

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039157**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.13

(21) Номер заявки
201791113

(22) Дата подачи заявки
2015.11.19

(51) Int. Cl. **A61K 9/28** (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ В ВИДЕ ГРАНУЛ, СОДЕРЖАЩИЕ ДИМЕТИЛФУМАРАТ

(31) **62/081,889**

(32) **2014.11.19**

(33) **US**

(43) **2017.10.31**

(86) **PCT/US2015/061456**

(87) **WO 2016/081676 2016.05.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Карки Шиам Б., Заванех Питер,
Леунг Чеук-Юи, Васудеван Калян,
Линь Ицин, Сюй Цзинь, Трементоззи
Андреа (US)**

(74) Представитель:
**Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Дементьев
В.Н., Карпенко О.Ю., Клюкин В.А.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.
(RU)**

(56) **WO-A1-2005034916
WO-A2-2006024479
WO-A1-2013119677
WO-A1-2011100589
WO-A1-2014020156
WO-A1-2014143146
WO-A1-2013076216
US-A1-2014171504
US-A-5213811**

**COHEN ET AL.: "The future of
multiple sclerosis treatment", JOURNAL
OF NEUROLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER
SCIENTIFIC PUBLISHING CO, AMSTERDAM,
NL, vol. 277, 1 February 2009 (2009-02-01),
pages S55-S61, XP025912540, ISSN: 0022-51 OX,
DOI: 10.1016/S0022-510X(09)70015-2 [retrieved on
2009-02-01], abstract**

(57) Изобретение обеспечивает новые фармацевтические композиции диметилфумарата. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению находятся в форме гранулы и содержат (i) инертное ядро; (ii) первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат; и (iii) кишечнорастворимую оболочку, окружающую первый слой. Также обеспечиваются фармацевтические композиции в форме гранулы, содержащей ядро и кишечнорастворимую оболочку, окружающую ядро, при этом ядро содержит диметилфумарат. Также включены способы применения фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения рассеянного склероза.

039157 B1

039157 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретению, согласно Кодексу законов США, раздел 35, § 119 (e), заявляет приоритет по дате подачи предварительной заявки на патент США № 62/081889, поданной 19 ноября 2014 г., полное содержание которой, включая все чертежи, формулы, описание и формулу изобретения, включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

Текдифера® (диметилфумарат) был одобрен FDA в марте 2013 г. для применения в лечении взрослых с рецидивными формами рассеянного склероза (MS). Начальная доза для одобренного на настоящее время состава Текдиферы® составляет 120 мг два раза в день перорально. Через 7 дней дозу увеличивают до поддерживающей дозы 240 мг два раза в день перорально.

Диметилфумарат (ДМФ) быстро впитывается *in vivo* и преобразуется в монометилфумарат (ММФ). Было показано, что период полувыведения ММФ составляет около 1 ч (0,9 ч в крысах при дозе 100 мг/кг перорально). Как ДМФ, так и ММФ подвергаются метаболизму эстеразами, которые являются общераспространенными в желудочно-кишечном тракте, крови и тканях.

ДМФ проявил приемлемые показатели безопасности в клинических исследованиях фазы 3. Однако наблюдались проблемы переносимости, такие как гиперемия и желудочно-кишечные осложнения. Хотя эти осложнения обычно имеют от легкой до умеренной степени тяжести, желательно уменьшить эти побочные действия. Также желательно разработать состав для дозирования один раз в день, в отличие от текущего состава для приема два раза в день с целью улучшения комплаентности пациентов и удобства.

Таким образом, существует потребность в новых фармацевтических составах диметилфумарата с улучшенными показателями фармакокинетических профилей и/или режимом дозирования и пониженными побочными действиями.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает новые фармацевтические композиции диметилфумарата, имеющие фармакокинетические профили, подходящие для режима дозирования один раз в день. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению имеют AUC и/или $C_{\text{макс}}$, сравнимые с одобренным на настоящее время составом для приема два раза в день. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению имеют желательный профиль замедленного высвобождения, который может уменьшать побочные желудочно-кишечные действия, наблюдаемые для имеющегося состава. Кроме того, фармакокинетические профили показывают, что фармацевтические композиции по настоящему изобретению имеют максимально увеличенное поглощение диметилфумарата *in vivo*.

Один аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтическую композицию в форме гранулы, содержащую

инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат; и кишечнорастворимую оболочку, окружающую первый слой.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция может дополнительно содержать функциональную оболочку, окружающую кишечнорастворимую оболочку.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию в форме гранулы, содержащую

инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат; функциональную оболочку, окружающую первый слой; и кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию в форме гранулы, содержащую

ядро, содержащее диметилфумарат; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую ядро.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция может дополнительно содержать функциональную оболочку, окружающую кишечнорастворимую оболочку.

В еще одном аспекте настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию в форме гранулы, содержащую

ядро, содержащее диметилфумарат;

функциональную оболочку, окружающую ядро; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, имеющего рассеянный склероз. Способ включает введение пациенту эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению, описанной в настоящем документе.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, для применения в лечении субъекта, имеющего рассеянный склероз.

В настоящее изобретение также включено применение фармацевтической композиции, описанной в

настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения рассеянного склероза.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлены профили растворимости *in vitro* для составов D, E и F по настоящему изобретению с использованием испытания на растворимость 1.

На фиг. 2 представлены профили растворимости *in vitro* для составов D, E и F по настоящему изобретению с использованием испытания на растворимость 2.

На фиг. 3 представлены профили растворимости *in vitro* для составов D, E и F по настоящему изобретению с использованием испытания на растворимость 3.

На фиг. 4 представлены профили растворимости *in vitro* для составов гранул с различными количествами функциональных оболочек (ЕС/НРС 65:35) с использованием испытания на растворимость 3.

На фиг. 5 представлены профили растворимости *in vitro* для составов гранул с различными количествами функциональных оболочек (ЕС/НРС 70:30) с использованием испытания на растворимость 3.

На фиг. 6 представлены профили растворимости *in vitro* для составов гранул с различными количествами функциональных оболочек (Eudragit RS/RL 75:25) с использованием испытания на растворимость 3.

На фиг. 7 представлены профили растворимости *in vitro* для составов гранул с различными количествами функциональных оболочек (Eudragit RS/RL 80:20) с использованием испытания на растворимость 3.

На фиг. 8 представлен фармакокинетический профиль *in vivo* составов D, E и F в исследованиях РК на собаках.

На фиг. 9 представлен пример схемы получения составов гранул по настоящему изобретению с использованием способа нанесения оболочки в псевдооживленном слое.

На фиг. 10 представлен пример схемы получения составов гранул по настоящему изобретению с использованием способа экструзии с последующей сферонизацией.

На фиг. 11 представлены СЭМ-изображения состава многослойных гранул с ДМФ для замедленного высвобождения по настоящему изобретению.

На фиг. 12 представлены профили растворимости *in vitro* для составов гранул с различными количествами функциональных оболочек (ЕС/НРС 60:40) с использованием испытания на растворимость 2.

На фиг. 13 представлены профили растворимости *in vitro* для составов гранул с различными количествами функциональных оболочек (ЕС/НРС 60:40) с использованием испытания на растворимость 1.

