

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2019-332

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.05.2019**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **09.12.2020**
(Věstník č. 50/2020)

A61K 31/225 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10, Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Michaela Gajdošová, Praha 6, Bubeneč, CZ
Karolina Podgorna, Praha 3, Žižkov, CZ
Petr Mikeš, Praha 9, Horní Počernice, CZ
Michal Šimek, Praha 4, Podolí, CZ

(74) Zástupce:
HARBER IP s.r.o., Dukelských hrdinů 567/52,
170 00 Praha 7, Holešovice

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Farmaceutická formulace obsahující
dimethylfumarát a způsob její přípravy**

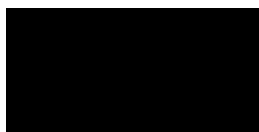
(57) Anotace:
Předkládané řešení poskytuje farmaceutickou
formulaci dimethylfumarátu, která při jednoduché a
robustní přípravě vykazuje bioekvivalenci s
originálním přípravkem a snížené vedlejší účinky.
Formulace obsahuje dimethylfumarát v množství
20 až 500 mg, a farmaceuticky přijatelný polymer,
který je hydrofilní a gelující po kontaktu s vodou, a
to použitý v množství od 1 % hmotn., vztaženo na
hmotnost nepotaženého jádra tablety, až do
množství, ve kterém polymer ještě netvoří matici.
Formulace vykazuje následující disoluční chování
při pH 6,8 za míchání pomocí lopatek při otáčkách
100 ot/min.: rozpuštění méně než 15 %
dimethylfumarátu za 10 minut, méně než 50 %
dimethylfumarátu za 20 minut a nejméně 70 %
dimethylfumarátu za 40 minut. Popsán je i způsob
přípravy této formulace.

Farmaceutická formulace obsahující dimethylfumarát a způsob její přípravyOblast techniky

Vynález se týká farmaceutické formulace s účinnou látkou dimethylfumarát, její formy, složení a způsobu výroby.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina vzorce I,



(I)

známá jako dimethylfumarát s chemickým názvem dimethyl-(E)-butendioát je indikovaná při terapii autoimunitních onemocnění, jako je psoriáza (pod obchodním názvem Fumaderm® - obsahuje estery kyseliny fumarové s hlavní složkou dimethyl fumarátem o obsahu 30 mg a 120 mg, Skilarence – 30 mg, 120 mg) a relabující-remitující roztroušená skleróza (pod obchodním názvem Tecfidera o silách 120 mg a 240 mg). Kromě rozdílu v obsahu léčivé látky se přípravky také liší lékovou formou. V případě přípravků Fumaderm a Skilarence je to forma tablety s gastro-resistentním potahem. V případě přípravku Tecfidera se jedná o gastro-resistentní potahované mikrotablety plněné do kapslí a tedy částicovou lékovou formu.

Problémem běžné tablety s gastro-resistentním potahem, jako je například Fumaderm, jsou významné gastrointestinální problémy. Bylo popsáno i vnitřní krvácení způsobené agresivním účinkem dimethylfumarátu. Lze předpokládat, že s růstem celkové dávky, potřebné pro léčbu roztroušené sklerózy, by nežádoucích účinků dále přibývalo.

Jedno řešení tohoto problému bylo popsáno v dokumentu WO 2000/030622 ve formě kapsle s mnoha peletami nebo mikrotablety, přičemž každá z těchto mikrojednotek je potažena gastro-resistentním potahem. Formulace, která byla později využita u přípravku Tecfidera, se již v žaludku pacienta rozpadne na jednotlivé gastro-resistentní mikrojednotky, které pak v tenkém střevě velmi rychle uvolňují účinnou látku. V této oblasti trávicího traktu jsou rozpouštějící se jednotky víceméně rovnoměrně rozloženy, a nedochází tak k lokálním velmi vysokým koncentracím, které dráždí sliznici a jsou zdrojem nejvýznamnějších vedlejších účinků. Tato úprava však vyžaduje poměrně složité řešení, jehož problémy jsou rozebrány níže.

Jiné řešení těchto problémů představuje postup uvedený v patentové přihlášce WO2007/042034. Dávku tvoří jediná gastro-resistentně potažená tableta, která ve svém jádru obsahuje rychlost řídicí matrici. Jako matrice může být použita například ethylcelulóza (ve vodě nerozpustný polymer) nebo derivát (meth)akrylátového kopolymeru (Eudragit RS d30). Na rozdíl od předchozí úpravy kompozice dimethylfumarátu, kdy se účinná látka uvolní prakticky v jeden okamžik, avšak na jiných místech, je v tomto případě dimethylfumarát uvolňován postupně při průchodu intestinálním traktem, tedy v různých částech. Nevýhodou tohoto řešení je horší biologická dostupnost léku ve srovnání s Tecfiderou. To je způsobeno tím, že schopnost organismu vstřebávat látku klesá s postupem léku traktem. Čím pomalejší uvolňování, tím horší je biologická dostupnost dimethylfumarátu v organismu pacienta.

