦ-M, ГПЦ-H и т.д. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения контролирующей скоростью агент представляет собой гидроксипропилцеллюлозу, имеющую вязкость (мПа·с), составляющую 3,0-5,9, измеренную в водном растворе, содержащем 2 мас.% сухой ГПЦ при 20°C. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения контролирующей скоростью агент представляет собой ГПЦ-SL.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения контролирующей скоростью агент присутствует в количестве, равном 1-40 мас.%, например примерно 3-35 мас.%, например примерно 4-15 мас.%, например примерно 4-10 мас.%, например примерно 3-15 мас.%, например примерно 3-10 мас.%, например примерно 3-6 мас.%, например примерно 3-5,5 мас.%, например примерно 4-6 мас.%.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения контролирующей скоростью агент присутствует в количестве, равном 1-40 мас.%, например примерно 3-35 мас.%, например примерно 4-15

мас.%, например примерно 4-10 мас.%, например примерно 3-15 мас.%, например примерно 3-10 мас.%, например примерно 3-6 мас.%, например примерно 3-5,5 мас.%, например примерно 4-6 мас.%

В другом варианте реализации настоящего изобретения контролирующей скоростью агента присутствует в количестве, равном 15-40 мас.%, например примерно 15-25 мас.%

В другом варианте реализации настоящего изобретения контролирующей скоростью агента присутствует в количестве, равном 25-40 мас.%, например примерно 35-40 мас.%

В другом варианте реализации настоящего изобретения контролирующей скоростью агента присутствует в количестве, равном 0-5 мас.%, например примерно 0-3 мас.%, например, отсутствие по существу какого-либо контролирующего скорости агента.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему разлагаемую матрицу, которая содержит:

i) от 10 до 80 мас.%, например от 20 до 70 мас.%, например от 20 до 60 мас.%, например от 30 до 60 мас.%, например от 35 до 60 мас.%, например от 35 до 55 мас.%, например от 40 до 55 мас.%, например от 40 до 50 мас.%, например от 44 до 55 мас.%, например от 42 до 48 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества; и

ii) от 0 до 40 мас.%, например от 0 до 20 мас.%, например от 0 до 10 мас.%, например от 0 до 5 мас.%, например от 0 до 1 мас.%, одного или более контролирующей скорости агентов; и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше, при этом разложение указанной разлагаемой матрицы обеспечивает контролируемое или замедленное высвобождение указанного активного вещества.

Количество, при наличии, контролирующей скорости агента варьирует в зависимости от конкретного используемого контролирующей скорости агента, направленных характеристик высвобождения, уровня и характера любых наполнителей и добавок, присутствующих в ядре таблетки, и т.д.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав дополнительно содержит связующее вещество. Неограничивающие примеры указанного вещества включают водорастворимые сахара и сахарные спирты, такие как лактоза, сахароза, глюкоза, сорбит, маннит и т.д. В одном из вариантов, указанное связующее вещество представляет собой лактозу. Лактоза коммерчески доступна в ряде разных сортов в зависимости (в том числе) от используемого способа производства, приводящего к диапазону размеров частиц, распределения частиц по размерам и т.д. Примеры лактозы включают, но не ограничиваются ими, безводную лактозу, лактозу, полученную из моногидрата альфа-лактозы, агломерированную лактозу, гранулированную лактозу, кристаллическую лактозу, кристаллическую, просеянную лактозу (например, ПризмаЛак® (PrismaLac®), такой как ПризмаЛак® 40), кристаллическую, абразивную лактозу (например, ГрануЛак® (GranuLac®), такой как ГрануЛак® 70, ГрануЛак® 140, ГрануЛак® 200, ГрануЛак® 230 и ГрануЛак® 400), улучшенную лактозу, агломерированную лактозу (например, Таблетоза® (Tabletose®), такая как Таблетоза® 70, Таблетоза® 80 и Таблетоза® 100), улучшенную лактозу, высушенную распылением лактозу (ФлоуЛак® (FlowLac®), такой как ФлоуЛак® 90 и ФлоуЛак® 100). Лактоза доступна, например, от Meggle Pharma под торговыми названиями ПризмаЛак®, КапсуЛак® (Capsulac®), такой как КапсуЛак® 60, СашеЛак® (SacheLac®), СфероЛак® (SpheroLac®), ИнгаЛак® (Inhalac®), ГрануЛак®, такой как ГрануЛак® 70, ГрануЛак® 140, ГрануЛак® 200, ГрануЛак® 230 и ГрануЛак® 400, СорбоЛак® (SorboLac®), Таблетоза®, такая как Таблетоза® 70, Таблетоза® 80 и Таблетоза® 100, ФлоуЛак® (FlowLac®), такой как ФлоуЛак® 90 и ФлоуЛак® 100.

В соответствии с одним из аспектов лактоза представляет собой агломерированную лактозу. В соответствии с другим аспектом лактоза представляет собой высушенную распылением лактозу. В соответствии с другим аспектом лактоза представляет собой абразивную лактозу.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

i) от 40 до 60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества;

ii) 4-6 мас.% контролирующей скорости агента;

iii) 35-55 мас.% связующего вещества и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

i) от 40 до 60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества;

ii) 15-50 мас.% контролирующей скорости агента;

iii) 5-30 мас.% связующего вещества и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше.



В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

i) от 42 до 48 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества;

ii) 3-5,5 мас.% контролирующего скорость агента;

iii) 45-52 мас.% связующего вещества;

iv) 0,2-0,5 мас.% смазывающего вещества;

и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше;

и возможно 0,05-0,2 мас.% контролирующей текучесть агентов.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

i) от 30 до 60 мас.% диметилфумарата;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 35-65 мас.% лактозы;

и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше;

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

i) от 35 до 55 мас.% диметилфумарата;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 40-60 мас.% лактозы;

и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

i) от 40 до 50 мас.% диметилфумарата;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 45-55 мас.% лактозы;

и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

i) от 42 до 48 мас.% диметилфумарата;

ii) 3-5,5 мас.% ГПЦ;

iii) 45-52 мас.% лактозы;

и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

i) от 30 до 60 мас.% диметилфумарата;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 35-65 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния;

и возможно 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния;

и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

i) от 35 до 55 мас.% диметилфумарата;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 40-60 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния;

и возможно 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния;

и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

i) от 40 до 50 мас.% диметилфумарата;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 45-55 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния;

и возможно 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния;

и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

i) от 42 до 48 мас.% диметилфумарата;

ii) 3-5,5 мас.% ГПЦ;



- iii) 45-52 мас.% лактозы;
  - iv) 0,2-0,5 мас.% стеарата магния;
- и возможно 0,05-0,2 мас.% диоксида кремния;
- и энтеросолюбильное покрытие, как определено выше.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 30 до 60 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-5% частиц имеют размер >500 мкм и 45-53% частиц имеют размер >250 мкм, и 7-15% частиц имеют размер <100 мкм;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 35-65 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния и 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 35 до 55 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-5% частиц имеют размер >500 мкм и 45-53% частиц имеют размер >250 мкм, и 7-15% частиц имеют размер <100 мкм;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 40-60 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния и 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 40 до 50 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-5% частиц имеют размер >500 мкм и 45-53% частиц имеют размер >250 мкм, и 7-15% частиц имеют размер <100 мкм;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 45-55 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния и 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 42 до 48 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-5% частиц имеют размер >500 мкм и 45-53% частиц имеют размер >250 мкм, и 7-15% частиц имеют размер <100 мкм;

ii) 3-5,5 мас.% ГПЦ;

iii) 45-52 мас.% лактозы;

iv) 0,2-0,5 мас.% стеарата магния и 0,05-0,2 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 30 до 60 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-7% частиц имеют размер >500 мкм и 42-59% частиц имеют размер >250 мкм, и 3-12% частиц имеют размер <100 мкм;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 35-65 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния и 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 35 до 55 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-7% частиц имеют размер >500 мкм и 42-59% частиц имеют размер >250 мкм, и 3-12% частиц имеют размер <100 мкм;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 40-60 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния и 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 40 до 50 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-7% частиц имеют размер >500 мкм и 42-59% частиц имеют размер >250 мкм, и 3-12% частиц имеют размер <100 мкм;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 45-55 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния и 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 42 до 48 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-7% частиц имеют размер >500 мкм и 42-59% частиц имеют размер >250 мкм, и 3-12% частиц имеют размер <100 мкм;

ii) 3-5,5 мас.% ГПЦ;

iii) 45-52 мас.% лактозы;

iv) 0,2-0,5 мас.% стеарата магния и 0,05-0,2 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 30 до 60 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-10% частиц имеют размер >500 мкм и 40-65% частиц имеют размер >250 мкм, и 2-10% частиц имеют размер <100 мкм; ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 35-65 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния и 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 35 до 55 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-10% частиц имеют размер >500 мкм и 40-65% частиц имеют размер >250 мкм, и 2-10% частиц имеют размер <100 мкм;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 40-60 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния и 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 40 до 50 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-10% частиц имеют размер >500 мкм и 40-65% частиц имеют размер >250 мкм, и 2-10% частиц имеют размер <100 мкм;

ii) 3-6 мас.% ГПЦ;

iii) 45-55 мас.% лактозы;

iv) 0,15-0,7 мас.% стеарата магния и 0,05-0,25 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит:

А) ядро таблетки, состоящее из:

i) от 42 до 48 мас.% диметилфумарата в качестве активного вещества, обладающего распределением частиц по размерам таким, что 0-10% частиц имеют размер  $>500$  мкм и 40-65% частиц имеют размер  $>250$  мкм, и 2-10% частиц имеют размер  $<100$  мкм;

ii) 3-5,5 мас.% ГПЦ;

iii) 45-52 мас.% лактозы;

iv) 0,2-0,5 мас.% стеарата магния и 0,05-0,2 мас.% диоксида кремния; и

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра.

В одном из вариантов реализации состав согласно настоящему изобретению дополнительно содержит один или более смазывающих веществ.

В одном из вариантов реализации состав согласно настоящему изобретению дополнительно содержит один или более контролирующих текучесть агентов.

В одном из вариантов реализации состав согласно настоящему изобретению дополнительно содержит один или более смазывающих веществ и один или более контролирующих текучесть агентов.

В одном из вариантов реализации состав согласно настоящему изобретению дополнительно содержит фармацевтически приемлемые наполнители и добавки, выбранные из группы, включающей смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, разрыхлители, контролирующие текучесть агенты, солибулизаторы, регулирующие pH агенты, поверхностно-активные вещества и эмульгаторы.

В одном из вариантов реализации состав согласно настоящему изобретению изготавливают без применения разрыхлителя.

Некоторые составы согласно настоящему изобретению демонстрируют двухфазные характеристики растворения *in vitro*, при этом высвобождение АФИ, такого как диметилфумарат, протекает медленнее в кислой среде в первые два часа в приборе для растворения USP, и быстрее, как только среду для растворения изменяют до pH 6,8, несмотря на то, что растворимость АФИ может быть одинаковой в кислой и щелочной среде. Таким образом, для лекарственных средств, для которых необходимо относительно низкое воздействие на желудок, но в то же время необходимо высвобождение/абсорбция в тонком кишечнике, можно будет ограничивать воздействие АФИ на желудок и в то же время оптимизировать воздействие АФИ на тонкий кишечник. В одном из вариантов реализации характеристики растворения *in vitro* состава являются двухфазными, т.е. высвобождение АФИ протекает медленнее в кислой среде в первые два часа в приборе для растворения USP, и быстрее, как только среду для растворения изменяют до pH 6,8.