Подробное описание изобретения

В первом варианте реализации настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию в форме гранулы, содержащую

инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат; и кишечнорастворимую оболочку, окружающую первый слой.

Во втором варианте реализации фармацевтическая композиция, описанная в первом варианте реализации, может дополнительно содержать функциональную оболочку, окружающую кишечнорастворимую оболочку.

В третьем варианте реализации настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию в форме гранулы, содержащую

инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат;

функциональную оболочку, окружающую первый слой; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую первую функциональную оболочку.

В данном контексте термин "инертное ядро" относится к ядру, содержащему материал(ы), не реакционноспособный(ые) по отношению к активному веществу и всем компонентам гранулы и/или не оказывающий(ие) влияния на биологическую активность активного вещества, т.е. диметилфумарата. Кроме того, инертное ядро не содержит никакого активного вещества. В определенных вариантах реализации инертное ядро содержит фармацевтически приемлемый(ые) инертный(-е) материал(ы). Иллюстративные материалы инертного ядра включают, но не ограничиваясь ими, крахмал, декстрозу, сахарозу, лактозу, мальтозу и микрокристаллическую целлюлозу. В одном варианте реализации инертное ядро содержит лактозу. В альтернативном варианте реализации инертное ядро содержит крахмал. В еще одной альтернативе инертное ядро содержит сахарозу.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, массовое процентное содержание для инертного ядра составляет 10-60% или 20-40% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Более конкретно, массовое процентное содержание для инертного ядра составляет 30-40% или 20-30% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Еще более конкретно, массовое процентное содержание для инертного ядра составляет 20-24% от общей массы инертного ядра и первого слоя.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, инертное ядро представляет собой сферу, имеющую диаметр

200-850 мкм.

Более конкретно, сфера имеет диаметр 250-350 мкм, 300-400 мкм, 500-600 мкм или 700-850 мкм. Еще более конкретно, сфера имеет диаметр 350, 550 или 750 мкм.

В определенном варианте реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, гранулы имеют диаметр 0,5-2 мм, 0,5-1,5 мм, 0,8-2 мм, 0,8-1,5 мм, 1-2 мм или 1-1,5 мм. Более конкретно, гранулы имеют диаметр 0,9-1,5 мм, 0,9-1,4 мм, 0,9-1,3 мм, 0,9-1,2 мм, 1-1,4 мм, 1-1,3 мм или 1-1,2 мм.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, активное вещество диметилфумарат нанесен слоем на инертное ядро. Более конкретно, диметилфумарат нанесен слоем на инертное ядро путем напыления раствора, содержащего диметилфумарат, на инертное ядро в системе с псевдооживленным слоем, такой как аппарат для напыления в псевдооживленном слое. Система с псевдооживленным слоем может также называться псевдооживленным слоем.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 40-80%, 50-75%, 60-70%, 65-75% или 70-80% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Более конкретно, массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 68-72% от общей массы инертного ядра и первого слоя. В конкретном варианте реализации массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 70% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Альтернативно, массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-63% от общей массы инертного ядра и первого слоя. В другом варианте реализации массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 72-76% от общей массы инертного ядра и первого слоя. В еще одном варианте реализации массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 74% от общей массы инертного ядра и первого слоя.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, первый слой дополнительно содержит связующее. Иллюстративные связующие включают, но не ограничиваясь ими, камедь, агар, альгиновую кислоту, сополимер аминометакрилата, аммонийно-метакрилатный сополимер, дисперсию аммонийно-метакрилатного сополимера, карбонат кальция, лактат кальция, сополимер карбомера, гомополимер карбомера, интерполимер карбомера, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, гидрогенизированное кокосовое масло, коповидон, кукурузную патоку, сухую кукурузную патоку, декстраты, декстрин, дисперсию сополимера этилакрилата и метилметакрилата, этилцеллюлозу, привитый сополимер этиленгликоля и винилового спирта, желатин, глюкозный сироп, бегенат глицерина, гуаровую камедь, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, инулин, альфа-лактальбумин, моногидрат лактозы, мальто-декстрин, мальтозу, сополимер метакриловой кислоты, дисперсию сополимера метакриловой кислоты, дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, метилцеллюлозу, гидрогенизированное пальмовое масло, поликарбофил, гидрогенизированную полидекстрозу, полиэтиленоксид, поливинилацетат, повидон, пуллулан, альгинат натрия, прежелатинизированный крахмал, прежелатинизированный модифицированный крахмал, кукурузный крахмал, гидроксипропилзамещенный кукурузный крахмал, прежелатинизированный гидроксипропилзамещенный кукурузный крахмал, гороховый крахмал, гидроксипропилзамещенный гороховый крахмал, прежелатинизированный гидроксипропилзамещенный гороховый крахмал, картофельный крахмал, гидроксипропилзамещенный картофельный крахмал, прежелатинизированный гидроксипропилзамещенный картофельный крахмал, тапиоковый крахмал, пшеничный крахмал, гидролизат гидрогенизированного крахмала, сахарозу, подсолнечное масло, патоку, трегалозу, гидрогенизированное растительное масло, витамин Е, полиэтиленгликольсукцинат, зеин, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), поливинилпирролидон (PVP), метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловые спирты, полиметакрилат, крахмальный клейстер, крахмалгликолят натрия, трагакант, желатин, альгинат, альгинат натрия, альгиновую кислоту, целлюлозу, канделильский воск, карнаубский воск, кополивидон и водную лактозу. Более конкретно, связующее представляет собой HPMC.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, массовое процентное содержание для связующего составляет 1-25%, 1-20%, или 5-15% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Более конкретно, массовое процентное содержание для связующего составляет 5-10% (например, 5, 6, 7, 8, 9 или 10%) от общей массы инертного ядра и первого слоя. В другом конкретном варианте реализации массовое процентное содержание для связующего составляет 1-5% (например, 1, 2, 3, 4 или 5%) от общей массы инертного ядра и первого слоя. В еще более конкретном варианте реализации массовое процентное содержание для связующего составляет 7%.

В определенном варианте реализации гранулы по настоящему изобретению имеют кишечнорастворимую оболочку, окружающую первый слой, содержащий диметилфумарат. В данном контексте "ки-

шечнорастворимая оболочка" относится к оболочке, которая устойчива при сильнокислотном значении pH (например, pH ~3), присутствующем в желудке, но быстро распадается при менее кислотном значении pH (например, pH 7-9). В настоящем изобретении обычно можно применять известные в технике материалы для кишечнорастворимой оболочки. В одном варианте реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом или втором варианте реализации, кишечнорастворимую оболочку наносят на первый слой, содержащий диметилфумарат. Более конкретно, кишечнорастворимую оболочку наносят на первый слой посредством напыления раствора, содержащего материалы кишечнорастворимой оболочки, на первый слой в псевдооживленном слое.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных в третьем варианте реализации, кишечнорастворимую оболочку наносят на функциональную оболочку. Более конкретно, кишечнорастворимую оболочку наносят на функциональную оболочку посредством напыления раствора, содержащего материалы кишечнорастворимой оболочки, на функциональную оболочку в псевдооживленном слое.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, кишечнорастворимая оболочка содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), ацетифталата целлюлозы. Более конкретно, кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. Еще более конкретно, соотношение метакриловой кислоты к метилметакрилату в сополимере составляет от 0,8:1 до 1,2:1 (например, 1:1). В еще более конкретном варианте реализации кишечнорастворимая оболочка содержит EUDRAGIT® L 100 (поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:1).