V oboru tudíž stále přetrvává potřeba jednoduchého způsobu, jak snížit rozsah vedlejších účinků dimethylfumarátu se současným zachováním účinnosti, a se spolehlivou a robustní výrobou.

Podstata vynálezu

5 Předmětem vynálezu je farmaceutická formulace pro léčbu roztroušené sklerózy ve formě jednodávkových tablet s gastro-resistentním potahem, která v jádru tablety obsahuje dimethylfumarát v množství 20 až 500 mg, s výhodou 120 až 240 mg, a dále v jádru tablety obsahuje rychlost uvolňování regulující polymerní složku.

10 Rychlost uvolňování regulující polymerní složkou je farmaceuticky přijatelný polymer, který je hydrofilní a gelující po kontaktu s vodou, a to použitý v množství od 1 % hmotn. (vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra tablety) až do množství, ve kterém polymer ještě netvoří matici.

15 Takto formulovaná farmaceutická formulace je charakterizována následujícím disolučním chováním při pH 6,8 za míchání pomocí lopatek při otáčkách 100 ot/min.: rozpuštění méně než 15 % za 10 minut, méně než 50 % za 20 minut a nejméně 70 % za 40 minut.

20 Při těchto disolučních hodnotách je produkt uvolňován tak, aby bylo dosaženo v podstatě biologické ekvivalence s přípravkem Tecfidera se srovnatelným rozsahem vedlejších účinků, a zároveň se podařilo eliminovat nižší biologickou dostupnost jednodávkové formulace s gastro-resistentním potahem uvedené v patentové přihlášce WO2007/042034. Disolučních hodnot je dosaženo díky vytvoření gelu gelujícího hydrofilního polymeru, z něž se účinná látka žádoucím způsobem uvolňuje.

25 V porovnání s technologií přípravy částicové lékové formy – mikrotablet (Tecfidera), fluidně potahovaných acidorezistentním potahem a plněných do kapslí – je technologie pro přípravu popisované lékové formy značně efektivnější, klade méně nároků na výrobní čas, vybavení, a také je robustnější při možnosti zachování stejného disolučního profilu. Tabletování mikrotablet klade vysoký nárok na kvalitu tabletoviny, její tokovost, nebo tabletovatelnost. Robustnost tabletování z pohledu odchylky od průměrné váhy mikrotablet je výrazně nižší než v případě tabletování navrhovaných jader o hmotnosti v řádu stovek miligramů, např. 500 mg. V případě mikrotablet o váze cca 8 mg přesnost tabletování ± 5 hmotn. % znamená $\pm 0,4$ mg, což je obtížné udržitelné, a proto se v běžné praxi tabletuje na ± 10 hmotn. %, a tedy $\pm 0,8$ mg váhy jedné mikrotablety. V porovnání s těmito požadavky je mnohem robustnější přesnost tabletování 500mg jader, kde ± 5 hmotn. % představuje ± 25 mg. Také krok kapslování mikrotablet, který klade vysoké nároky na přesnost kapslování při zachování správné dávky (cca 46 ± 2 mikrotablet na kapsli, váhově tedy $\pm$ cca 19,2 mg na náplň kapsle, což odpovídá cca 4,4 % hmotn.), je v případě technologického postupu podle tohoto vynálezu zcela vynechán.

40 Technologie fluidního potahování mikrotablet (používaná u přípravku Tecfidera) je také velmi náročná, a vyžaduje udržení mikrotablet ve vznosu, což klade vysoké nároky na jejich kvalitu, především na oděrovost a pevnost. V případě mikrotablet je často problematické dosáhnout dostatečné pevnosti jádra, aby bylo mechanicky dostatečně odolné vůči oděru v průběhu potahování. V případě jader s vyšší hmotností podle tohoto vynálezu (např. 500 mg) není problém dosahovat vyhovující pevnosti a kvality jader k potahování v perforovaném bubnu.

50 Modifikací složení jádra s přidáním regulující polymerní složky je možné průběh disolučního profilu dimethylfumarátu regulovat, a tedy ne uvolnit celou dávku najednou, ale zároveň zajistit uvolnění většiny dávky do 40 minut, co umožní vstřebání léčiva v preferované oblasti duodena.

Podrobný popis vynálezu

55 Pro řízení rychlosti uvolňování může být rychlost uvolňování regulující polymerní složka v jádru tablety, tedy hydrofilní polymer gelující po kontaktu s vodou jako disolučním médiem, vybrána ze

skupiny sestávající z hydroxy propyl celulózy, hydroxypropyl methyl celulózy, hydroxypropyl methyl celulózy acetát sukcinátu, polyvinylpyrrolidonu, polyethylenoxidu, alginátu a jejich směsí.

5 Rychlost uvolňování regulující polymerní složka je použita v množství, v němž netvoří matici (například matici pro řízené nebo zpomalené uvolňování), minimálně však v množství 1 % hmotn. Množství, v nichž jednotlivé polymery začnou tvořit matici, jsou odborníkovi v oboru známa.