Скорость растворения *in vitro* описывает, как высвобождаемое количество АФИ, содержащегося в составе согласно настоящему изобретению - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* - меняется со временем. Более высокая/быстрая скорость растворения *in vitro* означает, что большее количество АФИ высвобождается в течение определенного периода времени, и более низкая/медленная скорость растворения *in vitro* означает, что меньшее количество АФИ высвобождается в течение того же периода времени - при подвергании одинаковым условиям тестирования растворения *in vitro*.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения в тесте на растворимость *in vitro*, применяемом для определения скорости растворения *in vitro*, используют 0,1 Н соляную кислоту в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч теста, а затем 0,05 М фосфатный буфер с pH 6,8 в качестве среды для растворения.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения скорость растворения *in vitro* АФИ, содержащегося в непокрытом энтеросолюбильным покрытием составе согласно настоящему изобретению - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с pH 6,8 в качестве среды для растворения - выше в указанной буферной (pH 6,8) фазе в сравнении с кислотной фазой (0,1 Н соляная кислота в качестве среды для растворения) теста на растворимость *in vitro*, например, по меньшей мере на 10% выше, например, по меньшей мере на 20% выше, например, по меньшей мере на 30% выше, например, по меньшей мере на 40% выше, например, по меньшей мере на 50% выше, например, по меньшей мере на 60% выше, например, по меньшей мере на 70% выше, например, по меньшей мере на 80% выше, например, по меньшей мере на 90% выше, например, по меньшей мере на 100% выше, например, по меньшей мере на 125% выше, например, по меньшей мере на 150% выше, например, по меньшей мере на 200% выше, например, по меньшей мере на 250% выше, например, по меньшей мере на 300% выше, например, по меньшей мере на 350% выше, например, по меньшей мере на 400% выше в буферной (pH 6,8) фазе в сравнении с кислотной фазой (0,1 Н соляная кислота в качестве среды для растворения) теста на растворимость *in vitro*. В одном из вариантов реализации сравнение проводят между скоростью растворения *in vitro* в течение первого часа теста (между временем = 0 и временем = 1 час) и скоростью растворения *in vitro* на 3 часа (между временем = 2 часа и временем = 3 часа) теста. В другом варианте реализации сравнение проводят между скоростью растворения *in vitro* в течение первых двух

часов теста (между временем = 0 и временем = 2 часа) и скоростью растворения *in vitro* на 3 часа (между временем = 2 часа и временем = 3 часа) теста. В другом варианте реализации сравнение проводят между скоростью растворения *in vitro* в течение первых двух часов теста (между временем = 0 и временем = 2 часа) и скоростью растворения *in vitro* в последующие 2 часа (между временем = 2 часа и временем = 4 часа) теста. В другом варианте реализации сравнение проводят между скоростью растворения *in vitro* в течение первого часа теста (между временем = 0 и временем = 1 час) и скоростью растворения *in vitro* между временем = 2 часа и временем = 2,5 часа теста.

В одном из вариантов реализации состав согласно настоящему изобретению дополнительно содержит одну или более оболочек. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения указанную одну или более оболочек добавляют для улучшения стабильности и характеристик глотания таблеток или для отсрочивания высвобождения АФИ. В одном из вариантов реализации указанные покрытия представляют собой энтеросолюбильные покрытия и, возможно, пленочные покрытия. Пленочное покрытие может улучшать характеристики глотания, а также стабильность, и также может снижать риск сублимации активного фармацевтического компонента. Кроме того, пленочное покрытие может улучшать аспект безопасности обращения с таблетками. Пленочное покрытие с вышележащим энтеросолюбильным покрытием или энтеросолюбильное покрытие само по себе может обладать преимуществами, схожими с перечисленными выше для пленочного покрытия. Однако, кроме того, активный фармацевтический компонент может не высвободиться в кислой среде желудка, что потенциально защищает слизистую оболочку желудка от раздражения, если АФИ обладает раздражающим действием в отношении слизистой оболочки желудка.

Согласно изобретению указанное покрытие представляет собой энтеросолюбильное покрытие.

Вещества энтеросолюбильного покрытия могут быть выбраны из любого из ряда коммерчески доступных веществ покрытия. Неограничивающие примеры указанных веществ включают Эудрагит® (Eudragit®) E, L, S, L30D55, Колликоат® (Kollicoat®) 30D, ацетатфталат целлюлозы, поливинилацетатфталат и фталат гипромеллозы.

Согласно изобретению, указанное энтеросолюбильное покрытие наносят на уровне, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы ядра, таком как примерно 2,0-3,5 мас.% от массы ядра, таком как примерно 2-3 мас.% от массы ядра.

Энтеросолюбильное покрытие представляет собой известный подход для предупреждения или минимизации высвобождения лекарственного средства в желудке и обеспечения высвобождения в тонком кишечнике. Указанные энтеросолюбильные полимерные покрытия действуют по принципу зависимой от pH растворимости: нерастворимы в условиях низкого pH желудка, но растворимы в близкой к нейтральной по pH среде проксимального тонкого кишечника, имеющей pH в диапазоне 5-6.

Для лекарственных средств, для которых необходима абсорбция в тонком кишечнике, это оставляет открытым только узкое "окно" высвобождения, такое как примерно 5 ч, такое как примерно 4 часа, такое как примерно 3 часа, такое как примерно 2/4 часа, такое как примерно 2 часа между солиubilизацией энтеросолюбильного покрытия и высвобождением АФИ из состава. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения было обнаружено, что быстрая солиubilизация энтеросолюбильного покрытия возможна путем нанесения относительно тонкого покрытия при по-прежнему неожиданном получении необходимой защиты от кислой среды желудка, как, например, показано - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 N соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение 2 ч - менее 10%, например менее 5%, например менее 2%, например примерно 0% высвобождением эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения высвобождение эфира фумаровой кислоты *in vivo* демонстрирует более раннее начало высвобождения, чем состав Фумадерм® известного уровня техники, например, по меньшей мере на 20 мин, по меньшей мере на 30 мин, по меньшей мере на 40 мин, по меньшей мере на 50 мин, по меньшей мере на 60 мин, по меньшей мере на 70 мин, по меньшей мере на 80 мин, по меньшей мере на 90 мин, по меньшей мере на 100 мин, по меньшей мере на 110 мин или по меньшей мере на 120 мин раньше, чем Фумадерм® натошак.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит энтеросолюбильное покрытие, и высвобождение эфира фумаровой кислоты *in vivo* демонстрирует более раннее начало высвобождения, чем состав Фумадерм® известного уровня техники, например, по меньшей мере на 20 мин, по меньшей мере на 30 мин, по меньшей мере на 40 мин, по меньшей мере на 50 мин, по меньшей мере на 60 мин, по меньшей мере на 70 мин, по меньшей мере на 80 мин, по меньшей мере на 90 мин, по меньшей мере на 100 мин, по меньшей мере на 110 мин или по меньшей мере на 120 мин раньше, чем Фумадерм® натошак.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения высвобождение эфира фумаровой кислоты *in vivo* демонстрирует разницу во времени, составляющую от 15 мин до 2 ч натошак, такую как разница во времени, составляющая не более 120 мин, не более 110 мин, не более 100 мин, не более 90 мин, не более 80 мин, не более 70 мин, не более 60 мин, не более 50 мин, не более 40 мин, не более 30 мин, не более 20 мин или не более 15 мин натошак.











количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения высвобождение эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - происходит следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до примерно 5 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе, и в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 5 до примерно 25 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе; и в течение первых 3,5 ч после начала теста высвобождается от примерно 10 до примерно 30 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе; и в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 40 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе; и в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 30 до примерно 50 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения высвобождение эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - происходит следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до примерно 5 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе, и в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 2 до примерно 20 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе; и в течение первых 3,5 ч после начала теста высвобождается от примерно 5 до примерно 20 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе; и в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 5 до примерно 25 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения высвобождение эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - происходит следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до примерно 5 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе, и в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 2 до примерно 20 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе; и в течение первых 3,5 ч после начала теста высвобождается от примерно 5 до примерно 20 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе; и в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 5 до примерно 25 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе; и в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 10 до примерно 30 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения высвобождение обладает кинетическими характеристиками высвобождения нулевого порядка, первого порядка или с квадратным корнем (Хигучи).

В другом варианте реализации высвобождение *in vitro* обладает комбинацией кинетических характеристик высвобождения нулевого порядка, первого порядка, и с квадратным корнем (Хигучи), например, комбинацией характеристик высвобождения *in vitro* нулевого и первого порядка.

Разные кинетические модели, такие как нулевого порядка (1), первого порядка (2), квадратного корня (уравнение Хигучи) (3), могут быть применены для объяснения кинетики высвобождения лекарственного средства.

$$1: M_t = M_0 + k_0 \cdot t$$

$$2: \ln M_t = \ln M + k_1 \cdot t$$

$$3: M_t = M_0 + k_H \cdot t^{1/2}$$

В данных уравнениях  $M_t$  представляет собой общее количество лекарственного средства, высвобождаемого в какой-либо определенный момент времени, и  $M_0$  представляет собой дозу активного вещества, включенного в фармацевтическую композицию,  $k_0$ ,  $k_1$  и  $k_H$  представляют собой константы скорости для уравнения нулевого порядка, первого порядка и уравнения Хигучи соответственно.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к характеристикам высвобождения растворения нулевого порядка. Другой аспект относится к характеристикам высвобождения растворения первого порядка. Другой аспект относится к характеристикам высвобождения растворения с квадратным корнем (уравнение Хигучи).

Активное вещество в составе согласно настоящему изобретению представляет собой любой эфир фумаровой кислоты.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения эфир фумаровой кислоты предпочтительно выбран из группы, состоящей из диметилфумарата, диэтилфумарата, дипропилфумарата, дибу-

тилфумарата, дипентилфумарата, метилэтилфумарата, метилпропилфумарата, метилбутилфумарата, метилпентилфумарата, монометилфумарата, моноэтилфумарата, монопропилфумарата, монобутилфумарата и монопентилфумарата, включая фармацевтически приемлемые соли указанных веществ.

Фармацевтически приемлемые соли указанных веществ включают соли металлов, такие как соль, выбранная из солей щелочных металлов и солей щелочноземельных металлов, включающих соли натрия, калия, кальция, магния, стронция или цинка, соли аминокислот и т.д.

В другом варианте реализации настоящего изобретения эфир фумаровой кислоты присутствует в форме моносахаридного эфира, такого как, например, описан в EP06753340.6.

В другом варианте реализации настоящего изобретения эфир фумаровой кислоты присутствует в форме соли аминокислоты. Аминокислота может представлять собой встречающуюся в природе аминокислоту, такую как глицин, аланин, валин, норвалин, изовалин, лейцин, норлейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, серин, треонин, цистеин, пеницилламин, тирозин, аспарагин, глутамин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, орнитин, лизин, аргинин, гистидин, пролин, 4-гидроксипролин и пипеколиновая кислота.

В конкретном варианте реализации настоящего изобретения эфир фумаровой кислоты представляет собой моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфир фумаровой кислоты, присутствующий в форме фармацевтически приемлемой соли. Подходящие соли представляют собой, например, соли металлов, такие как соль, выбранная из солей щелочных металлов и солей щелочноземельных металлов, включающих соль натрия, калия, кальция, магния, стронция или цинка.

Термин (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил относится к разветвленной или неразветвленной алкильной группе, содержащей от одного до пяти атомов углерода включительно, такой как метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-пропил и пентил.