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, кишечнорастворимая оболочка по настоящему изобретению дополнительно содержит один или более пластификаторов. Иллюстративные пластификаторы включают, но не ограничиваясь ими, ацетилтриэтилцитрат, бензилбензоат, касторовое масло, хлорбутанол, диацетилированные моноглицериды, дибутилсебагинат, диэтилфталат, глицерин, маннит, полиэтиленгликоль, монометилловый эфир полиэтиленгликоля, пропиленгликоль, пуллулан, сорбит, раствор сорбит сорбитан, триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат и витамин Е. В более конкретном варианте реализации пластификатор представляет собой триэтилцитрат.

В одном варианте реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, кишечнорастворимая оболочка по настоящему изобретению содержит EUDRAGIT® L 100 и триэтилцитрат. Более конкретно, массовое соотношение триэтилцитрата к EUDRAGIT® L 100 составляет от 1:1 до 1:20. Еще более конкретно, массовое соотношение триэтилцитрата к EUDRAGIT® L 100 составляет 1:5.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, массовое процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 1-20% или 5-15% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Более конкретно, массовое процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 10-15% (например, 10, 11, 12, 13 или 15%) от общей массы инертного ядра и первого слоя. В другом более конкретном варианте реализации массовое процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Еще более конкретно, массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 12% от общей массы инертного ядра и первого слоя.

В одном варианте реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, массовое процентное содержание для инертного ядра составляет 10-60% от общей массы инертного ядра и первого слоя; массовое процентное содержание для диметилфумарата составляет 40-80% от общей массы инертного ядра и первого слоя; массовое процентное содержание для связующего составляет 1-25% от общей массы инертного ядра и первого слоя; и массовое процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 1-20% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Более конкретно, инертное ядро содержит сахарозу или крахмал, а связующее представляет собой HPMC. Еще более конкретно, инертное ядро содержит сахарозу или крахмал; связующее представляет собой HPMC, а кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. В дополнительном более конкретном варианте реализации инертное ядро содержит сахарозу или крахмал; связующее представляет собой HPMC, а кишечнорастворимая оболочка содержит EUDRAGIT® L 100 (поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:1) и триэтилцитрат. Еще более конкретно, массовое соотношение триэтилцитрата к Eudragit L100 составляет 1:5.

В другом варианте реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, массовое процентное содержание для инертного ядра составляет 20-40% от общей массы инертного ядра и первого слоя; массовое процентное содержание для диметилфумарата составляет 50-75% от общей массы инертного ядра и первого слоя; массовое процентное содержание для связующего составляет 1-20% от общей массы инертного ядра и первого слоя; и массовое

процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 5-15% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Более конкретно, инертное ядро содержит сахарозу или крахмал, а связующее представляет собой НРМС. Еще более конкретно, инертное ядро содержит сахарозу или крахмал; связующее представляет собой НРМС, а кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. В дополнительном более конкретном варианте реализации инертное ядро содержит сахарозу или крахмал; связующее представляет собой НРМС, а кишечнорастворимая оболочка содержит EUDRAGIT® L 100 (поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:1) и триэтилцитрат. Еще более конкретно, массовое соотношение триэтилцитрата к Eudragit L100 составляет 1:5.

В другом варианте реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, массовое процентное содержание для инертного ядра составляет 20-30% от общей массы инертного ядра и первого слоя; массовое процентное содержание для диметилфумарата составляет 65-75% от общей массы инертного ядра и первого слоя; массовое процентное содержание для связующего составляет 5-15% от общей массы инертного ядра и первого слоя; и массовое процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 10-15% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Более конкретно, инертное ядро содержит сахарозу или крахмал, а связующее представляет собой НРМС. Еще более конкретно, инертное ядро содержит сахарозу или крахмал; связующее представляет собой НРМС, а кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. В дополнительном более конкретном варианте реализации инертное ядро содержит сахарозу или крахмал; связующее представляет собой НРМС, а кишечнорастворимая оболочка содержит EUDRAGIT® L 100 (поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:1) и триэтилцитрат. Еще более конкретно, массовое соотношение триэтилцитрата к Eudragit L100 составляет 1:5.

В другом варианте реализации для фармацевтических композиций, описанных в первом, втором или третьем вариантах реализации, массовое процентное содержание для инертного ядра составляет 20-24% от общей массы инертного ядра и первого слоя; массовое процентное содержание для диметилфумарата составляет 68-72% от общей массы инертного ядра и первого слоя; массовое процентное содержание для связующего составляет 5-10% от общей массы инертного ядра и первого слоя; и массовое процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Более конкретно, инертное ядро содержит сахарозу или крахмал, а связующее представляет собой НРМС. Еще более конкретно, инертное ядро содержит сахарозу или крахмал; связующее представляет собой НРМС, а кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. В дополнительном более конкретном варианте реализации инертное ядро содержит сахарозу или крахмал; связующее представляет собой НРМС, а кишечнорастворимая оболочка содержит EUDRAGIT® L 100 (поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:1) и триэтилцитрат. Еще более конкретно, массовое соотношение триэтилцитрата к Eudragit L100 составляет 1:5.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных во втором варианте реализации, функциональную оболочку наносят на кишечнорастворимую оболочку гранул. Более конкретно, функциональную оболочку наносят на кишечнорастворимую оболочку посредством напыления раствора, содержащего материалы функциональной оболочки, на кишечнорастворимую оболочку в псевдооживленном слое.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных в третьем варианте реализации, функциональную оболочку наносят на первый слой гранул. Более конкретно, функциональную оболочку наносят на первый слой посредством напыления раствора, содержащего материалы функциональной оболочки, на функциональную оболочку в псевдооживленном слое.

В данном контексте "функциональная оболочка" относится к оболочке, обеспечивающей замедленное высвобождение активного вещества (т.е. диметилфумарата). В данном контексте "замедленное высвобождение" означает, что активное вещество диметилфумарат высвобождается из фармацевтической композиции по настоящему изобретению замедленным образом по сравнению с составами немедленного высвобождения. Термин "замедленный" означает, что активное вещество высвобождается на протяжении более продолжительного периода времени, чем имеющийся коммерчески доступный состав Текдифера® (диметилфумарат), например, по меньшей мере на протяжении периода времени, который по меньшей мере в 1,2 раза, 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 имеющегося коммерчески доступного состава Текдифера®.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных во втором или третьем варианте реализации, функциональная оболочка содержит смесь одного или более водорастворимых полимеров и одного или более нерастворимых в воде полимеров. В определенных вариантах реализации функциональная оболочка содержит одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из поливинилпирролидона (PVP), полиэтиленоксида (PEO), моностеарата глицерина, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), SoluPlus, поливинилового спирта (PVA), ацетосукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), этиленвинилацетата (EVA), метакрилатов (Eudragit™), ацетобутирата целлюлозы (CAB), ацетофталата целлюлозы (CAP), полиэтиленгликоля, поливинилацета-

та (PVAc), полилактида (PLA), полигликолида (PGA), сополимеров PLA/PGA и поликапролактона (PCL), поливинилпирролидон-со-винилацетата (Kollidon VA-64), полиуретанов, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, полиангидридимидов, поли(ангидридов-сложных эфиров), полииминокарбонатов, полифосфазенов, сложных полифосфозэфиров, этилцеллюлозы (EC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), альгиновой кислоты, сополимера карбомера, гомополимера карбомера, интерполимера карбомера, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, каррагинана, целлабурата, водной дисперсии этилцеллюлозы, дисперсии этилцеллюлозы типа В, моноолеата глицерина, гуаровой камеди, гидроксипропил бетадекса, дисперсии поливинилацетата, шеллака, альгината натрия, прежелатинизированного крахмала, прежелатинизированного модифицированного крахмала и ксантановой камеди.