10 Ve výhodném provedení je množství rychlost uvolňování regulující polymerní složky v rozmezí 1 až 15 % hmotn., vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra, výhodněji 1 až 10 % hmotn.

Nejvýhodnější rychlost uvolňování regulující polymerní složkou je hydroxypropyl methyl celulóza acetát sukcinát, s výhodou v množství 1 až 8 % hmotn.

15 Ve výhodném provedení obsahuje jádro tablety granulát dimethylfumarátu s rychlost uvolňování regulující polymerní složkou a s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou, a extragranulární fází obsahující alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku.

20 S výhodou je v granulátu (intragranulární fází) přítomno rozvolňovadlo. Výhodněji je rozvolňovadlo přítomno i v extragranulární fází. Celkové množství rozvolňovadla v jádru tablety je typicky od 1 do 15 % hmotn. S výhodou je v intragranulární fází 1 až 5 % hmotn. rozvolňovadla a v extragranulární fází 2 až 10 % hmotn. rozvolňovadla, vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra tablety. Výhodněji je v intragranulární fází 1 až 2 % hmotn. rozvolňovadla a v extragranulární fází 3 až 6 % hmotn. rozvolňovadla, vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra tablety. Přítomnost rozvolňovadla a jeho distribuce napomáhá při dosažení výše uvedeného disolučního profilu.

25 Farmaceutická kompozice podle vynálezu s výhodou obsahuje 30 až 55 % hmotn. aktivní substance dimethylfumarátu, s výhodou 40 až 50 % hmotn. dimethylfumarátu, vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra tablety.

30 Hmotnost jader může v některých provedeních být v rozmezí od 400 do 700 mg s charakteristickým průměrem tablety 10 až 12 mm.

35 Farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu s výhodou obsahuje alespoň jednu pomocnou látku ze skupiny plniv, a to s výhodou v množství 20 až 70 % hmotn., vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra. Tato látka může být vybrána ze skupiny zahrnující mikrokrytalickou celulózu, laktózu, manitol, fosforečnan vápenatý, nativní nebo modifikované škroby, síran vápenatý nebo sacharózu.

40 Rozvolňovadlo může být vybráno ze skupiny zahrnující sodnou či vápenatou sůl kroskarmelózy, krosповidon, mikrokrytalickou celulózu, kukuřičný škrob nebo sodný glykolát škrobu.

45 Farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu může dále obsahovat kluzné látky, s výhodou v množství 1 až 10 % hmotn., vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra. Kluznou látkou může být např. koloidní oxid křemičitý a magnesium stearát, stearyl fumarát sodný, kyselina stearová, glyceryl dibehenát, polyethylenglykol, talek či různé druhy olejů (ricinový či bavlníkový). Kluzné látky mohou být s výhodou použity do kompaktace, ale také k domíchání ke kompaktátu ve čtvrtém homogenizačním kroku.

50 Před samotným potahováním gastro-resistentním potahem mohou být v některých provedeních jádra potažena ochranným potahem, izolační vrstvou mezi jádrem a hlavní funkční vrstvou gastro-resistentního potahu.

55 Gastro-resistentní potah obsahuje polymery, jejich použití pro tento účel je známo. Jako příklad lze uvést deriváty hydroxypropyl methyl celulózy (HPMC), například ftalát, nebo akrylátové polymery typu kopolymeru ethyl-akrylátu a methakrylové kyseliny. Gastro-resistentní potah

v tabletách podle vynálezu plní gastro-resistentní funkci, tedy zamezí uvolnění (max. $\leq 5\%$) dimethylfumarátu do kyselého média ($\text{pH} \leq 4,5$), a zároveň umožní, aby uvolňování léčivé látky v disolučním médiu o $\text{pH} \geq 6$ započalo maximálně do 15. minuty po změně pH.

- 5 Gastro-resistentně potahovaná léková forma obsahující 20 až 500 mg, s výhodou však 120 až 240 mg, účinné látky a rychlost uvolňování regulující polymerní složku může být připravena postupem sestávajícím z následujících kroků:

- 10 Prvním výrobním krokem dle vynálezu je úprava velikosti částic dimethylfumarátu. Dimethylfumarát může v průběhu transportu a skladování sublimovat a následně rekrystalizovat, čím dochází k změně kvality použité vstupní suroviny ve smyslu změny velikosti částic. Zařazením kroku úpravy velikosti částic do výrobního procesu je kontrolována kvalita vstupní suroviny a zabezpečena reprodukovatelnost a robustnost výroby lékové formy a disolučního profilu. Velikost částic dimethyl fumarátu na vstupu do procesu je udržována tak, aby alespoň 90 % počtu všech
15 částic (tj. velikost D90) byla v rozmezí 10 až 200 μm , měřeno pomocí optického mikroskopu.