В другом варианте реализации состав согласно настоящему изобретению содержит диметилфумарат в качестве активного вещества.

В другом варианте реализации состав согласно настоящему изобретению содержит монометилфумарат в качестве активного вещества, возможно в форме фармацевтически приемлемой соли, как например, его натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая, стронциевая и/или цинковая соль.

В другом варианте реализации состав согласно настоящему изобретению содержит монометилфумарат в качестве активного вещества, возможно в форме соли аминокислоты.

В другом варианте реализации состав согласно настоящему изобретению по существу состоит из диметилфумарата в качестве активного вещества.

В другом варианте реализации состав согласно настоящему изобретению состоит из диметилфумарата в качестве активного вещества.

В другом варианте реализации состав согласно настоящему изобретению по существу состоит из монометилфумарата в качестве активного вещества, возможно в форме фармацевтически приемлемой соли, как например, его натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая, стронциевая и/или цинковая соль.

В другом варианте реализации состав согласно настоящему изобретению состоит из монометилфумарата в качестве активного вещества, возможно в форме фармацевтически приемлемой соли, как например, его натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая, стронциевая и/или цинковая соль.

В другом варианте реализации состав согласно настоящему изобретению содержит диметилфумарат и монометилфумарат (возможно в форме фармацевтически приемлемой соли, как например, его натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая, стронциевая и/или цинковая соль) в качестве активных веществ в массовом соотношении от примерно 1:10 до примерно 10:1.

В другом варианте реализации состав согласно настоящему изобретению по существу состоит из диметилфумарата и монометилфумарата (возможно в форме фармацевтически приемлемой соли, как например, его натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая, стронциевая и/или цинковая соль) в качестве активных веществ в массовом соотношении от примерно 1:10 до примерно 10:1.

В другом варианте реализации состав согласно настоящему изобретению состоит из диметилфумарата и монометилфумарата (возможно в форме фармацевтически приемлемой соли, как например, его натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая, стронциевая и/или цинковая соль) в качестве активных веществ в массовом соотношении от примерно 1:10 до примерно 10:1.

В одном из вариантов реализации состав согласно настоящему изобретению предназначен для введения один, два или три раза в сутки.

В одном из вариантов реализации указанный состав предназначен для введения один раз в сутки.

В одном из вариантов реализации указанный состав предназначен для введения два раза в сутки.

Суточная доза фармацевтического состава с контролируемым высвобождением согласно настоящему изобретению, которую вводят для лечения пациента, зависит от ряда факторов, среди которых включены, без ограничения, масса и возраст, и первопричины выливаемого состояния или заболевания, и ее определение находится в рамках компетенции врача.

В соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения суточная доза может составлять, например, от 200 до 400 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах, в соответствии с другим аспектом от 300 до 500 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах, в соответствии с другим

аспектом от 400 до 600 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах, в соответствии с другим аспектом от 500 до 700 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах, в соответствии с другим аспектом от 600 до 800 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах, в соответствии с другим аспектом от 700 до 900 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах, в соответствии с другим аспектом от 800 до 1000 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах, в соответствии с другим аспектом от 900 до 1100 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах, в соответствии с другим аспектом от 1000 до 1200 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах, в соответствии с другим аспектом от 1100 до 1300 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах, в соответствии с другим аспектом от 1200 до 1400 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах, и в соответствии с еще одним аспектом от 1300 до 2000 мг активного вещества, вводимые в одной-трех дозах.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой фармацевтический состав, содержащий:

- i) от 40 до 55 мас.% диметилфумарата;
- ii) 4-6 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;
- iii) 35-55 мас.% лактозы.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой фармацевтический состав, содержащий:

- i) от 30 до 60 мас.% диметилфумарата;
- ii) 3-6 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;
- iii) 35-65 мас.% лактозы.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой фармацевтический состав в форме таблетки с разлагаемой матрицей, содержащий:

А) ядро таблетки, содержащее:

i) 40-60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества,

- ii) 4-6 мас.% контролирующего скорость агента;
- iii) 35-55 мас.% связующего вещества;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до менее примерно 10 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой фармацевтический состав в форме таблетки с разлагаемой матрицей, содержащий:

А) ядро таблетки, содержащее:

i) 30-60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества,

- ii) 3-6 мас.% контролирующего скорость агента;
- iii) 35-65 мас.% связующего вещества;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до менее примерно 10 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой фармацевтический состав в форме монолитной таблетки с разлагаемой матрицей, содержащий:

А) ядро таблетки, содержащее:

i) 40-60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества,

ii) 4-6 мас.% контролирующего скорость агента;

iii) 35-55 мас.% связующего вещества;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до менее примерно 10 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой фармацевтический состав в форме монолитной таблетки с разлагаемой матрицей, содержащий:

А) ядро таблетки, содержащее:

i) 30-60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества,

ii) 3-6 мас.% контролирующего скорость агента;

iii) 35-65 мас.% связующего вещества;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению эфира фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до менее примерно 10 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой фармацевтический состав в форме таблетки с разлагаемой матрицей, содержащий:

А) ядро таблетки, содержащее:

i) 40-55 мас.% диметилфумарата,

ii) 4-6 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;

iii) 35-55 мас.% лактозы;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению диметилфумарата - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до менее примерно 10 мас.% диметилфумарата, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% диметилфумарата, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества диметилфумарата, содержащегося в указанном составе.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой фармацевтический состав в форме монолитной таблетки с разлагаемой матрицей, содержащий:

А) Ядро таблетки, содержащее:

- i) 40-55 мас.% диметилфумарата,
- ii) 4-6 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;
- iii) 35-55 мас.% лактозы;

В) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем примерно 1,5-3,5 мас.% от массы указанного ядра;

при этом разложение указанной разлагаемой матрицы приводит к высвобождению диметилфумарата - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с pH 6,8 в качестве среды для растворения - следующим образом:

в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до менее примерно 10 мас.% диметилфумарата, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% диметилфумарата, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 4 ч после начала теста высвобождается от примерно 50 до примерно 98 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в указанном составе, и/или

в течение первых 5 ч после начала теста высвобождается от примерно 70 до примерно 100 мас.% общего количества диметилфумарата, содержащегося в указанном составе.

Получение таблеток с разлагаемой матрицей согласно настоящему изобретению может быть осуществлено путем грануляции с последующим таблетированием и, возможно, нанесением пленочного и/или энтеросолюбильного покрытия на полученные ядра таблеток. Ядро может быть получено, например, путем традиционной влажной грануляции или непрерывной грануляции, такой как экструзия с последующим компактированием гранул в таблетки. Затем на ядро может быть нанесено покрытие с применением подходящей технологии, предпочтительно воздушно-суспензионным способом.

Один из аспектов настоящего изобретения представляет собой способ получения состава согласно настоящему изобретению, включающий следующие этапы:

а) растворение (или суспендирование) либо одного из, либо как эфира фумаровой кислоты, так и возможно контролирующего скорость агента в форме полимерного матричного вещества в воде с получением водной суспензии указанных веществ;

б) нанесение указанной водной суспензии распылением на гранулы эфира фумаровой кислоты и/или связующего вещества в течение периода времени, достаточного для получения на них равномерно покрытия;

с) сушка полученных гранул;

д) возможно просеивание или измельчение указанных гранул;

е) приготовление смеси с любыми фармацевтически приемлемыми наполнителями и добавками по существу известным способом с получением состава в виде таблетки;

ф) возможно нанесение пленочного и/или энтеросолюбильного покрытия на указанный состав в виде таблетки по существу известным способом;

при этом любой или все из вышеуказанных этапов осуществляют при такой температуре, чтобы температура продукта не превышала 45°C. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения любой или все из вышеуказанных этапов осуществляют при такой температуре, чтобы температура продукта не превышала 40°C, например, не превышала 35°C, например, не превышала 30°C. Таким образом, неожиданно было показано, что получение состава согласно настоящему изобретению может быть осуществлено путем использования только воды в качестве растворителя, что, таким образом, избавляет от необходимости в каких-либо органических растворителях. Кроме того, все этапы способа могут быть осуществлены при довольно низкой температуре. Таким образом, минимизируют или снижают любую сублимацию активного фармацевтического компонента и получают энергосберегающий способ, уменьшающий потерю АФИ, что, таким образом, снижает стоимость, а также повышает экологическую безопасность и безопасность рабочих.

В настоящем контексте размер частиц измеряют путем традиционного анализа при помощи сит, известного специалисту в данной области техники.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения эфир фумаровой кислоты тонко измельчают с получением размера частиц, при котором по меньшей мере 90% частиц имеют размер не более 50 мкм, например, не более 30 мкм, например, не более 10 мкм, перед этапом а) выше.

В другом варианте реализации средний размер частиц активного фармацевтического компонента

(эфира (эфиров) фумаровой кислоты) уменьшают, например, путем просеивания или измельчения так, что по меньшей мере 50% частиц имеют размер менее 800 мкм, например, менее 600 мкм, например, менее 500 мкм, например, менее 400 мкм, например, менее 200 мкм перед этапом а) выше.

В другом варианте реализации средний размер частиц активного фармацевтического компонента (эфира (эфиров) фумаровой кислоты) уменьшают, например, путем просеивания или измельчения так, что по меньшей мере 80% частиц имеют размер менее 800 мкм, например, менее 600 мкм, например, менее 500 мкм, например, менее 400 мкм, например, менее 200 мкм перед этапом а) выше.

В другом варианте реализации средний размер частиц активного фармацевтического компонента (эфира (эфиров) фумаровой кислоты) уменьшают, например, путем просеивания или измельчения так, что по меньшей мере 90% частиц имеют размер менее 800 мкм, например, менее 600 мкм, например, менее 500 мкм, например, менее 400 мкм, например, менее 200 мкм перед этапом а) выше.

В другом варианте реализации кристаллы эфира фумаровой кислоты просеивают или измельчают так, что 90% частиц имеют размер в диапазоне 5-1000 мкм, такой как в диапазоне 10-900 мкм, такой как в диапазоне 20-800 мкм, такой как в диапазоне 30-750 мкм, такой как в диапазоне 40-600 мкм, такой как в диапазоне 50-500 мкм, такой как в диапазоне 100-400 мкм, такой как в диапазоне 200-300 мкм, такой как в диапазоне 300-600 мкм, такой как в диапазоне 300-400 мкм, такой как в диапазоне 400-600 мкм или, такой как в диапазоне 500-600 мкм перед этапом а) выше.

В другом варианте реализации средний размер частиц активного фармацевтического компонента (эфира (эфиров) фумаровой кислоты) находится в диапазоне 5-1000 мкм, такой как в диапазоне 10-900 мкм, такой как в диапазоне 20-800 мкм, такой как в диапазоне 30-750 мкм, такой как в диапазоне 40-600 мкм, такой как в диапазоне 50-500 мкм, такой как в диапазоне 100-400 мкм, такой как в диапазоне 200-300 мкм, такой как в диапазоне 300-600 мкм, такой как в диапазоне 300-400 мкм, такой как в диапазоне 400-600 мкм или, такой как в диапазоне 500-600 мкм перед этапом а) выше.

В другом варианте реализации распределение частиц активного фармацевтического компонента (эфира (эфиров) фумаровой кислоты) по размерам является таким, что 0-5% частиц имеют размер >500 мкм и 45-53% частиц имеют размер >250 мкм, перед этапом а) выше. В одном из его вариантов 7-15% частиц имеют размер <100 мкм перед этапом а) выше.