В одном варианте реализации для фармацевтических композиций, описанных во втором или третьем варианте реализации, функциональная оболочка по настоящему изобретению содержит смесь этилцеллюлозы (EC) и гидроксипропилцеллюлозы (HPC). Более конкретно, функциональная оболочка содержит смесь ETHOCEL™ 10 (этилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 9-11 сП для 5% по массе раствора в 80% толуола и 20% этанола) и JF Klucel (гидроксипропилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 150-400 сП для 5% по массе раствора в воде). В одном варианте реализации массовое соотношение этилцеллюлозы (EC) к гидроксипропилцеллюлозе (HPC) (например, ETHOCEL™ 10 к JF Klucel®) находится в диапазоне между 90:10 и 10:90, между 80:20 и 20:80, между 80:20 и 50:50, между 75:25 и 60:40 или между 70:30 и 55:45. Более конкретно, массовое соотношение этилцеллюлозы (EC) к гидроксипропилцеллюлозе (HPC) (например, ETHOCEL™ 10 к JF Klucel®) составляет 70:30. Альтернативно, массовое соотношение этилцеллюлозы (EC) к гидроксипропилцеллюлозе (HPC) (например, ETHOCEL™ 10 к JF Klucel®) составляет 65:35. В другом конкретном варианте реализации массовое соотношение этилцеллюлозы (EC) к гидроксипропилцеллюлозе (HPC) (например, ETHOCEL™ 10 к JF Klucel®) составляет 60:40.

В другом варианте реализации для фармацевтических композиций, описанных во втором или третьем варианте реализации, функциональная оболочка по настоящему изобретению содержит смесь Eudragit® RS (поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорид) 1:2:0,1) и Eudragit® RL (поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорид) 1:2:0,2). Массовое соотношение Eudragit® RS к Eudragit® RL находится в диапазоне между 95:5 и 5:95, между 90:10 и 50:50, между 90:10 и 60:40 или между 85:15 и 70:30. Более конкретно, массовое соотношение Eudragit® RS к Eudragit® RL составляет 75:25. Альтернативно, массовое соотношение Eudragit® RS к Eudragit® RL составляет 80:20.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций, описанных во втором или третьем варианте реализации, массовое процентное содержание для функциональной оболочки составляет 1-30%, 1-20%, 4-12%, 1-10%, 1-7% или 10-15% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Более конкретно, массовое процентное содержание для функциональной оболочки составляет 2,0-3,0% от общей массы инертного ядра и первого слоя. В другом более конкретном варианте реализации массовое процентное содержание для функциональной оболочки составляет 4,0-5,0% от общей массы инертного ядра и первого слоя. В другом более конкретном варианте реализации массовое процентное содержание для функциональной оболочки составляет 4,5-5,5% от общей массы инертного ядра и первого слоя. В другом более конкретном варианте реализации массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 5,0-6,0% от общей массы инертного ядра и первого слоя. В еще одном более конкретном варианте реализации массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 11,5-12,5% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Еще более конкретно, массовое процентное содержание для функциональной оболочки составляет 2,5% от общей массы инертного ядра и первого слоя.

Альтернативно, массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 4,5% от общей массы инертного ядра и первого слоя. В еще одной альтернативе массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 5,0% от общей массы инертного ядра и первого слоя. В еще одной альтернативе массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 5,5% от общей массы инертного ядра и первого слоя. В еще одной альтернативе массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 12% от общей массы инертного ядра и первого слоя.

В конкретном варианте реализации 2 фармацевтическая композиция в виде гранулы по настоящему изобретению содержит

инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат и связующее, и при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 40-80% от общей массы инертного ядра и первого слоя, а массовое процентное содержание связующего составляет 1-25% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

кишечнорастворимую оболочку, окружающую первый слой, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 1-20% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

функциональную оболочку, окружающую кишечнорастворимую оболочку, при этом массовое про-

В конкретном варианте реализации 23 фармацевтическая композиция в виде гранулы по настоящему изобретению содержит

инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат и связующее, и при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 72-76% от общей массы инертного ядра и первого слоя, а массовое процентное содержание связующего составляет 5-10% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

функциональную оболочку, окружающую первый слой, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 11,5-12,5% от общей массы инертного ядра и первого слоя, и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

при этом массовое процентное содержание инертного ядра составляет 20-24% от общей массы инертного ядра и первого слоя.

В конкретном варианте реализации 24 фармацевтическая композиция в виде гранулы по настоящему изобретению содержит

инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат и связующее, и при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 72-76% от общей массы инертного ядра и первого слоя, а

массовое процентное содержание связующего составляет 5-10% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

функциональную оболочку, окружающую первый слой, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 4,5-5,5% от общей массы инертного ядра и первого слоя; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

при этом массовое процентное содержание инертного ядра составляет 20-24% от общей массы инертного ядра и первого слоя.

Более конкретно, для фармацевтической композиции для гранулы в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 конкретном варианте реализации инертное ядро содержит сахарозу или крахмал; связующее представляет собой НРМС; кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата и соотношение метакриловой кислоты к метилметакрилату составляет 1:1; а функциональная оболочка содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилцеллюлозы (НПС) и массовое соотношение этилцеллюлозы (ЕС) к гидроксипропилцеллюлозе (НПС) составляет 65:35. Более конкретно, кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит триэтилцитрат и массовое соотношение сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата к триэтилцитрату составляет 5:1; а функциональная оболочка содержит смесь ЕТНОСЕЛ™ 10 (этилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 9-11 сП для 5% по массе раствора в 80% толуола и 20% этанола) и JF Klucel (гидроксипропилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 150-400 сП для 5% по массе раствора в воде), при этом массовое соотношение ЕТНОСЕЛ™ 10 к JF Klucel® составляет 65:35.