Velikost D90 znamená, že alespoň 90% částic početně je v daném velikostním rozmezí, měřeno pomocí optického mikroskopu.

- 20 Způsob přípravy jader pro farmaceutickou formulaci dle vynálezu může být realizován suchou granulací, např. válcovou kompaktací, léčivé látky s pomocnými látkami, případným domícháním směsi a následným tabletováním, např. pomocí rotačního tabletovacího lisu. Granulát připravený pomocí válcové kompaktace má typicky sytnou hustotu alespoň 500 g/l a frakce granulí o velikosti alespoň 30 % hmot. všech granulí je větší než 500 μm , měřeno síťovou analýzou.

- 25 Podle výhodných provedení tohoto vynálezu může být rozvolňovaadlo použito pouze do kompaktace v množství 1 až 15 % hmotn., nebo pouze k domíchání ke kompaktátu (granulátu) v množství 1 až 15 % hmotn., a nebo s výhodou v kombinaci použití do kompaktace v množství 1 až 5 % hmotn. a k domíchání ve čtvrtém kroku homogenizace v množství od 1 do 10 % hmotn. %
30 hmotn. jsou vztažena na hmotnost nepotaženého jádra.

Obdobně mohou být s výhodou kluzné látky použity pouze do kompaktace, nebo pouze k domíchání ke kompaktátu (granulátu), nebo mohou být použity jak v granulátu, tak v extragranulární fázi.

- 35 Jiný způsob přípravy jader pro popsanou farmaceutickou formulaci dle vynálezu může být realizován přímým mícháním účinné látky s látkami pomocnými, a následným tabletováním, např. pomocí rotačního tabletovacího lisu.

- 40 Jádra pro potah připravená výše popsanými postupy mají typicky pevnost v rozmezí 100 N až 250 N, maximální oděr 0,1 % a rozpad jader měřený metodou dle Ph. Eur. do 60 minut, s výhodou do 30 minut.

- 45 Proces potahování se provádí známým způsobem. Výhodné je potahování jader v perforovaném bubnu s postřikem roztoku nebo suspenze gastro-resistentní látky, kterému může předcházet postřik izolační látkou, a oba tyto kroky jsou následovány sušením.

Objasnění výkresů

- 50 Obrázek 1: Schéma výhodného provedení procesu přípravy gastro-resistentně potahované farmaceutické formulace podle vynálezu.

- Obrázek 2: Disoluční profil (metoda Disoluce 1) formulace dimethylfumarátu po změně pH na 6,8 pomocí NaOH. Šarže 390818 obsahuje 2,5 % hmotn. HPMC AS, šarže 400818 obsahuje 5 %
55

hmotn. HPMC AS, šarže 410818 a 420818 neobsahují HPMC AS. Znázorněná časová osa má bod 0 v okamžiku změny pH na 6,8.

Obrázek 3: Disoluční profil (metoda Disoluce 2) formulace dimethylfumarátu po krokové změně pH na 4,5 a následně na pH 6,8. Šarže 390818 obsahuje 2,5 % hmotn. HPMC AS, šarže 400818 obsahuje 5 % hmotn. HPMC AS, šarže 410818 a 420818 neobsahují HPMC AS. Znázorněná časová osa má bod 0 v okamžiku změny pH na 4,5.

Obrázek 4: Disoluční profil (metoda Disoluce 3) formulací dimethylfumarátu po změně pH na 6,8 dle Ph. Eur metody. Šarže 390818 obsahuje 2,5 % hmotn. HPMC AS, šarže 400818 obsahuje 5 % hmotn. HPMC AS, šarže 410818 a 420818 neobsahují HPMC AS. DMF – dimethylfumarát, SUF – single unit formulation = jednodávková formulace. Znázorněná časová osa má bod 0 v okamžiku změny pH na 6,8.

15 Přehled analytických metod

Disoluce 1: metoda se změnou pH pomocí NaOH.

Disoluce byla provedena podle USP (United States Pharmacopeia) pomocí USP 2 disoluční aparatury (objem 500 ml, pufr složením simulující gastro-intestinální tekutinu o pH 2,0, pádla, 100 otáček za minutu (ot./min.) po dobu 90 minut a následně od 90. do 100. minuty 150 ot./min., ve 30. minutě změna pH pomocí přídavku 7,8 ml 2M NaOH (hydroxidu sodného), celkový objem na konci disoluce činil 507,8 ml). Jako disoluční medium byl použit gastro-intestinální pufr o objemu 500 ml za použití 100 otáček za minutu v prvních 30 minutách disolučního experimentu. Vzorek byl do disoluční aparatury vnesen manuálně. Po 30 minutách disoluce byla pomocí manuálního přidání 7,8 ml NaOH provedena změna pH na hodnotu 6,8. V 90. minutě došlo k zvýšení otáček míchadla na 150 otáček za minutu za účelem prozkoumání vlivu vyšší rychlosti míchání. Celkový čas disolučního experimentu byl 100 minut.