В другом варианте реализации распределение частиц активного фармацевтического компонента (эфира (эфиров) фумаровой кислоты) по размерам является таким, что 0-7% частиц имеют размер >500 мкм и 42-59% частиц имеют размер >250 мкм, перед этапом а) выше. В одном из его вариантов 3-12% частиц имеют размер <100 мкм перед этапом а) выше.

В другом варианте реализации распределение частиц активного фармацевтического компонента (эфира (эфиров) фумаровой кислоты) по размерам является таким, что 0-10% частиц имеют размер >500 мкм и 40-65% частиц имеют размер >250 мкм, перед этапом а) выше. В одном из его вариантов 2-10% частиц имеют размер <100 мкм перед этапом а) выше.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения средний размер частиц активного фармацевтического компонента (эфира (эфиров) фумаровой кислоты) уменьшают, например, путем просеивания или измельчения, при этом указанное просеивание или измельчение осуществляют с образованием минимального количества тепла. Таким образом, минимизируют или снижают любую сублимацию активного фармацевтического компонента и получают энергосберегающий способ, уменьшающий потерю АФИ, что таким образом, снижает стоимость, а также повышает экологическую безопасность и безопасность рабочих. Просеивание или измельчение может происходить в один этап просеивания или измельчения или может быть повторено несколько раз для получения необходимого распределения частиц. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения просеивание или измельчение происходит в два этапа. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения, в котором просеивание или измельчение осуществляют в несколько этапов, агент для уменьшения агломерации добавляют между данными этапами.

Не являясь связанными рамками какой-либо конкретной теории, авторы настоящего изобретения считают, что активный фармацевтический компонент (эфир (эфир) фумаровой кислоты), обладающий распределением частиц по размерам в вышеуказанных диапазонах, приводит к более медленному растворению *in vitro* и, таким образом, позволяет использовать более низкое количество контролирующего скорость агента по сравнению с составом, обладающим распределением частиц по размерам с большим размером частиц, например, таким, что более 10% частиц имеют размер >500 мкм и/или более 65% частиц имеют размер >250 мкм.

В соответствии с одним из аспектов более низкое количество контролирующего скорость агента позволяет изготавливать таблетку с высокой загрузкой лекарственного средства, такой как по меньшей мере 40, 45, 50, 55 или 60% активного фармацевтического компонента исходя из общей массы таблетки.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения этап б) осуществляют в грануляторе с псевдооживленным слоем.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ получения состава согласно настоящему изобретению, включающий следующие этапы:

а) растворение (или суспендирование) контролирующего скорость агента в форме полимерного

матричного вещества в воде с получением водной суспензии указанного вещества;

b) нанесение указанной водной суспензии распылением на гранулы эфира фумаровой кислоты в течение периода времени, достаточного для получения на них равномерного покрытия;

c) сушка полученных гранул;

d) возможно просеивание или измельчение указанных гранул;

e) приготовление смеси с любыми фармацевтически приемлемыми наполнителями и добавками по существу известным способом с получением состава в виде таблетки;

f) возможно, нанесение пленочного и/или энтеросолюбильного покрытия на указанный состав в виде таблетки по существу известным способом;

при этом любой или все из вышеуказанных этапов осуществляют при такой температуре, чтобы температура продукта не превышала 45°C. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения любой или все из вышеуказанных этапов осуществляют при такой температуре, чтобы температура продукта не превышала 40°C, например, не превышала 35°C, например, не превышала 30°C. Таким образом, минимизируют или снижают любую сублимацию активного фармацевтического компонента и получают энергосберегающий способ, уменьшающий потерю АФИ, что, таким образом, снижает стоимость, а также повышает экологическую безопасность и безопасность рабочих.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения эфир фумаровой кислоты тонко измельчают с получением размера частиц, при котором по меньшей мере 90% частиц имеют размер не более 50 мкм, такой как не более 30 мкм, такой как не более 10 мкм, перед этапом b) выше.

В другом варианте реализации средний размер частиц активного фармацевтического компонента (эфира (эфиров) фумаровой кислоты) уменьшают, например, путем просеивания или измельчения, при этом по меньшей мере 90% частиц имеют размер не более 800 мкм, такой как не более 600 мкм, такой как не более 500 мкм, такой как не более 400 мкм, такой как не более 200 мкм перед этапом b) выше.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения этап b) осуществляют в грануляторе с псевдооживленным слоем.

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ получения состава согласно настоящему изобретению, включающий следующие этапы:

a) возможно просеивание или измельчение кристаллов эфира фумаровой кислоты;

b) смешивание указанных кристаллов эфира фумаровой кислоты, возможно контролирующего скорость агента в форме полимерного матричного вещества и любых фармацевтически приемлемых наполнителей и добавок путем прямого прессования с получением состава в виде таблетки;

c) возможно, нанесение пленочного и/или энтеросолюбильного покрытия на указанный состав в виде таблетки по существу известным способом;

при этом любой или все из вышеуказанных этапов осуществляют при такой температуре, чтобы температура продукта не превышала 45°C. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения любой или все из вышеуказанных этапов осуществляют при такой температуре, чтобы температура продукта не превышала 40°C, например, не превышала 35°C, например, не превышала 30°C. Таким образом, минимизируют или снижают любую сублимацию активного фармацевтического компонента и получают энергосберегающий способ, уменьшающий потерю АФИ, что, таким образом, снижает стоимость, а также повышает экологическую безопасность и безопасность рабочих.

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ получения состава согласно настоящему изобретению, включающий следующие этапы:

a) возможно просеивание или измельчение кристаллов эфира фумаровой кислоты;

b) смешивание указанных кристаллов эфира фумаровой кислоты с любыми фармацевтически приемлемыми наполнителями и возможно контролирующим скорость агентом в форме полимерного матричного вещества по существу известным способом с получением состава в виде таблетки;

c) вальцевание данной смеси и ее просеивание/измельчение с получением гранул;

d) приготовление смеси любых дополнительных фармацевтически приемлемых наполнителей с указанными гранулами с получением конечной смеси, готовой для таблетирования;

e) прессование с получением таблеток;

f) возможно, нанесение пленочного и/или энтеросолюбильного покрытия на указанные таблетки.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения эфир фумаровой кислоты предварительно смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями перед этапом a) выше.

Стабильность составов согласно настоящему изобретению может быть определена путем измерения исходных характеристик растворения таблеток *in vitro* и характеристик растворения *in vitro* после разных периодов хранения и путем сравнения полученных характеристик растворения *in vitro*. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения таблетки стабильны в течение по меньшей мере 6 месяцев, например, по меньшей мере 9 месяцев, например, по меньшей мере 12 месяцев, например, по меньшей мере 18 месяцев, например, по меньшей мере 24 месяцев. Стабильность составов согласно настоящему изобретению также может быть определена стандартизированными способами измерения любых изменений, например, в содержании, цвете или продуктах распада.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения стабильность состава может быть определена с помощью объективных критериев, таких как, например, определенное максимальное изменение количества АФИ, высвобождаемого в заранее определенный момент времени, в ходе стандартизированного теста на растворимость *in vitro* при сравнении начального момента времени тестирования с тестированием в более поздний момент времени. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения количество АФИ, высвобождаемого из состава, хранящегося в условиях ICH (например, 25°C/60% ОВ, например 30°C/65% ОВ, например 40°C/75% ОВ) в течение определенного периода времени (такого как по меньшей мере 1 месяц, такого как по меньшей мере 3 месяца, такого как по меньшей мере 6 месяцев, такого как по меньшей мере 9 месяцев, такого как по меньшей мере 12 месяцев) в сравнении с начальным моментом времени (время = 0, установленное для тестирования стабильности) - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - является следующим:

через 1 час после начала теста наблюдают разницу, составляющую менее 10 процентных точек, например менее 9 процентных точек, например менее 8 процентных точек, например менее 6 процентных точек, например менее 4 процентных точек, например менее 2 процентных точек, например менее 1 процентной точки, в количестве активного фармацевтического компонента, высвобождаемого из состава, и/или

через 2 часа после начала теста наблюдают разницу, составляющую менее 10 процентных точек, например менее 9 процентных точек, например менее 8 процентных точек, например менее 6 процентных точек, например менее 4 процентных точек, например менее 2 процентных точек, например менее 1 процентной точки, в количестве активного фармацевтического компонента, высвобождаемого из состава, и/или

через 3 часа после начала теста наблюдают разницу, составляющую менее 10 процентных точек, например менее 9 процентных точек, например менее 8 процентных точек, например менее 6 процентных точек, например менее 4 процентных точек, например менее 2 процентных точек, например менее 1 процентной точки, в количестве активного фармацевтического компонента, высвобождаемого из состава, и/или

через 4 часа после начала теста наблюдают разницу, составляющую менее 10 процентных точек, например менее 9 процентных точек, например менее 8 процентных точек, например менее 6 процентных точек, например менее 4 процентных точек, например менее 2 процентных точек, например менее 1 процентной точки, в количестве активного фармацевтического компонента, высвобождаемого из состава, и/или

через 5 часов после начала теста наблюдают разницу, составляющую менее 10 процентных точек, например менее 9 процентных точек, например менее 8 процентных точек, например менее 6 процентных точек, например менее 4 процентных точек, например менее 2 процентных точек, например менее 1 процентной точки, в количестве активного фармацевтического компонента, высвобождаемого из состава.

В одном из вариантов реализации фармацевтический состав согласно настоящему изобретению предназначен для применения для лечения псориаза, псориатического артрита, нейродермита, воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, полиартрита, рассеянного склероза (РС), юношеского сахарного диабета, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса, СКВ (системной красной волчанки), синдрома Шегрена, пернициозной анемии, хронического активного (волчаночного) гепатита, ревматоидного артрита (РА), волчаночного нефрита, миастении Гравис, увеита, рефрактерного увеита, весеннего конъюнктивита, обыкновенной пузырчатки, склеродермии, неврита зрительного нерва, боли, такой как корешковая боль, боль, связанная с радикулопатией, нейропатическая боль или ишиас/ишиасная боль, трансплантации органов (предупреждение отторжения), саркоидоза, липоидного некробиоза или анулярной гранулёмы.

Один из вариантов реализации представляет собой применение фармацевтического состава согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения псориаза, псориатического артрита, нейродермита, воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, полиартрита, рассеянного склероза (РС), юношеского сахарного диабета, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса, СКВ (системной красной волчанки), синдрома Шегрена, пернициозной анемии, хронического активного (волчаночного) гепатита, ревматоидного артрита (РА), волчаночного нефрита, миастении Гравис, увеита, рефрактерного увеита, весеннего конъюнктивита, обыкновенной пузырчатки, склеродермии, неврита зрительного нерва, боли, такой как корешковая боль, боль, связанная с радикулопатией, нейропатическая боль или ишиас/ишиасная боль, трансплантации органов (предупреждение отторжения), саркоидоза, липоидного некробиоза или анулярной гранулёмы.

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения псориаза, псориатического артрита, нейродермита, воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, полиартрита, рассеянного склероза (РС), юношеского сахарного диабета, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса, СКВ (системной красной волчанки), синдрома Шегрена, пернициозной анемии, хронического активного (волчаночного) гепатита, ревматоидного арт-



рита (РА), волчаночного нефрита, миастении гравис, увеита, рефрактерного увеита, весеннего конъюнктивита, обыкновенной пузырчатки, склеродермии, неврита зрительного нерва, боли, такой как корешковая боль, боль, связанная с радикулопатией, нейропатическая боль или ишиас/ишиасная боль, трансплантации органов (предупреждение отторжения), саркоидоза, липоидного некробиоза или анулярной гранулемы, при этом указанный способ включает пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы фармацевтического состава согласно настоящему изобретению.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению предназначен для применения в лечении псориаза.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению предназначен для применения в лечении псориатического артрита.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению предназначен для применения в лечении рассеянного склероза или рецидивирующего ремиттирующего рассеянного склероза.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению предназначен для применения в лечении ревматоидного артрита.