В другом более конкретном варианте реализации для фармацевтической композиции для гранулы в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 конкретном варианте реализации инертное ядро содержит сахарозу или крахмал; связующее представляет собой НРМС; кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата и соотношение метакриловой кислоты к метилметакрилату составляет 1:1; а функциональная оболочка содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилцеллюлозы (НПС) и массовое соотношение этилцеллюлозы (ЕС) к гидроксипропилцеллюлозе (НПС) составляет 60:40. Более конкретно, кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит триэтилцитрат и массовое соотношение сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата к триэтилцитрату составляет 5:1; а функциональная оболочка содержит смесь ЕТНОСЕЛ™ 10 (этилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 9-11 сП для 5% по массе раствора в 80% толуола и 20% этанола) и JF Klucel® (гидроксипропилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 150-400 сП для 5% по массе раствора в воде), при этом массовое соотношение ЕТНОСЕЛ™ 10 к JF Klucel® составляет 60:40.

В четвертом варианте реализации настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию в форме гранулы, содержащую

ядро, содержащее диметилфумарат; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую ядро.

В пятом варианте реализации фармацевтическая композиция, описанная в четвертом варианте реализации, может дополнительно содержать функциональную оболочку, окружающую кишечнорастворимую оболочку.

В шестом варианте реализации настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию в форме гранулы, содержащей:

ядро, содержащее диметилфумарат;
функциональную оболочку, окружающую ядро; и
кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную ядро.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций четвертого, пятого или шестого варианта реализации ядро с ДМФ представляет собой сферу, имеющую диаметр 0,5-2,0 мм. Более конкретно, сфера имеет диаметр 0,5-1,5 мм. В другом конкретном варианте реализации сфера имеет диаметр 0,6-2,0 мм.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций четвертого, пятого или шестого варианта реализации массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 40-80% от общей массы ядра. Масса ядра представляет собой суммарную массу каждого ингредиента в ядре, включая внешнюю оболочку, такую как кишечнорастворимая оболочка. Более конкретно, массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80%, 60-70% или 70-80% от общей массы ядра. Еще более конкретно, массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 65% от общей массы ядра. Альтернативно, массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 75% от общей массы ядра.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций четвертого, пятого или шестого варианта реализации ядро дополнительно содержит связующее. Иллюстративные связующие включают, но не ограничиваясь ими, камедь, агар, альгиновую кислоту, сополимер аминотакрилата, аммонийно-метакрилатный сополимер, дисперсию аммонийно-метакрилатного сополимера, карбонат кальция, лактат кальция, сополимер карбомера, гомополимер карбомера, интерполимер карбомера, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, гидрогенизированное кокосовое масло, коповидон, кукурузную патоку, сухую кукурузную патоку, декстраты, декстрин, дисперсию сополимера этилакрилата и метилметакрилата, этилцеллюлозу, привитый сополимер этиленгликоля и винилового спирта, желатин, глюкозный сироп, бегенат глицерина, гуаровую камедь, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, инулин, альфа-лактальбумин, моногидрат лактозы, мальтодекстрин, мальтозу, сополимер метакриловой кислоты, дисперсию сополимера метакриловой кислоты, дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, метилцеллюлозу, гидрогенизированное пальмовое масло, поликарбофил, гидрогенизированную полидекстрозу, полиэтиленоксид, поливинилацетат, повидон, пуллулан, альгинат натрия, прежелатинизированный крахмал, прежелатинизированный модифицированный крахмал, кукурузный крахмал, гидроксипропилзамещенный кукурузный крахмал, прежелатинизированный гидроксипропилзамещенный кукурузный крахмал, гороховый крахмал, гидроксипропилзамещенный гороховый крахмал, прежелатинизированный гидроксипропилзамещенный гороховый крахмал, картофельный крахмал, гидроксипропилзамещенный картофельный крахмал, прежелатинизированный гидроксипропилзамещенный картофельный крахмал, пшеничный крахмал, гидролизат гидрогенизированного крахмала, сахарозу, подсолнечное масло, патоку, трегалозу, гидрогенизированное растительное масло, витамин Е, полиэтиленгликольсукцинат, зеин, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), поливинилпирролидон (PVP), метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловые спирты, полиметакрилат, крахмальный клейстер, крахмалгликолят натрия, трагакант, желатин, альгинат, альгинат натрия, альгиновую кислоту, целлюлозу, канделильский воск, карнаубский воск, коповидон и водную лактозу. В одном варианте реализации связующее представляет собой микрокристаллическую целлюлозу или крахмал.

Связующее может присутствовать в количестве 1-50% от массы ядра. Более конкретно, связующее может присутствовать в количестве 15-35%.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций четвертого или пятого варианта реализации кишечнорастворимую оболочку наносят на ядро с диметилфумаратом. Более конкретно, кишечнорастворимую оболочку наносят на ядро посредством напыления раствора, содержащего материалы кишечнорастворимой оболочки, на ядро с диметилфумаратом в псевдоожоженном слое.

В определенных вариантах реализации для фармацевтической композиции шестого варианта реализации кишечнорастворимую оболочку наносят на функциональную оболочку. Более конкретно, кишечнорастворимую оболочку наносят на функциональную оболочку посредством напыления раствора, содержащего материалы кишечнорастворимой оболочки, на функциональную оболочку в псевдоожоженном слое.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций четвертого, пятого или шестого варианта реализации кишечнорастворимая оболочка содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), ацетофталата целлюлозы. Более конкретно, кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. Еще более конкретно, соотношение метакриловой кислоты к метилметакри-

лату в сополимере составляет от 0,8:1 до 1,2:1, (например, 1:1). В еще более конкретном варианте реализации кишечнорастворимая оболочка содержит EUDRAGIT® L 100 (поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:1).

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций четвертого, пятого или шестого варианта реализации кишечнорастворимая оболочка по настоящему изобретению дополнительно содержит один или более пластификаторов. Иллюстративные пластификаторы включают, но не ограничиваясь ими, ацетилтриэтилцитрат, бензилбензоат, касторовое масло, хлорбутанол, диацетилованные моноглицериды, дибутилсебацитат, диэтилфталат, глицерин, маннит, полиэтиленгликоль, монометиловый эфир полиэтиленгликоля, пропиленгликоль, пуллулан, сорбит, раствор сорбит сорбитан, триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат и витамин Е. В более конкретном варианте реализации пластификатор представляет собой триэтилцитрат.

В одном варианте реализации для фармацевтических композиций четвертого, пятого или шестого варианта реализации кишечнорастворимая оболочка по настоящему изобретению содержит EUDRAGIT® L 100 и триэтилцитрат. Более конкретно, массовое соотношение триэтилцитрата к EUDRAGIT® L 100 составляет от 1:1 до 1:20. Еще более конкретно, массовое соотношение триэтилцитрата к EUDRAGIT® L 100 составляет 1:5.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций четвертого, пятого или шестого варианта реализации массовое процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 1-20% или 5-15% от общей массы ядра. Более конкретно, массовое процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 10-15% (например, 10, 11, 12, 13 или 15%) от общей массы ядра. В другом более конкретном варианте реализации массовое процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра. Еще более конкретно, массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 12% от общей массы ядра.