Disoluce 2: Dvoukroková změna pH s použitím pětinasobně koncentrovaného roztoku FaSSiF (fasted state biorelevant media simulating small intestinal fluid).

Složení a příprava pětinasobně koncentrovaného roztoku FaSSiF:

Pufr FaSSiF byl připraven podle návodu výrobce s tím rozdílem, že všechny látky jsou použité v 5násobné koncentraci a základní pufr je upraven na pH 7,5. Do takhle připraveného pufru se poté přidává komerční přípravek – SIF prášek. Přídavek činí 11,2 g.

Složení pufru FaSSiF podle návodu výrobce:

- 0,42 g NaOH
- 3,95 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
- 6,19 g NaCl

Složení SIF prášku:

- 3 mM taurocholát
- 0,75 mM fosfolipidy
- 148 mM sodík
- 106 mM chlór
- 29 mM fosfát

Disoluce byla provedena pomocí USP 2 disoluční aparatury (objem 500 ml, gastro-intestinální pufr o pH 2,0, pádla, 100 ot/min po dobu 90 minut s následným zvýšením rychlosti míchání na 150 ot/min mezi 90. a 100. minutou disoluce, ve 30. minutě přidání 60 ml pětinasobně

koncentrovaného roztoku FaSSIF, v 60. minutě přidání 220 ml pětinasobně koncentrovaného roztoku FaSSIF, FaSSIF byl připraven dle instrukcí dodavatele).

5 Jako disoluční médium byl použitý gastro-intestinální pufr o objemu 500 ml za použití 100 otáček za minutu v prvních 30 minutách disolučního experimentu. Vzorek byl do disoluční aparatury vnesen manuálně. Po 30 minutách disoluce byla pomocí manuálního přidání 60 ml roztoku FaSSIF provedena změna pH na 4,5, následně v 60. minutě disoluce byla pomocí manuálního přidání 220 ml roztoku FaSSIF provedena změna pH na 6,8. V 90. minutě došlo k zvýšení otáček míchadla na 150 otáček za minutu za účelem prozkoumání vlivu vyšší rychlosti míchání. Celkový čas disolučního experimentu byl 100 minut.

15 Disoluce 3: Dle Ph. Eur, USP 2 disoluční aparatura, 100 ot./min, pádlové míchadlo, médium - objem 500 ml, 0,1M HCl, odběrový vzorek ve 120 minutě. Po 2 h vzorek vložen do USP 2 disoluční aparatury, pádlové míchadlo, 100 ot./min, médium – 500 ml fosfátového pufru o pH = 6,8.

Analýza distribuce velikosti částic: optická mikroskopie

Rozpad: metoda podle Ph. Eur 9.

20 Pokud je v textu uváděno „Ph. Eur“, míní se tím Ph. Eur 9.

Příklady uskutečnění vynálezu

25 Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady slouží pouze k ilustraci a vysvětlení vynálezu, a nejsou v žádném případě zamýšleny k omezení rozsahu ochrany, která je vymezena pouze zněním patentových nároků.

30 Každý z následujících farmaceutických přípravků byl připraven následujícím výrobním postupem:

- mikronizace dimethylfumarátu na velikost D90 (tj. 90 % částic početně je v daném velikostním rozmezí) 10 až 200 μm ;
- navážení aktivní látky, navážení pomocných látek;
- 35 - homogenizace směsi
- kompaktace účinné látky s první částí plniv (mikrokrytalická celulóza), první částí rozvolňovačů, polymerem a jednou nebo více kluznými látkami, následně síťování, za vzniku granulátu;
- homogenizace s druhou částí plniv, druhou částí rozvolňovačů, kluznými a lubrikačními
- 40 látkami umožňujícími tabletovatelnost;
- tabletování jader;
- potahování jader gastro-resistentním potahem;
- balení do primárního a sekundárního obalu.

45 Příklady 1-4

Farmaceutická kompozice obsahující 35 % dimethylfumarátu a hydroxypropyl methyl celulózu acetát sukcinát (HPMC AS)

50 Složení jádra tablety bylo jak uvedeno v následující tabulce (složky intragranulární fáze jsou uváděny nad trojitou linkou, složky extragranulární fáze pod trojitou linkou). Gastro-resistentní potah je popsán v Příkladu 15.

Příklad	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3	Příklad 4
Šarže	330518	320518	310518	300518
Složení	mg/tbl	mg/tbl	mg/tbl	mg/tbl
Dimethylfumarát	240,00	240,00	240,00	240,00
Kroskarmelóza sodná 1	13,60	13,60	13,60	13,60
Mikrokrytalická celulóza	350,49	364,09	330,09	370,89
HPMC AS	34,00	17,00	51,00	17,00
Magnesium stearát 1	3,00	3,00	3,00	3,00
Talek	19,46	19,46	19,46	19,46
Koloidní oxid křemičitý	6,80	6,80	6,80	6,80
Magnesium stearát 2	9,25	9,25	9,25	9,25
Kroskarmelóza sodná 2	3,40	6,80	6,80	-

Příklady 5-6

- 5 Farmaceutická kompozice obsahující 35 % dimethylfumarátu a hydroxypropyl celulózu (HPC)

Složení jádra tablety bylo jak uvedeno v následující tabulce. Gastro-resistentní potah je popsán v Příkladu 15.