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными описанными вариантами реализации, т.к. указанные варианты несомненно могут варьировать. Также следует понимать, что терминология, используемая в настоящем описании, приведена с целью описания только конкретных вариантов реализации и не является ограничивающей, т.к. объем настоящего изобретения ограничивается только прилагаемой формулой изобретения. Если приведен диапазон значений, понятно, что каждое промежуточное значение до десятой доли единицы нижней границы, если в контексте явным образом не указано иное, между верхней и нижней границей данного диапазона и любое другое указанное или промежуточное значение в данном указанном диапазоне, включено в настоящее изобретение. Верхние и нижние границы данных меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие диапазоны, и включены в настоящее изобретение при условии любой специально исключенной границы в указанном диапазоне. В случае, когда указанный диапазон включает одну или обе границы, диапазоны, исключающие либо одну, либо обе данные включенные границы, также включены в настоящее изобретение. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, обычно понятное специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то что любые способы и вещества, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, также могут быть использованы при реализации или тестировании настоящего изобретения, описаны предпочтительные способы и вещества. Все публикации, указанные в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки для раскрытия и описания способов и/или веществ, применительно к которым данные публикации приведены. Следует отметить, что в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают множественное число, если в контексте явным образом не указано иное.

Патенты и публикации, указанные в данном документе, приведены исключительно для их описания до даты подачи настоящей заявки. Никакая часть данного документа не может быть рассмотрена как признание того, что настоящее изобретение не подлежит отнесению к более ранней дате указанного патента или публикации на основании предшествующего изобретения. Кроме того, приведенные даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, которые, возможно, должны быть независимо подтверждены. Как очевидно для специалиста в данной области техники при прочтении данного описания, каждый из индивидуальных вариантов реализации, описанных и проиллюстрированных в настоящем документе, обладает дискретными компонентами и признаками, которые могут быть легко отделены или комбинированы с признаками любого из других нескольких вариантов реализации в пределах объема или существа настоящего изобретения. Фигуры, приведенные в настоящем описании, не обязательно изображены в масштабе, при этом некоторые компоненты и признаки увеличены для наглядности.

Несмотря на то что вышеизложенное изобретение подробно описано с помощью иллюстраций и примеров для его ясного и полного понимания, для специалиста в данной области техники очевидно в свете идей настоящего изобретения, что возможны некоторые изменения и модификации в пределах существа или объема прилагаемой формулы изобретения.

### Примеры

Во время осуществления всех следующих этапов в примерах 1-24 и 26-42 принимают необходимые меры предосторожности (защитная одежда с внешним источником воздуха, двойные перчатки, нарукавники, дыхательная маска и т.д.).

Пример 1.

Получение ядер таблеток.

540,5 г тонко измельченного диметилфумарата (средний размер частиц 10 мкм) и 31,5 г гидроксипропилцеллюлозы ГПЦ-SL суспендировали в 1716 г очищенной воды. Суспензию распыляли в течение приблизительно 2 ч на 405,5 г лактозы ГрануЛак® 140, помещенной в корзину гранулятора с псевдооживленным слоем. Гранулы сушили в течение 5 мин. Защитное покрытие наносили путем распыления

раствора 22,5 г ГПЦ-SL в 2265,5 г очищенной воды в течение приблизительно 2 ч. Температура продукта никогда не превышала 35°C. Смешивали различные партии и просеивали через 1,1 мм сито.

183,3 г высушенных просеянных гранул смешивали с 58,7 г высушенной распылением лактозы (ФлоуЛак® 100) с помощью барабанного смесителя при 30 об/мин в течение 15 мин. Наконец, добавляли 2,4 г стеарата магния и смешивали в течение еще 10 мин при 30 об/мин. Конечную смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 10 мм и массой 375 мг.

Пример 2.

Получение ядер таблеток.

540,5 г неизмельченного диметилфумарата и 405,5 г ГрануЛака® 140 помещали в корзину гранулятора с псевдооживленным слоем. 62,1 г гидроксипропилцеллюлозы ГПЦ-SL растворяли путем перемешивания в 3043 г очищенной воды и распыляли на ДМФ в течение 2,5 ч. Гранулы сушили в течение 4 мин при 29°C и просеивали через 1,1 мм сито. Температура продукта никогда не превышала 30°C.

135 г высушенных гранул смешивали с 30,4 г высушенной распылением лактозы (ФлоуЛак® 100), 24,4 г ГПЦ-SL и 0,3 г Аэросила с помощью барабанного смесителя при 30 об/мин в течение 15 мин. Наконец, добавляли 1,8 г стеарата магния и смешивали в течение еще 10 мин при 30 об/мин. Конечную смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 10 мм и массой 315,5 мг.

Пример 3.

Получение ядер таблеток.

621,5 г тонко измельченного диметилфумарата (средний размер частиц 500 мкм) суспендировали в 1793,5 г очищенной воды и перемешивали с помощью Ultra-turgh в течение 5 ч до уменьшенного размера частиц. Затем добавляли 36,2 г гидроксипропилцеллюлозы ГПЦ-SL. Суспензию распыляли в течение приблизительно 2 ч на 405,5 г ГрануЛака® 140, помещенного в корзину гранулятора с псевдооживленным слоем. Гранулы сушили в течение 5 мин. Затем нанесли защитное покрытие, полученное из 26,3 г ГПЦ-SL в 2605 г очищенной воды, путем распыления раствора в течение приблизительно 2 ч на указанные гранулы. Температура продукта никогда не превышала 30°C.

183,3 г высушенных гранул смешивали с 58,7 г высушенной распылением лактозы (ФлоуЛак® 100) и 0,5 г Аэросила с помощью барабанного смесителя при 30 об/мин в течение 15 мин. Наконец, добавляли 2,2 г стеарата магния и смешивали в течение еще 10 мин при 30 об/мин. Конечную смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 10 мм и массой 375,4 мг.

Пример 4.

Получение ядер таблеток.

1200 г неизмельченного диметилфумарата помещали в корзину гранулятора с псевдооживленным слоем. 75 г гидроксипропилцеллюлозы ГПЦ-SL растворяли путем перемешивания в 2925 г очищенной воды и распыляли на ДМФ в течение приблизительно 2,5 ч до распыления 70 г ГПЦ. Гранулы сушили в течение 4 мин при 29°C и просеивали через 1,1 мм сито. Температура продукта никогда не превышала 30°C.

378,2 г высушенных гранул смешивали с 400,6 г высушенной распылением лактозы (ФлоуЛак® 100), 14,6 г ГПЦ-SL и 0,9 г Аэросила с помощью барабанного смесителя при 30 об/мин в течение 15 мин. Наконец, добавляли 5,8 г стеарата магния и смешивали в течение еще 10 мин при 30 об/мин. Конечную смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 275 мг.

Пример 5.

Нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 4.

Нанесение пленочного покрытия.

Для нанесения пленочного покрытия на 800 г ядер таблеток получали 15% суспензию Опадрая (Opadry) путем добавления 36 г Опадрая к 204 г очищенной воды. Приблизительно 66% данной суспензии распыляли на ядра таблеток в течение 35 мин в камере с псевдооживленным слоем. Температура продукта никогда не превышала 40°C. За процессом нанесения покрытия следовал период сушки в течение 16 мин при 30°C.

Пример 6.

Нанесение пленочного и энтеросолюбильного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 4.

Нанесение пленочного покрытия.

Пленочное покрытие наносили на 800 г ядер таблеток. Получали 15% суспензию Опадрая путем добавления 18 г Опадрая к 102 г очищенной воды. Приблизительно 66% данной суспензии распыляли на ядра таблеток в течение 20 мин в камере с псевдооживленным слоем. Температура продукта никогда не превышала 40°C. За процессом нанесения покрытия следовал период сушки в течение 9 мин при 30°C.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия

1 кг жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, получали путем нагревания 350 мл очищенной воды до 70-80°C, добавления 20 г триэтилцитрата, 3 г глицерилмоностеарата (Cutina GMS V), 1 г Твина 80 (Tween 80) и перемешивания с помощью UltraTurgh в течение 10 мин с получением однородной смеси. Добавляли 427,8 г очищенной воды и смесь перемешивали с помощью пропеллерной мешалки до достижения эмульсией комнатной температуры. Затем данную эмульсию

медленно добавляли к 210 г дисперсии Эудрагита L30 D 55. Приблизительно 66% полученной жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, распыляли на 780 г покрытых пленочным покрытием таблеток в камере с псевдооживленным слоем при температуре 30°C в течение приблизительно 2,5 ч. Затем следовал период сушки при 30°C в течение 30 мин и период выдержки при 35°C в течение еще 30 мин.

Пример 7.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 4.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

Получали 1 кг жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, и распыляли на ядра таблеток, как описано в примере 6.

Пример 8.

Гранулы получали, как описано в примере 4.

416 г высушенных гранул смешивали с 360,8 г высушенной распылением лактозы (ФлоуЛак® 100), 16 г ГПЦ-SL и 1 г Аэросила с помощью барабанного смесителя при 30 об/мин в течение 15 мин. Наконец, добавляли 6,4 г стеарата магния и смешивали в течение еще 10 мин при 30 об/мин. Конечную смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 250 мг.

Пример 9.

Нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 8.

Нанесение пленочного покрытия.

Нанесение пленочного покрытия осуществляли, как описано в примере 5.

Пример 10.

Нанесение пленочного и энтеросолюбильного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 8.

Нанесение пленочного покрытия.

Пленочное покрытие наносили на 800 г ядер таблеток, как описано в примере 6.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

Получали 1 кг жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, и наносили, как описано в примере 6.

Пример 11.

Гранулы получали, как описано в примере 4.

404,5 г высушенных гранул смешивали с 272,9 г высушенной распылением лактозы (ФлоуЛак® 100), 15,5 г ГПЦ-SL и 0,9 г Аэросила с помощью барабанного смесителя при 30 об/мин в течение 15 мин. Наконец, добавляли 6,2 г стеарата магния и смешивали в течение еще 10 мин при 30 об/мин. Конечную смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 225 мг.

Пример 12.

Нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток осуществляли согласно примеру 11.

Нанесение пленочного покрытия.

Для нанесения пленочного покрытия 800 г ядер таблеток покрывали, как описано в примере 5. Для получения 800 г таблеток, доступных для нанесения покрытия, активные таблетки смешивали с окрашенным плацебо.

Пример 13.

Нанесение пленочного и энтеросолюбильного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 11.

Нанесение пленочного покрытия.

Пленочное покрытие наносили на 800 г ядер таблеток, как описано в примере 5. Для получения 800 г таблеток, доступных для нанесения покрытия, активные таблетки смешивали с окрашенным плацебо.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

Получали 1 кг жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, и наносили, как описано в примере 6.

Пример 14.

Гранулы получали, как в примере 4.

130 г высушенных гранул смешивали с 52,7 г высушенной распылением лактозы (ФлоуЛак® 100), 40 г ГПЦ-SL и 0,3 г Аэросила с помощью барабанного смесителя при 30 об/мин в течение 15 мин. Наконец, добавляли 2,0 г стеарата магния и смешивали в течение еще 10 мин при 30 об/мин. Конечную смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 225 мг.