В определенных вариантах реализации для фармацевтических композиций пятого или шестого варианта реализации функциональная оболочка содержит смесь одного или более водорастворимых полимеров и одного или более нерастворимых в воде полимеров. В определенных вариантах реализации функциональная оболочка содержит одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из поливинилпирролидона (PVP), полиэтиленоксида (PEO), моностеарата глицерина, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), SoluPlus, поливинилового спирта (PVA), ацетосукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), этиленвинилацетата (EVA), метакрилатов (Eudragit™), ацетобутирата целлюлозы (CAB), ацетофталата целлюлозы (CAP), полиэтиленгликоля, поливинилацетата (PVAc), полилактида (PLA), полигликолида (PGA), сополимеров PLA/PGA и поликапролактона (PCL), поливинилпирролидон-со-винилацетата (Kollidon VA-64), полиуретанов, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, полиангидридимидов, поли(ангидридов-сложных эфиров), полииминокарбонатов, полифосфазенов, сложных полифосфозэфиров, этилцеллюлозы (EC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), альгиновой кислоты, сополимера карбомера, гомополимера карбомера, интерполимера карбомера, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, каррагинана, целлабурата, водной дисперсии этилцеллюлозы, дисперсии этилцеллюлозы типа В, моноолеата глицерина, гуаровой камеди, гидроксипропил бетадекса, дисперсии поливинилацетата, шеллака, альгината натрия, прежелатинизированного крахмала, прежелатинизированного модифицированного крахмала и ксантановой камеди.

В одном варианте реализации для фармацевтических композиций пятого или шестого варианта реализации функциональная оболочка содержит смесь этилцеллюлозы (EC) и гидроксипропилцеллюлозы (HPC). Более конкретно, функциональная оболочка содержит смесь ETHOCEL™ 10 (этилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 9-11 сП для 5% по массе раствора в 80% толуола и 20% этанола) и JF Klucel® (гидроксипропилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 150-400 сП для 5% по массе раствора в воде). В одном варианте реализации массовое соотношение этилцеллюлозы (EC) к гидроксипропилцеллюлозе (HPC) (например, ETHOCEL™ 10 к JF Klucel®) находится в диапазоне между 90:10 и 10:90, между 80:20 и 20:80, между 80:20 и 50:50, между 75:25 и 60:40 или между 70:30 и 55:45. Более конкретно, массовое соотношение этилцеллюлозы (EC) к гидроксипропилцеллюлозе (HPC) (например, ETHOCEL™ 10 к JF Klucel®) составляет 70:30. Альтернативно, массовое соотношение этилцеллюлозы (EC) к гидроксипропилцеллюлозе (HPC) (например, ETHOCEL™ 10 к JF Klucel®) составляет 65:35. В другой альтернативе массовое соотношение этилцеллюлозы (EC) к гидроксипропилцеллюлозе (HPC) (например, ETHOCEL™ 10 к JF Klucel®) составляет 60:40.

В другом варианте реализации для фармацевтических композиций пятого или шестого варианта реализации функциональная оболочка содержит смесь Eudragit® RS (поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорид) 1:2:0,1) и Eudragit® RL (поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорид) 1:2:0,2). Массовое соотношение Eudragit® RS к Eudragit® RL находится в диапазоне между 95:5 и 5:95, между 90:10 и 50:50, между 90:10 и 60:40 или между 85:15 и 70:30. Более конкретно, массовое соотношение Eudragit® RS к Eudragit® RL составляет 75:25. Альтернативно, массовое соотношение Eudragit® RS к Eudragit® RL составляет 80:20.

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра.

В конкретном варианте реализации 30 фармацевтическая композиция в виде гранулы по настоящему изобретению содержит

ядро, содержащее диметилфумарат;

функциональную оболочку, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 2,0-3,0% от общей массы ядра;

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра;

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра.

В конкретном варианте реализации 31 фармацевтическая композиция в виде гранулы по настоящему изобретению содержит

ядро, содержащее диметилфумарат;

функциональную оболочку, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 4,5-5,5% от общей массы ядра; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра;

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра.

В конкретном варианте реализации 32 фармацевтическая композиция в виде гранулы по настоящему изобретению содержит

ядро, содержащее диметилфумарат;

функциональную оболочку, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 5,0-6,0% от общей массы ядра; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра;

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра.

В конкретном варианте реализации 33 фармацевтическая композиция в виде гранулы по настоящему изобретению содержит

ядро, содержащее диметилфумарат;

функциональную оболочку, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 11,5-12,5% от общей массы ядра; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра;

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра.

В конкретном варианте реализации 34 фармацевтическая композиция в виде гранулы по настоящему изобретению содержит

ядро, содержащее диметилфумарат;

функциональную оболочку, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 4,0-5,0% от общей массы ядра; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра;

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра.

Более конкретно, для фармацевтических композиций в 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 или 34 конкретных вариантах реализации кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата и соотношение метакриловой кислоты к метилметакрилату составляет 1:1; а функциональная оболочка содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и массовое соотношение этилцеллюлозы (ЕС) к гидроксипропилцеллюлозе (НРС) составляет 65:35. Более конкретно, кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит триэтилцитрат и массовое соотношение сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата к триэтилцитрату составляет 5:1; а функциональная оболочка содержит смесь ЕТНОСЕЛ™ 10 (этилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 9-11 сП для 5% по массе раствора в 80% толуола и 20% этанола) и JF Klucel® (гидроксипропилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 150-400 сП для 5% по массе раствора в воде), при этом массовое соотношение ЕТНОСЕЛ™ 10 к JF Klucel® составляет 65:35.

В другом более конкретном варианте реализации для фармацевтических композиций в 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 или 34 конкретном варианте реализации кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата и соотношение метакриловой кислоты к метилме-

такрилату составляет 1:1; а функциональная оболочка содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидрокси-пропилцеллюлозы (НРС) и массовое соотношение этилцеллюлозы (ЕС) к гидроксипропилцеллюлозе (НРС) составляет 60:40. Более конкретно, кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит три-этилцитрат, и массовое соотношение сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата к триэтилцитрату составляет 5:1; а функциональная оболочка содержит смесь ETHOCEL™ 10 (этилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 9-11 сП для 5% по массе раствора в 80% толуола и 20% этанола) и JF Klucel® (гидроксипропилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 150-400 сП для 5% по массе раствора в воде), при этом массовое соотношение ETHOCEL™ 10 к JF Klucel® составляет 60:40.

В определенных вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные во втором варианте реализации, пятом варианте реализации или в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 25, 26, 27, 28 или 29 конкретном варианте реализации, могут дополнительно содержать вторую кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку. В качестве второй кишечнорастворимой оболочки можно применять любую кишечнорастворимую оболочку, описанную выше.

В определенном варианте реализации вторую кишечнорастворимую оболочку наносят на функциональную оболочку. Более конкретно, вторую кишечнорастворимую оболочку наносят на функциональную оболочку посредством напыления раствора, содержащего материалы кишечнорастворимой оболочки, на функциональную оболочку в псевдооживленном слое.

В определенном варианте реализации вторая кишечнорастворимая оболочка содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НПМСП), ацетфталата целлюлозы. Более конкретно, вторая кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. Еще более конкретно, соотношение метакриловой кислоты к метилметакрилату в сополимере составляет от 0,8:1 до 1,2:1, (например, 1:1). В еще более конкретном варианте реализации кишечнорастворимая оболочка содержит EUDRAGIT® L 100 (поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:1).