Příklad	Příklad 5	Příklad 6
Šarže	180318	170318
Složení	mg/tbl	mg/tbl
Dimethylfumarát	240	240
Kroskarmelóza sodná	13,6	13,6
Mikrokrytalická celulóza	347,09	353,89
HPC (Klucel EF)	34	34
Magnesium stearát 1	3	3
Talek	19,46	19,46
Koloidní oxid křemičitý	6,8	6,8
Magnesium stearát 2	9,25	9,25
Kroskarmelóza sodná	6,8	-

10

Příklady 7-14

Farmaceutická kompozice obsahující 50 % dimethylfumarátu a hydroxypropyl methyl celulózu acetát sukcinát (HPMC AS)

15

Složení jádra tablety bylo jak uvedeno v následující tabulce. Gastro-resistentní potah je popsán v Příkladu 15.

Příklad	Příklad 7	Příklad 8	Příklad 9	Příklad 10
Šarže	350818	360818	370818	380718
Složení	mg/tbl	mg/tbl	mg/tbl	mg/tbl
Dimethylfumarát	240	240	240	240
Kroskarmelóza sodná	10	10	10	10
Mikrokrystalická celulóza	206	193,5	223,5	218,5
HPMC AS	12,5	25	-	-
Magnesium stearát 1	2,5	2,5	2,5	2,5
Talek	12,5	12,5	12,5	12,5
Koloidní oxid křemičitý	5	5	5	5
Magnesium stearát 2	6,5	6,5	6,5	6,5
Kroskarmelóza sodná	5	5	-	5

Příklady s vybranými koncentracemi HPMC AS nebo bez HPMC AS, a se zvýšenou koncentrací rozvolňovačů. Složení jádra tablety bylo jak uvedeno v následující tabulce. Gastro-resistentní potah je popsán v Příkladu 15.

5

Příklad	Příklad 11	Příklad 12	Příklad 13	Příklad 14
Šarže	400818	390818	420818	410818
složení	mg/tbl	mg/tbl	mg/tbl	mg/tbl
Dimethylfumarát	240	240	240	240
Kroskarmelóza sodná	10	10	10	-
Mikrokrystalická celulóza	178,5	191	203,5	213,5
HPMC AS	25	12,5	-	-
Magnesium stearát 1	2,5	2,5	2,5	2,5
Talek	12,5	12,5	12,5	12,5
Koloidní oxid křemičitý	5	5	5	5
Magnesium stearát 2	6,5	6,5	6,5	6,5
Kroskarmelóza sodná	20	20	20	20
Rozpad potažené formulace (dle Ph. Eur)	25 min	20 min	6 min	5 min

Příklad 15

Farmaceutická kompozice gastro-resistentní vrstvy

10

Složka	kompozice 1	kompozice 2	kompozice 3	kompozice 4
Eudragit L30 D 55	84,24%	85,98%	84,75%	82,16%
Talek/mikronizovaný talek*	10,11%	10,32%	10,17%	12,32%
Triethyl citrát**	5,05%	3,10%	5,08%	4,93%
Oxid železa - žlutý	0,12%	0,12%	0,00%	0,12%
Oxid titaničitý	0,24%	0,24%	0,00%	0,23%
Karboxymethyl celulóza sodná	0,12%	0,12%	0,00%	0,12%
Polyethylen glykol 6000	0,12%	0,12%	0,00%	0,12%

* místo talku je možné použít alternativní pomocnou látku proti lepení

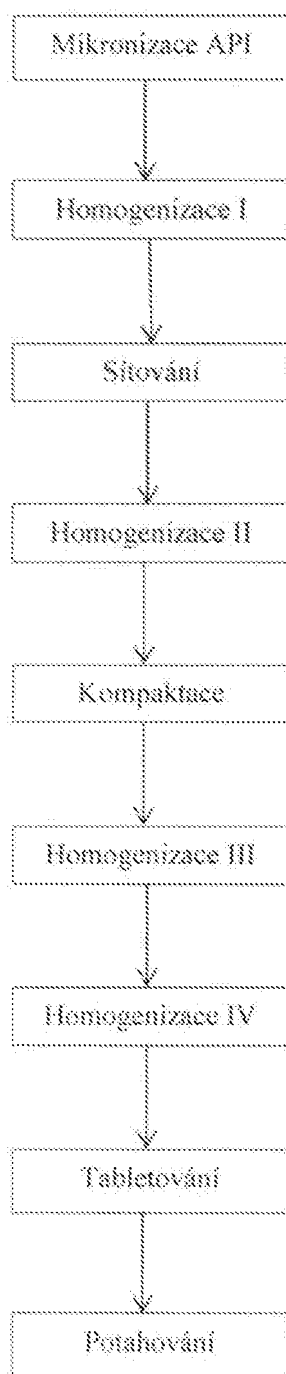
** místo triethyl citrátu je možno použít alternativní plastifikátor