Пример 15.

Нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 14.

Нанесение пленочного покрытия.

Для нанесения пленочного покрытия 800 г таблеток покрывали, как описано в примере 5. Для получения 800 г таблеток, доступных для нанесения покрытия, активные таблетки смешивали с окрашенным плацебо.

Пример 16.

Нанесение пленочного и энтеросолюбильного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 14.

Нанесение пленочного покрытия.

Пленочное покрытие наносили на 800 г ядер таблеток. Поэтому, содержащие АФИ таблетки смешивали с окрашенным плацебо с получением необходимого количества. Получали 15% суспензию Опадрая и наносили, как описано в примере 6.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

Получали 1 кг жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, и наносили, как описано в примере 6.

Характеристики растворения покрытых пленочным и энтеросолюбильным покрытием таблеток согласно данному примеру получали в соответствии с тестом *in vitro* Фармакопеи США (USP). Указанный тест осуществляли при 37°C с применением прибора с лопастью для растворения при 100 об/мин с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с pH 6,8 в качестве среды для растворения для оставшегося периода проведения теста. Результат следует из фиг. 1.

Пример 17.

1,2 кг диметилфумарата просеивали через 700 мкм сито и помещали в корзину гранулятора с псевдооживленным слоем. 70,6 г полимера гидроксипропилцеллюлозы ГПЦ-SL растворяли путем перемешивания в 2753 г очищенной воды и распыляли на ДМФ в течение от 2,5 до 3 ч. Гранулы сушили в течение 3 мин при 29°C. Смешивали несколько партий и просеивали через 800 мкм сито.

1730,7 г высушенных и дополнительно просеянных через 500 мкм сито гранул смешивали с 781,3 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100), 66,7 г ГПЦ-SL и заранее полученной смесью Аэросила® и Таблетозы® с помощью барабанного смесителя при 20 об/мин в течение 15 мин. Указанную заранее полученную смесь готовили в полиэтиленовом пакете из 4 г коллоидной кремниевой кислоты (Аэросил®) и 390,6 г Таблетозы®, и просеивали через 500 мкм сито. Наконец, добавляли 26,7 г стеарата магния. Конечную смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 225 мг.

Пример 18.

Нанесение пленочного и энтеросолюбильного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 17.

Нанесение пленочного покрытия.

Для нанесения пленочного покрытия на 800 г ядер таблеток получали 15% суспензию Опадрая путем добавления 18 г Опадрая к 102 г очищенной воды. Приблизительно 66% данной суспензии распыляли на ядра таблеток в течение 20 мин в камере с псевдооживленным слоем. Температура продукта никогда не превышала 40°C. За процессом нанесения покрытия следовал период сушки в течение 9 мин при 30°C.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

1 кг жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, получали путем нагревания 350 мл очищенной воды до 70-80°C, добавления 9,5 г триэтилцитрата, 1,9 г глицерилмоностеарата (Cutina GMS V), 0,7 г Твина 80 и перемешивания с помощью UltraTurrax в течение 10 мин с получением однородной смеси. Добавляли 427,8 г очищенной воды и смесь перемешивали с помощью пропеллерной мешалки до достижения эмульсией комнатной температуры. Затем данную эмульсию медленно добавляли к 210 г дисперсии Эудрагита L30 D 55. Приблизительно 66% полученной жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, распыляли на 780 г покрытых пленочным покрытием таблеток в камере с псевдооживленным слоем.

Характеристики растворения покрытых пленочным и энтеросолюбильным покрытием таблеток согласно данному примеру получали в соответствии с тестом на растворимость *in vitro*, как описано в примере 16, с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с pH 6,8 в качестве среды для растворения. Результат следует из фиг. 1.

Пример 19.

1,2 кг диметилфумарата просеивали через 700 мкм сито и помещали в корзину гранулятора с псевдооживленным слоем. 70,6 г гидроксипропилцеллюлозы ГПЦ-SL растворяли путем перемешивания в 2753 г очищенной воды и распыляли на ДМФ в течение от 2,5 до 3 ч. Гранулы сушили в течение 3 мин при 29°C и просеивали через 500 мкм сито.

964 г высушенных просеянных гранул смешивали с 565,5 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100), 37,4 г ГПЦ-SL и заранее полученной смесью Аэросила® и Таблетозы® с помощью барабанного смесителя при 20 об/мин в течение 15 мин. Указанную заранее полученную смесь готовили в полиэтиленовом пакете из 2,3 г коллоидной кремниевой кислоты (Аэросил®) и 282,7 г Таблетозы®, и также просеивали через 500 мкм сито. Наконец, добавляли 14,9 г стеарата магния. Конечную смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 250 мг.

Пример 20.

Нанесение пленочного и энтеросолюбильного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 19.

Нанесение пленочного покрытия.

Для нанесения пленочного покрытия на 800 г ядер таблеток получали 15% суспензию Опадрая и

наносили, как описано в примере 18.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

1 кг жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, получали путем нагревания 350 мл очищенной воды до 70-80°C, добавления 9,5 г триэтилцитрата, 1,9 г глицерилмоностеарата (Cutina GMS V), 0,7 г Твина 80 и перемешивания с помощью UltraTugax в течение 10 мин с получением однородной смеси. Добавляли 427,8 г очищенной воды и смесь перемешивали с помощью пропеллерной мешалки до достижения эмульсией комнатной температуры. Затем данную эмульсию медленно добавляли к 210 г дисперсии Эудрагита L30 D 55. Приблизительно 66% полученной жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, распыляли на 780 г покрытых пленочным покрытием таблеток в камере с псевдооживленным слоем при температуре 30°C в течение приблизительно 2,5 ч. Затем следовал период сушки при 30°C в течение 30 мин и период выдержки при 35°C в течение еще 30 мин.

Характеристики растворения покрытых пленочным и энтеросолюбильным покрытием таблеток согласно данному примеру получали в соответствии с тестом на растворимость *in vitro*, как описано в примере 16, с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения. Результат следует из фиг. 1.

Пример 21.

1,2 кг диметилфумарата просеивали через 700 мкм сито и помещали в корзину гранулятора с псевдооживленным слоем. 70,6 г гидроксипропилцеллюлозы ГПЦ-SL растворяли путем перемешивания в 2753 г очищенной воды и распыляли на ДМФ в течение от 2,5 до 3 ч. Гранулы сушили в течение 3 мин при 29°C. Смешивали несколько партий и просеивали через 800 мкм сито.

1416 г высушенных и дополнительно просеянных через 500 мкм сито гранул смешивали с 1002,9 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100), 54,6 г ГПЦ-SL и заранее полученной смесью Аэросила® и Таблетозы® с помощью барабанного смесителя при 20 об/мин в течение 15 мин. Указанную заранее полученную смесь готовили в полиэтиленовом пакете из 3,3 г коллоидной кремниевой кислоты (Аэросил®) и 501,4 г Таблетозы®, и просеивали через 500 мкм сито. Наконец, добавляли 21,8 г стеарата магния. Конецную смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 275 мг.

Пример 22.

Нанесение пленочного и энтеросолюбильного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 21.

Нанесение пленочного покрытия.

Для нанесения пленочного покрытия на 800 г ядер таблеток получали 15% суспензию Опадрая и наносили, как описано в примере 18.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

1 кг жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, получали путем нагревания 350 мл очищенной воды до 70-80°C, добавления 9,5 г триэтилцитрата, 1,9 г глицерилмоностеарата (Cutina GMS V), 0,7 г Твина 80 и перемешивания с помощью UltraTugax в течение 10 мин с получением однородной смеси. Добавляли 427,8 г очищенной воды и смесь перемешивали с помощью пропеллерной мешалки до достижения эмульсией комнатной температуры. Затем данную эмульсию медленно добавляли к 210 г дисперсии Эудрагита L30 D 55. Приблизительно 66% полученной жидкости для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, распыляли на 780 г покрытых пленочным покрытием таблеток в камере с псевдооживленным слоем при температуре 30°C в течение приблизительно 2,5 ч. Затем следовал период сушки при 30°C в течение 30 мин и период выдержки при 35°C в течение еще 30 мин.

Характеристики растворения покрытых пленочным и энтеросолюбильным покрытием таблеток согласно данному примеру получали в соответствии с тестом на растворимость *in vitro*, как описано в примере 16, с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения. Результат следует из фиг. 1.

Пример 23.

Нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток согласно примеру 18.

Нанесение пленочного покрытия.

Для нанесения пленочного покрытия на 800 г ядер таблеток получали 15% суспензию Опадрая путем добавления 36 г Опадрая к 204 г очищенной воды. Приблизительно 66% данной суспензии распыляли на ядра таблеток в течение 35 мин в камере с псевдооживленным слоем. Температура продукта никогда не превышала 40°C. За процессом нанесения покрытия следовал период сушки в течение 16 мин при 30°C.

Характеристики растворения покрытых пленочным покрытием таблеток согласно данному примеру, подвергнутых тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения, следуют из фиг. 2.

## Пример 24.

18 г чистого ДМФ (размер частиц 250-500 мкм) смешивали с 6,3 г ГПЦ-SL, 9,1 г высушенной распылением лактозы (ФлоуЛак® 100) и 0,045 г Аэросила. Наконец, добавляли 0,3 г стеарата магния и смешивали. Конечную смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 225 мг.

## Пример 25.

Исследование представляло собой одноцентровое исследование после открытого, рандомизированного, "перевернутого" дизайна для исследования концентраций в плазме, фармакокинетики, безопасности и переносимости фармацевтических составов согласно настоящему изобретению в сравнении с рыночным составом Фумадерм® в качестве эталона. Таблетки вводили в виде однократной пероральной дозы 240 мг (2 таблетки, каждая содержащая 120 мг) в каждый период лечения согласно рандомизации 20 здоровым мужчинам европеоидной расы. Исследование делили на четыре периода лечения (Период лечения 1, 2, 3 и 4), которые разделяли "отмывочным" периодом, составляющим по меньшей мере 7 дней.

Субъектов отбирали на пригодность по меньшей мере за 21-2 дня до первого введения, включая: проверку критериев включения/исключения; демографические данные (включая возраст, рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ) и этническое происхождение); медицинский осмотр; полную историю болезни; электрокардиограмму в 12 отведениях (ЭКГ); основные показатели состояния организма (артериальное давление (АД), частота пульса (ЧП) и температура тела (ТТ)); клинические лабораторные показатели (гематология, биохимия сыворотки и анализ мочи); документацию сопутствующего заболевания и лекарственной терапии.

В каждый из четырех периодов лечения субъекты приходили в центр проведения исследования вечером 1 Дня и оставались там до 24-часового забора образца крови для ФК анализа и проведения всех измерений безопасности (=утро 2 Дня).

Субъекты воздерживались от еды с вечера. Однократную пероральную дозу (две таблетки) одного из составов согласно настоящему изобретению (примеры 18, 20 или 22) или две покрытые энтеросолюбильным покрытием таблетки эталонного лекарственного средства Фумадерм®, каждая из которых содержит 120 мг диметилфумарата (общая доза 240 мг диметилфумарата), вводили в 1 День (согласно рандомизации). Введение осуществляли субъектам натощак совместно с 240 мл водопроводной воды. Между каждым введением выдерживали "отмывочный" интервал, составляющий по меньшей мере 7 дней.

Проводили следующие оценки/измерения.

Забор крови проводили для определения концентраций в плазме и ФК-параметров до и в предварительно запланированное время после введения доз.