В определенных вариантах реализации вторая кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит один или более пластификаторов. Иллюстративные пластификаторы включают, но не ограничиваясь ими, ацетилтриэтилцитрат, бензилбензоат, касторовое масло, хлорбутанол, диацетилованные моноглицериды, дибутилсебагинат, диэтилфталат, глицерин, маннит, полиэтиленгликоль, монометиловый эфир полиэтиленгликоля, пропиленгликоль, пуллулан, сорбит, раствор сорбит сорбитан, триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат и витамин Е. В более конкретном варианте реализации пластификатор представляет собой триэтилцитрат.

В одном варианте реализации вторая кишечнорастворимая оболочка по настоящему изобретению содержит EUDRAGIT® L 100 и триэтилцитрат. Более конкретно, массовое соотношение триэтилцитрата к EUDRAGIT® L 100 составляет от 1:1 до 1:20. Еще более конкретно, массовое соотношение триэтилцитрата к EUDRAGIT® L 100 составляет 1:5.

В определенных вариантах реализации массовое процентное содержание для второй кишечнорастворимой оболочки составляет 1-20% или 5-15% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Более конкретно, массовое процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 10-15% (например, 10, 11, 12, 13 или 15%) от общей массы инертного ядра и первого слоя. В другом более конкретном варианте реализации массовое процентное содержание для кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы инертного ядра и первого слоя. Еще более конкретно, массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 12% от общей массы инертного ядра и первого слоя.

Фармацевтические композиции для гранулы по настоящему изобретению обеспечивают замедленное высвобождение активного вещества диметилфумарата при подвергании испытанию на растворимость. Испытание на растворимость можно проводить в соответствии со стандартными способами, опубликованными USP-NF (Фармакопея США - Национальный формуляр).

В одном варианте реализации профиль растворимости таблеток по настоящему изобретению определяют путем подвергания таблеток испытанию на растворимость *in vitro* с использованием 0,1N. соляной кислоты в качестве среды растворения во время первых 2 ч испытания, а затем искусственной кишечной жидкости USP (SIF) без панкреатина в качестве среды растворения в приборе II USP (прибор с лопастью) (Испытание 1). Альтернативно, профиль растворимости определяют путем подвергания таблеток по настоящему изобретению испытанию на растворимость *in vitro* с использованием искусственного желудочного сока USP (SGF) без пепсина в качестве среды растворения во время первых 2 ч испытания, а затем искусственной кишечной жидкости USP (SIF) без панкреатина в качестве среды растворения в приборе IV USP (проточная ячейка) (Испытание 2). В еще одной альтернативе профиль растворимости определяют путем подвергания таблеток по настоящему изобретению испытанию на растворимость *in vitro* с использованием искусственной кишечной жидкости USP (SIF) без панкреатина в приборе IV USP (проточная ячейка) (Испытание 3). Растворы USP SIF и SGF можно получить согласно способам, описанным в USP35-NF30.

В определенных вариантах реализации при подвергании испытанию на растворимость 1 фармацевтическая композиция в виде гранул по настоящему изобретению имеет следующий профиль растворимости:

в течение первых 2 ч испытания высвобождается менее чем 10% по массе активного вещества в таблетке;

в течение первых 4 ч испытания высвобождается 10-70% по массе активного вещества в таблетке;

в течение первых 7 ч испытания высвобождается 50-100% по массе активного вещества в таблетке.

В определенных вариантах реализации при подвергании испытанию на растворимость 1 композиция таблеток по настоящему изобретению имеет следующий профиль растворимости:

в течение первых 2 ч испытания высвобождается менее чем 10% по массе активного вещества в таблетке;

в течение первых 4 ч испытания высвобождается 90-100% по массе активного вещества в таблетке.

В определенных вариантах реализации при подвергании испытанию на растворимость 2 композиция в виде гранул по настоящему изобретению имеет следующий профиль растворимости:

в течение первых 2 ч испытания высвобождается менее чем 10% по массе активного вещества в таблетке;

в течение первых 4 ч испытания высвобождается 10-70% по массе активного вещества в таблетке;

в течение первых 9 ч испытания высвобождается 50-100% по массе активного вещества в таблетке.

В определенных вариантах реализации при подвергании испытанию на растворимость 2 композиция в виде гранул по настоящему изобретению имеет следующий профиль растворимости:

в течение первых 2 ч испытания высвобождается менее чем 10% по массе активного вещества в таблетке;

в течение первых 4 ч испытания высвобождается 70-90% по массе активного вещества в таблетке;

в течение первых 9 ч испытания высвобождается 90-100% по массе активного вещества в таблетке.

В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция по настоящему изобретению высвобождает 80% диметилфумарата из композиции в течение 3-10 ч, предпочтительно в течение 4-8 ч, более предпочтительно в течение 4-6 ч в фармакокинетическом исследовании *in vivo*, описанном в настоящем документе. В частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, содержащую 240 мг ДМФ, вводили собакам.

В определенных вариантах реализации количество диметилфумарата в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, составляет от 90 до 960 мг, более конкретно, от 120 до 480 мг. В одном варианте реализации количество диметилфумарата в одной капсуле, описанной в настоящем документе, составляет 240 мг. Альтернативно, количество диметилфумарата в одной капсуле, описанной в настоящем документе, составляет 480 мг.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения субъекта, имеющего рассеянный склероз (например, возвратно-ремиттирующий рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, первично-прогрессирующий рассеянный склероз, прогрессивно-ремиттирующий рассеянный склероз), включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. В одном варианте реализации способ по настоящему изобретению предназначен для лечения возвратно-ремиттирующего рассеянного склероза.

В данном контексте термин "лечение" относится к получению желаемого фармакологического и/или физиологического действия. Действие может быть терапевтическим, что включает достижение, частичное или в значительной степени, одного или более из следующих результатов: частичное или полное снижение степени заболевания, расстройства или синдрома; уменьшение интенсивности или улучшение клинического симптома или показателя, связанного с расстройством; или отсрочка, замедление или снижение вероятности развития заболевания, расстройства или синдрома.

В данном контексте термин "субъект" и термин "пациент" могут использоваться взаимозаменяемо и они относятся к млекопитающему, требующему лечения, например домашним животным (например, собакам, кошкам и подобным), сельскохозяйственным животным (например, коровам, свиньям, лошадям, овцам, козам и подобным) и лабораторным животным (например, крысам, мышам, морским свинкам и подобным). Как правило, субъектом является человек, требующий лечения.

Эффективное количество или терапевтическая доза фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, которую вводят для лечения пациента, зависит от ряда факторов, включающих, но не ограничиваясь ими, массу и возраст пациента, способ введения, первопричины заболевания, требующего лечения, и тяжесть заболевания, требующего лечения. В одном варианте реализации эффективная дозировка может варьироваться от 1 до 50 мг/кг (например, от 2,5 до 20 мг/кг или от 2,5 до 15 мг/кг). В одном варианте реализации эффективное количество ДМФ, подлежащее введению субъекту, например, перорально, может составлять от 0,1 до 1 г в сутки, например, от 200 до 800 мг в сутки (например, от 240 до 720 мг в сутки; или от 480 до 720 мг в сутки; или 480; или 720 мг в сутки).