PATENTOVÉ NÁROKY

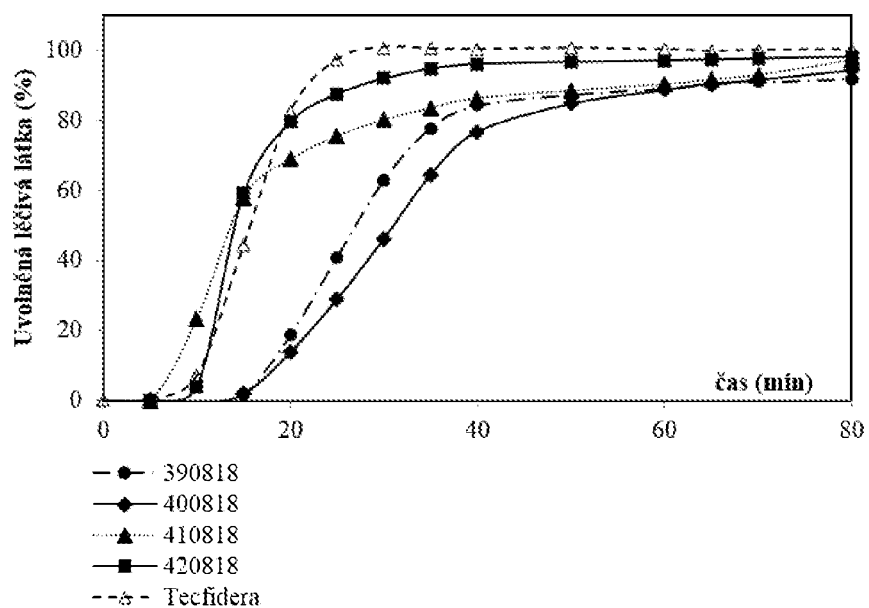
1. Farmaceutická formulace ve formě jedno-dávkových tablet s gastro-resistentním potahem, která v jádru tablety obsahuje dimethylfumarát v množství 20 až 500 mg, **vyznačující se tím**, že v jádru tablety obsahuje farmaceuticky přijatelný polymer, který je hydrofilní a gelující po kontaktu s vodou, a to použitý v množství od 1 % hmotn., vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra tablety, až do množství, ve kterém polymer ještě netvoří matici, a tím, že vykazuje následující disoluční chování při pH 6,8 za míchání pomocí lopatek při otáčkách 100 ot/min.: rozpuštění méně než 15 % dimethylfumarátu za 10 minut, méně než 50 % dimethylfumarátu za 20 minut a nejméně 70 % dimethylfumarátu za 40 minut.
2. Farmaceutická formulace podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že rozpad jader měřený metodou dle Ph. Eur proběhne do 60 minut, s výhodou do 30 minut.
3. Farmaceutická formulace podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že hydrofilní gelující farmaceuticky přijatelný polymer je vybrán ze skupiny sestávající z hydroxypropyl celulózy, hydroxypropyl methyl celulózy, hydroxypropyl methyl celulózy acetát sukcinátu, polyvinylpyrrolidonu, polyethylenoxidu, alginátu a jejich směsí, a s výhodou je přítomen v množství 1 až 15 % hmotn., vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra tablety.
4. Farmaceutická formulace podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že hydrofilním gelujícím farmaceuticky přijatelným polymerem je hydroxypropyl methyl celulóza acetát sukcinát, s výhodou v množství 1 až 8 % hmotn., vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra tablety.
5. Farmaceutická formulace podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že jádro tablety dále obsahuje rozvolňovadlo a s výhodou rovněž kluznou látku.
6. Farmaceutická formulace podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že jádro tablety obsahuje granulát dimethylfumarátu s hydrofilním gelujícím farmaceuticky přijatelným polymerem, s rozvolňovadlem, a popřípadě s kluznou látkou, a extragranulární fázi obsahující alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku, s výhodou zahrnující rozvolňovadlo a/nebo kluznou látku.
7. Farmaceutická formulace podle nároku 5 nebo 6, **vyznačující se tím**, že celkové množství rozvolňovadla v jádru tablety je od 1 do 15 % hmotn., s výhodou je v intragranulární fázi 1 až 5 % hmotn. rozvolňovadla a v extragranulární fázi 2 až 10 % hmotn. rozvolňovadla, vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra tablety.
8. Farmaceutická formulace podle kteréhokoliv z nároků 5 až 7, **vyznačující se tím**, že celkové množství kluzné látky v jádru tablety je od 1 do 10 % hmotn., vztaženo na hmotnost nepotaženého jádra tablety.
9. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že obsahuje 30 až 55 % hmotn. dimethylfumarátu, 20 až 68 % hmotn. plniva, 1 až 15 % hmotn. rozvolňovadla a 1 až 10 % hmotn. kluzné látky, přičemž % hmotn. jsou vztažena na hmotnost nepotaženého jádra tablety.
10. Způsob přípravy farmaceutické kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že obsahuje následující kroky:
 - úprava velikosti částic dimethylfumarátu na velikostní distribuci D90 v rozmezí 10 až 200 μm , měřeno pomocí optického mikroskopu;