Нежелательные явления подробно документировали на протяжении всего исследования.

Мочу собирали до и в предварительно запланированное время после введения доз.

Повторный осмотр проводили через по меньшей мере 7 после последнего введения (Период лечения 4), включая: медицинский осмотр; основные показатели состояния организма (АД, ЧП и ТТ); массу тела; ЭКГ в 12 отведениях; клинические лабораторные показатели (гематология, биохимия сыворотки и анализ мочи); документацию сопутствующей лекарственной терапии и нежелательные явления.

## Пример 26.

Получение ядер таблеток.

Диметилфумарат просеивали через 500 мкм ручное сито.

29,3 г просеянного диметилфумарата, 2,93 г ГПЦ-SL, 22,17 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100), 0,07 г Аэросила®, а также 0,49 г стеарата магния смешивали в течение 10 мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 225 мг.

## Пример 27а.

Получение ядер таблеток.

Диметилфумарат просеивали через 500 мкм ручное сито.

500 г просеянного диметилфумарата, 48 г ГПЦ-SL, 447 г высушенной распылением лактозы (ФлоуЛак® 100) и 1,2 г Аэросила® смешивали с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 4 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 250 мг.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

Жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, получали путем нагревания 247 г очищенной воды до 70-80°C, затем добавляли 9 г триэтилцитрата, 1,8 г глицерилмоностеарата (Cutina GMS V) и 0,72 г Твина 80, и перемешивали с помощью UltraTurba в течение 10 мин с получением однородной смеси. Добавляли 495 г очищенной воды и смесь перемешивали с помощью пропеллерной мешалки до достижения эмульсией комнатной температуры. Затем данную эмульсию медленно добавляли к 200 г дисперсии Эудрагита L30 D 55. Полученную жидкость для нанесения покрытия, устойчивой к кислоте желудочного сока, распыляли на ядра таблеток напрямую в перфорированном барабане для нанесения покрытия. Количество раствора, распыляемого на таблетки, составляло 1,5 мас.% твердых веществ, что приводило к увеличению массы покрытых покрытием таблеток по срав-

нению с ядрами таблеток на 1%.

Пример 27b.

Получение ядер таблеток осуществляли, как описано в примере 27a.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

Жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, получали путем нагревания 247 г очищенной воды до 70-80°C, затем добавляли 9 г триэтилцитрата, 1,8 г глицерилмоностеарата (Cutina GMS V) и 0,72 г Твина 80, и перемешивали с помощью UltraTurax в течение 10 мин с получением однородной смеси. Добавляли 495 г очищенной воды и смесь перемешивали с помощью пропеллерной мешалки до достижения эмульсией комнатной температуры. Затем данную эмульсию медленно добавляли к 200 г дисперсии Эудрагита L30 D 55. Полученную жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, распыляли на ядра таблеток напрямую в перфорированном барабане для нанесения покрытия. Количество раствора, распыляемого на таблетки, составляло 2,5 мас.% твердых веществ, что приводило к увеличению массы покрытых покрытием таблеток по сравнению с ядрами таблеток на 1,8%.

Пример 28.

Получение ядер таблеток.

Диметилфумарат просеивали через 500 мкм ручное сито.

500 г просеянного диметилфумарата, 48 г ГПЦ-SL, 447 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) и 1,2 г Аэросила® смешивали с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 4 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 250 мг.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

Жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, получали путем нагревания 99 г очищенной воды до 70-80°C, затем добавляли 10,1 г триэтилцитрата, 2,0 г глицерилмоностеарата (Cutina GMS V) и 0,8 г Твина 80, и перемешивали с помощью UltraTurax в течение 10 мин с получением однородной смеси. Добавляли 198 г очищенной воды и смесь перемешивали с помощью пропеллерной мешалки до достижения эмульсией комнатной температуры. Затем данную эмульсию медленно добавляли к 224 г дисперсии Эудрагита L30 D 55. Полученную жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, распыляли на ядра таблеток напрямую в перфорированном барабане для нанесения покрытия. Раствор распыляли с увеличением массы ядер таблеток на 3%.

Пример 29a.

Получение ядер таблеток.

Диметилфумарат измельчали посредством 1143 мкм и 610 мкм сит.

500 г просеянного диметилфумарата, 48 г ГПЦ-SL, 447 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) и 1,2 г Аэросила® смешивали с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 4 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 250 мг.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

Жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, получали путем нагревания 247 г очищенной воды до 70-80°C, затем добавляли 9 г триэтилцитрата, 1,8 г глицерилмоностеарата (Cutina GMS V) и 0,72 г Твина 80, и перемешивали с помощью UltraTurax в течение 10 мин с получением однородной смеси. Добавляли 495 г очищенной воды и смесь перемешивали с помощью пропеллерной мешалки до достижения эмульсией комнатной температуры. Затем данную эмульсию медленно добавляли к 200 г дисперсии Эудрагита L30 D 55. Полученную жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, распыляли на ядра таблеток напрямую в перфорированном барабане для нанесения покрытия. Количество Эудрагита, распыляемого на таблетки, составляло 2,5 мас.% твердых веществ, что приводило к увеличению массы покрытых покрытием таблеток по сравнению с ядрами таблеток на 1,5%.

Пример 29b.

Получение ядер таблеток осуществляли, как описано в примере 28a.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

Жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, получали путем нагревания 247 г очищенной воды до 70-80°C, затем добавляли 9 г триэтилцитрата, 1,8 г глицерилмоностеарата (Cutina GMS V) и 0,72 г Твина 80, и перемешивали с помощью UltraTurax в течение 10 мин с получением однородной смеси. Добавляли 495 г очищенной воды и смесь перемешивали с помощью пропеллерной мешалки до достижения эмульсией комнатной температуры. Затем данную эмульсию медленно добавляли к 200 г дисперсии Эудрагита L30 D 55. Полученную жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, распыляли на ядра таблеток напрямую в перфорированном барабане для нанесения покрытия. Количество Эудрагита, распыляемого на таблетки, составляло 3,5 мас.% твердых веществ, что приводило к увеличению массы покрытых покрытием таблеток по сравнению с ядрами таблеток на 2%.

## Пример 30.

Получение ядер таблеток.

2500 г диметилфумарата измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Перед осуществлением второго этапа измельчения добавляли 6 г Аэросила®. Полученное распределение частиц по размерам составляло приблизительно 11% >500 мкм, приблизительно 70% >250 мкм и приблизительно 7% <100 мкм. Средний размер частиц составлял 358 мкм.

Измельченное вещество дополнительно смешивали с 240 г ГПЦ-SL и 2714 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 20 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 275 мг. На ядра таблеток возможно наносили энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33а.

## Пример 31.

Получение ядер таблеток.

2500 г диметилфумарата измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Перед осуществлением второго этапа измельчения добавляли 6 г Аэросила®. Полученное распределение частиц по размерам составляло приблизительно 3% >500 мкм, приблизительно 65% >250 мкм и приблизительно 6% <100 мкм. Средний размер частиц составлял 290 мкм.

Измельченное вещество дополнительно смешивали с 240 г ГПЦ-SL и 2714 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 20 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 275 мг. На ядра таблеток может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33а или b.

## Пример 32.

Получение ядер таблеток.

2500 г диметилфумарата измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Перед осуществлением второго этапа измельчения добавляли 6 г Аэросила®. Полученное распределение частиц по размерам составляло приблизительно 3% >500 мкм, приблизительно 50% >250 мкм и приблизительно 10% <100 мкм. Средний размер частиц составлял 250 мкм.

Измельченное вещество дополнительно смешивали с 240 г ГПЦ-SL и 2714 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 20 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 275 мг. На ядра таблеток возможно наносили энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33b.

## Пример 33а.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

Жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, получали путем нагревания 1193 г очищенной воды до 70-80°C, затем добавляли 45 г триэтилцитрата, 13,5 г глицерилмоностеарата (Cutina GMS V) и 5,4 г Твина 80, и перемешивали с помощью UltraTurax в течение 10 мин с получением однородной смеси. Добавляли 2385 г очищенной воды и смесь перемешивали с помощью пропеллерной мешалки до достижения эмульсией комнатной температуры. Затем данную эмульсию медленно добавляли к 1500 г дисперсии Эудрагита L30 D 55. Полученную жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, распыляли на ядра таблеток напрямую в перфорированном барабане для нанесения покрытия. Количество Эудрагита, распыляемого на таблетки, составляло 3,0 мас.%, что приводило к увеличению массы покрытых покрытием таблеток по сравнению с ядрами таблеток на 2,5%.

## Пример 33b.

Нанесение энтеросолюбильного покрытия.

Жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, получали путем нагревания 1193 г очищенной воды до 70-80°C, затем добавляли 45 г триэтилцитрата, 13,5 г глицерилмоностеарата (Cutina GMS V) и 5,4 г Твина 80, и перемешивали с помощью UltraTurax в течение 10 мин с получением однородной смеси. Добавляли 2385 г очищенной воды и смесь перемешивали с помощью пропеллерной мешалки до достижения эмульсией комнатной температуры. Затем данную эмульсию медленно добавляли к 1500 г дисперсии Эудрагита L30 D 55. Полученную жидкость для нанесения покрытия, устойчивую к кислоте желудочного сока, распыляли на ядра таблеток напрямую в перфорированном барабане для нанесения покрытия. Количество Эудрагита, распыляемого на таблетки, составляло 3,5%, что приводило к увеличению массы покрытых покрытием таблеток по сравнению с ядрами таблеток на 3%.

## Пример 34.

Получение ядер таблеток.

2500 г диметилфумарата измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Перед осуществлением второго этапа измельчения добавляли 6 г Аэросила®. Полученное распределение частиц по размерам



составляло 8%>500 мкм, 80%>250 мкм и 0%<100 мкм. Средний размер частиц составлял 360 мкм.

Измельченное вещество дополнительно смешивали с 240 г ГПЦ-SL и 2234 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 20 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 250 мг. На ядра таблеток может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33а или b.

Пример 35.

Получение ядер таблеток.

2500 г диметилфумарата измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Перед осуществлением второго этапа измельчения добавляли 6 г Аэросила®. Полученное распределение частиц по размерам составляло 6%>500 мкм, 65%>250 мкм и 6%<100 мкм. Средний размер частиц составлял 305 мкм.

Измельченное вещество дополнительно смешивали с 240 г ГПЦ-SL и 2234 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 20 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 250 мг. На ядра таблеток может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33а или b.

Пример 36.

Получение ядер таблеток.

2500 г диметилфумарата измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Перед осуществлением второго этапа измельчения добавляли 6 г Аэросила®. Полученное распределение частиц по размерам составляло 3%>500 мкм, 63%>250 мкм и 6%<100 мкм. Средний размер частиц составлял 290 мкм.

Измельченное вещество дополнительно смешивали с 240 г ГПЦ-SL и 2234 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 20 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 250 мг. На ядра таблеток может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33а или b.

Пример 37.

Получение ядер таблеток.

2500 г диметилфумарата измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Перед осуществлением второго этапа измельчения добавляли 6 г Аэросила®.

Измельченное вещество дополнительно смешивали с 240 г ГПЦ-SL и 1714 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 20 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 225 мг. На ядра таблеток может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33а или b.

Пример 38.

2500 г диметилфумарата измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Добавляли 240 г ГПЦ-SL, 2,734 г Таблетозы 100 и 6 г Аэросила®, и смешивали с ДМФ. Смесь вальцевали и пропускали через 1 мм сито с получением гранул. Примешивали 20 г стеарата магния с получением конечной смеси, готовой для таблетирования. Указанную смесь прессовали в таблетки, обладающие массой 275 мг. На ядра таблеток может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33а или b.