- suchá granulace, s výhodou válcová kompaktace, dimethylfumarátu a alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky;
- popřípadě domíchání dalších farmaceuticky přijatelných pomocných látek;
- tabletování vzniklé směsi;
- 5 - nanesení gastro-resistentního potahu.

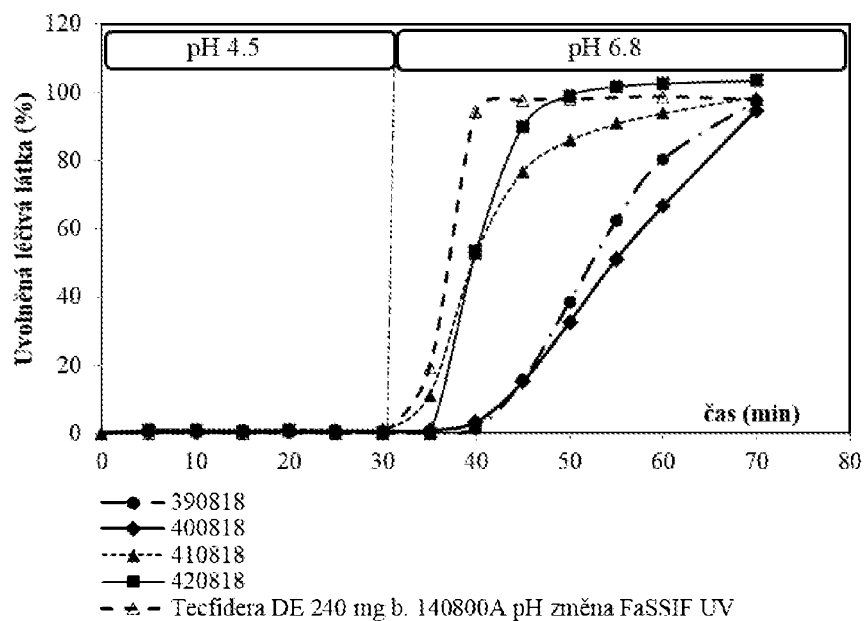
3 výkresy



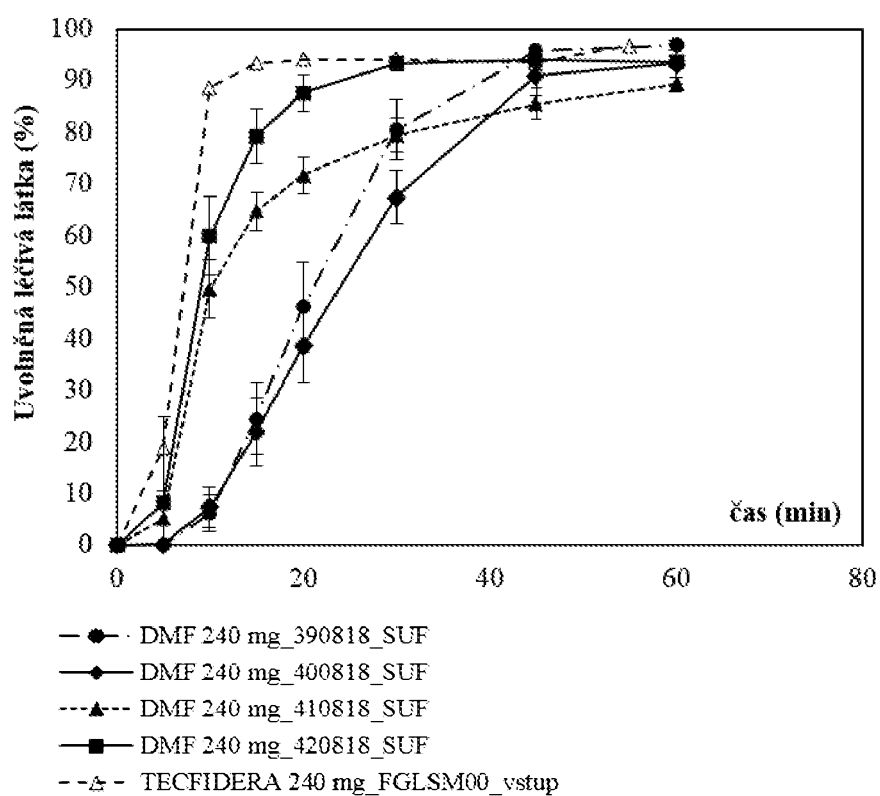
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4