Пример 39.

2500 г ДМФ смешивали с 6 г Аэросила®, а затем измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Добавляли 240 г ГПЦ-SL, 2,734 г Таблетозы 100 и, и смешивали с ДМФ и Аэросилом. Смесь вальцевали и пропускали через 1 мм сито с получением гранул. Примешивали 20 г стеарата магния с получением конечной смеси, готовой для таблетирования. Указанную смесь прессовали в таблетки, обладающие массой 275 мг. На ядра таблеток может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33а или b.

Пример 40.

2000 г диметилфумарата измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Перед осуществлением второго этапа измельчения добавляли 4,8 г Аэросила®.

475,3 г измельченного вещества дополнительно смешивали с 519,8 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 3,8 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 263 мг. На ядра таблеток может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33а или b.

Пример 41.

2000 г диметилфумарата измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Перед осуществлением второго этапа измельчения добавляли 4,8 г Аэросила®.

468,2 г измельченного вещества дополнительно смешивали с 15 г ГПЦ-SL и 512 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец,

добавляли 3,7 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 267 мг. На ядра таблеток может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33а или b.

Пример 42.

2000 г диметилфумарата измельчали посредством 1575 мкм и 813 мкм сит. Перед осуществлением второго этапа измельчения добавляли 4,8 г Аэросила®.

500 г измельченного вещества дополнительно смешивали с 32 г ГПЦ-SL и 562,8 г гранулированной лактозы (Таблетоза® 100) с помощью барабанного смесителя в течение 15 мин при 20 об/мин. Наконец, добавляли 4 г стеарата магния и смесь снова смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин. Смесь прессовали в двояковыпуклые таблетки с диаметром 8 мм и массой 250 мг. На ядра таблеток может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие, как описано в примере 33а или b.

Пример 43.

Исследование, такое как описано в примере 25, осуществляли с использованием таблеток, описанных в примерах 18 и 22, и сравнивали с соответствующими данными для состава Фумадерм® известного уровня техники. Результаты указанного исследования приведены в табл. I и табл. II ниже.

Таблица I

Коэффициенты вариации в % (CV)			
	<i>Пример 18</i>	<i>Пример 22</i>	<i>Фумадерм®</i>
ППК	22%	18%	38%
$C_{\max}$	34%	26%	49%

Таблица II

Сводная таблица: процент субъектов с нежелательными эффектами/побочными эффектами после введения состава согласно примерам 18 и 22 соответственно, по сравнению с введением Фумадерма®

<i>Нежелательный эффект/побочный эффект</i>	<i>После введения состава согласно примеру 18 в сравнении с</i>	<i>После введения состава согласно примеру 22 в сравнении с</i>
	<i>введением Фумадерма®</i>	<i>введением Фумадерма®</i>
Гиперемия	35%	65%
Связанные с ЖКТ нежелательные эффекты	50%	73%
Какой-либо нежелательный эффект	50%	77%

Вышеприведенные результаты клинического исследования (табл. II) показывают, что протестированные составы обладают заметно сниженной частотой нежелательных эффектов в сочетании с более низкой вариабельностью (см. табл. I) по сравнению с Фумадермом®. Таким образом, данный пример показывает, что составы согласно настоящему изобретению демонстрируют неожиданно сильное снижение вариабельности ППК и  $C_{\max}$  по сравнению с составом Фумадерм®, известным из уровня техники.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав в форме монолитной таблетки с разлагаемой матрицей, содержащий:
  - A) ядро таблетки с разлагаемой матрицей, содержащее:
    - i) от 10 до 80 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты, выбранных из группы, состоящей из ди(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты и моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфиров фумаровой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества; и
    - ii) от 1 до 50 мас.% контролирующего скорость агента, причем контролирующей скоростью агент представляет собой водорастворимый полимер; и
  - B) энтеросолюбильное покрытие в количестве, составляющем от 1,5 до 3,5 мас.% от массы указанного ядра таблетки;  
при этом указанный фармацевтический состав изготовлен без применения разрыхлителя;  
при этом указанное ядро таблетки с разлагаемой матрицей не содержит нерастворимый в воде полимер;  
при этом указанная таблетка с разлагаемой матрицей представляет собой таблетку с контролируемым или замедленным высвобождением.
2. Фармацевтический состав по п.1, в котором ядро таблетки с разлагаемой матрицей содержит:
  - i) от 30 до 60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты или их фармацевтически приемлемой соли; и
  - ii) от 3 до 40 мас.% контролирующего скорость агента.
3. Фармацевтический состав по п.1 или 2, в котором контролирующей скоростью агент представляет собой целлюлозный полимер или производное целлюлозы, или смесь указанных веществ.
4. Фармацевтический состав по п.3, в котором контролирующей скоростью агент выбран из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и смеси указанных веществ.
5. Фармацевтический состав по п.4, в котором контролирующей скоростью агент представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.
6. Фармацевтический состав по любому из пп.1-5, в котором ядро таблетки с разлагаемой матрицей дополнительно содержит связующее вещество.
7. Фармацевтический состав по п.6, в котором указанное связующее вещество представляет собой лактозу.
8. Фармацевтический состав по п.6 или 7, в котором ядро таблетки с разлагаемой матрицей содержит:
  - i) от 40 до 60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты или их фармацевтически приемлемой соли;
  - ii) от 4 до 6 мас.% контролирующего скорость агента;
  - iii) от 35 до 55 мас.% связующего вещества.
9. Фармацевтический состав по п.6 или 7, в котором ядро таблетки с разлагаемой матрицей содержит:
  - i) от 30 до 60 мас.% одного или более эфиров фумаровой кислоты или их фармацевтически приемлемой соли;
  - ii) от 3 до 6 мас.% контролирующего скорость агента;
  - iii) от 35 до 65 мас.% связующего вещества.
10. Фармацевтический состав по любому из пп.1-9, в котором высвобождение одного или более эфиров фумаровой кислоты - при подвергании тесту на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 Н соляной кислоты в качестве среды для растворения в течение первых 2 ч указанного теста, а затем 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 в качестве среды для растворения - происходит следующим образом:  
в течение первых 2 ч после начала теста высвобождается от примерно 0 до примерно 50 мас.% эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе, и/или  
в течение первых 3 ч после начала теста высвобождается от примерно 20 до примерно 75 мас.% общего количества эфира фумаровой кислоты, содержащегося в составе.
11. Фармацевтический состав по любому из пп.1-10, содержащий фармацевтически приемлемую соль моно(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкилэфира фумаровой кислоты в качестве активного вещества.
12. Фармацевтический состав по любому из пп.1-10, содержащий диметилфумарат в качестве активного вещества.
13. Фармацевтический состав по п.7, содержащий:
  - i) от 40 до 55 мас.% диметилфумарата;
  - ii) от 4 до 6 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;
  - iii) от 35 до 55 мас.% лактозы.
14. Фармацевтический состав по п.7, содержащий:
  - i) от 30 до 60 мас.% диметилфумарата;

- ii) от 3 до 6 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;
- iii) от 35 до 65 мас.% лактозы.

15. Способ получения фармацевтического состава по любому из пп.1-14, включающий следующие этапы:

- a) растворение или суспендирование контролирующего скорость агента в форме полимерного матричного вещества в воде с получением его водной суспензии;
  - b) нанесение указанной водной суспензии распылением на гранулы одного или более эфиров фумаровой кислоты в течение периода времени, достаточного для получения на них равномерного покрытия;
  - c) сушка полученных гранул;
  - d) просеивание или измельчение указанных гранул;
  - e) приготовление смеси с любыми фармацевтически приемлемыми наполнителями и добавками с получением состава в виде таблетки;
  - f) нанесение энтеросолюбильного покрытия на указанный состав в виде таблетки;
- при этом вышеуказанные этапы осуществляют при такой температуре, чтобы температура продукта не превышала 45°C.

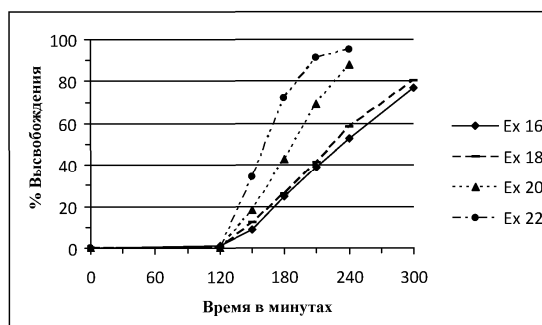
16. Способ получения фармацевтического состава по любому из пп.1-14, включающий следующие этапы:

- a) просеивание или измельчение кристаллов одного или более эфиров фумаровой кислоты;
  - b) приготовление смеси указанных кристаллов одного или более эфиров фумаровой кислоты, контролирующего скорость агента в форме полимерного матричного вещества и любых фармацевтически приемлемых наполнителей и добавок путем прямого прессования с получением состава в виде таблетки;
  - c) нанесение энтеросолюбильного покрытия на указанный состав в виде таблетки;
- при этом вышеуказанные этапы осуществляют при такой температуре, чтобы температура продукта не превышала 45°C.

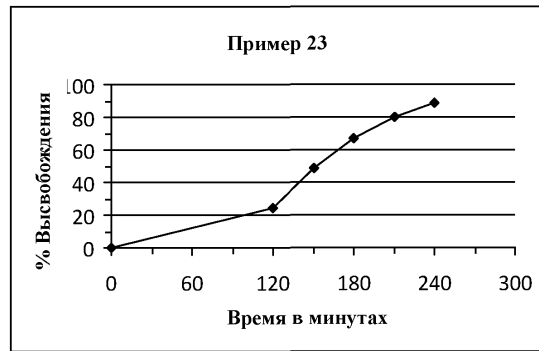
17. Способ по п.16, в котором кристаллы одного или более эфиров фумаровой кислоты просеивают или измельчают так, что 90% частиц имеют размер в диапазоне от 5 до 1000 мкм.

18. Применение фармацевтического состава по любому из пп.1-14 для лечения псориаза, псориазического артрита, нейродермита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, полиартрита, рассеянного склероза (РС), юношеского сахарного диабета, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса, СКВ (системной красной волчанки), синдрома Шегрена, пернициозной анемии, хронического активного (волчаночного) гепатита, ревматоидного артрита (РА), волчаночного нефрита, миастении гравис, увеита, рефрактерного увеита, весеннего конъюнктивита, обыкновенной пузырчатки, склеродермии, неврита зрительного нерва, боли, такой как корешковая боль, боль, связанная с радикулопатией, нейропатическая боль или ишиас/ишиасная боль, при отторжении органов, саркоидоза, липоидного некробиоза или анулярной гранулёмы.

19. Применение фармацевтического состава по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для лечения псориаза, псориазического артрита, нейродермита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, полиартрита, рассеянного склероза (РС), юношеского сахарного диабета, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса, СКВ (системной красной волчанки), синдрома Шегрена, пернициозной анемии, хронического активного (волчаночного) гепатита, ревматоидного артрита (РА), волчаночного нефрита, миастении гравис, увеита, рефрактерного увеита, весеннего конъюнктивита, обыкновенной пузырчатки, склеродермии, неврита зрительного нерва, боли, такой как корешковая боль, боль, связанная с радикулопатией, нейропатическая боль или ишиас/ишиасная боль, при отторжении органов, саркоидоза, липоидного некробиоза или анулярной гранулёмы.



Фиг. 1



Фиг. 2