Суточная доза может находиться в диапазоне, но без ограничения им, общего количества от 60 до 800 мг, от 60 до 720 мг, от 60 до 500 мг, от 60 до 480 мг, от 60 до 420 мг, от 60 до 360 мг, от 60 до 240 мг, от 60 до 220 мг, от 60 до 200 мг, от 60 до 180 мг, от 60 до 160 мг, от 60 до 140 мг, от 60 до 120 мг, от 60

до 100 мг, от 60 до 80 мг, от 80 до 480 мг, от 100 до 480 мг, от 120 до 480 мг, от 140 до 480 мг, от 160 до 480 мг, от 180 до 480 мг, от 200 до 480 мг, от 220 до 480 мг, от 240 до 480 мг, от 300 до 480 мг, от 360 до 480 мг, от 400 до 480 мг, от 450 до 500 мг, от 480 до 500 мг, от 80 до 400 мг, от 100 до 300 мг, от 120 до 180 мг или от 140 до 160 мг.

В одном варианте реализации суточная доза составляет 240 мг. Альтернативно, суточная доза составляет 480 мг.

Суточную дозу (дозы) ДМФ можно вводить в одном введении или в отдельных введениях из 2, 3, 4 или 6 равных доз. В одном варианте реализации эффективная суточная доза составляет 480 мг в сутки и вводится в одной дозе нуждающемуся в этом субъекту. В другом варианте реализации эффективная суточная доза составляет 240 мг в сутки и вводится в одной дозе нуждающемуся в этом субъекту.

В одном варианте реализации фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят по меньшей мере за 1 ч до или после приема пищи нуждающимся в этом субъектом. В случае, если субъект испытывает побочные действия (например, гиперемию или желудочно-кишечный дискомфорт), субъект может принимать пищу незадолго (например, от 30 мин до 1 ч) перед введением фармацевтической композиции.

В одном варианте реализации субъект, которому вводят фармацевтические композиции по настоящему изобретению, может принимать одно или более нестероидных противовоспалительных лекарств (например, аспирин) до (например, от 10 мин до 1 ч, например, за 30 мин до) приема фармацевтической композиции. В одном варианте реализации субъект, которому вводят фармацевтическую композицию, принимает одно или более нестероидных противовоспалительных лекарств (например, аспирин) для борьбы с побочными действиями (например, гиперемией). В другом варианте реализации одно или более нестероидных противовоспалительных лекарств выбрано из группы, состоящей из аспирина, ибупрофена, напроксена, кетопрофена, цефекоксиба, МК-0524 и их комбинаций. Одно или более нестероидных противовоспалительных лекарств можно вводить в количестве от 50 до 500 мг до приема описанной выше лекарственной формы. В одном варианте реализации субъект принимает 325 мг аспирина до приема каждой описанной выше лекарственной формы.

В одном варианте реализации нуждающемуся в лечении субъекту вводят первую дозу фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, в течение первого периода дозирования и вводят вторую дозу фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, в течение второго периода дозирования. В одном варианте реализации первая доза меньше, чем вторая доза (например, первая доза составляет половину от второй дозы). В одном варианте реализации первый период дозирования составляет по меньшей мере одну неделю (например, 1-4 недели). В одном варианте реализации первая доза фармацевтических композиций содержит 240 мг ДМФ и фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в сутки в течение первого периода дозирования. В одном варианте реализации вторая доза фармацевтической композиции содержит 480 мг ДМФ и фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в сутки в течение второго периода дозирования. В одном варианте реализации, если субъект, после введения дозы во втором периоде дозирования, испытывает уровень побочных действий, превышающий ожидаемый (например, гиперемию или желудочно-кишечные нарушения), субъект может применять меньшую дозу (например, дозу в первом периоде дозирования) в течение периода (например, 1-4 недели или более), достаточного, чтобы позволить побочным действиям снизиться перед возвращением к дозе во втором периоде дозирования. В одном варианте реализации первая доза фармацевтической композиции содержит 240 мг ДМФ и фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в сутки в течение по меньшей мере одной недели, а вторая доза фармацевтической композиции содержит 480 мг ДМФ и фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в сутки в течение по меньшей мере двух недель.

В одном варианте реализации субъекту вводят первую дозу в течение одной недели, а вторую дозу в течение второго периода дозирования, составляющего по меньшей мере 48 недель. В другом варианте реализации субъекту вводят первую дозу в течение одной недели, а вторую дозу в течение второго периода дозирования, составляющего по меньшей мере два года. В другом варианте реализации субъекту вводят первую дозу в течение одной недели, а вторую дозу до тех пор, пока субъект не перестанет нуждаться в лечении. В определенных вариантах реализации описанные в настоящем документе способы лечения субъекта, имеющего рассеянный склероз, дополнительно включают введение субъекту второго лекарственного средства.

В одном варианте реализации второе лекарственное средство представляет собой модифицирующее заболевание средство. В одном варианте реализации вторые лекарственные средства смягчают побочные действия диметилфумарата. Например, второе лекарственное средство может представлять собой лекарственное средство, способное снижать гиперемию (например, аспирин) или желудочно-кишечное нарушение (например, лоперамид).

В другом варианте реализации второе лекарственное средство представляет собой модулятор Nrf-2.

В еще одном варианте реализации вторые лекарственные средства могут представлять собой, например, интерферон бета-1a (Avonex®, Rebif®), глатирамер (Copaxone®), модафинил, азатиоприн, пред-

низолон, микофенолат, мофетил, митоксантрон, натализумаб (Tysabri®), модулятор сфингозин-1-фосфата, например финголимод (Gilenya®), и другие лекарства, применяемые для лечения рассеянного склероза, такие как терифлуномид (Aubagio®), пироксикам и фенидон.

Фармацевтические композиции ДМФ по настоящему изобретению и второе лекарственное средство можно вводить одновременно (в виде отдельных композиций или вместе в одной лекарственной форме) или последовательно через перекрывающиеся или не перекрывающиеся интервалы. В последовательном введении композиции ДМФ и второе лекарственное средство можно вводить в любом порядке. В некоторых вариантах реализации продолжительность перекрывающихся интервалов составляет более чем 2, 4, 6, 12, 24, 48 недель или дольше.

Чтобы описанное в настоящем документе изобретение могло быть понятным в более полной мере, приведены следующие примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и не должны быть истолкованы как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Примеры

Пример 1. Способы получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению

Следующие процессы покрытия осуществляли с использованием гранулятора с псевдооживленным слоем, оснащенного вставкой Вурстера. Вначале АФИ (активный фармацевтический ингредиент) диметилфумарат наносили на поверхность сфер из сахара посредством напыления содержащего ДМФ раствора (табл. 1) на сферы из сахара в псевдооживленном слое.

Таблица 1
Состав раствора ДМФ

Ингредиенты	Массовый %
ДМФ	21%
НРМС (НРМС Е5)	2%
Этанол (96% об/об)	62%
Деионизированная вода	15%
ВСЕГО	100%

Затем сферы со слоем АФИ покрывали кишечнорастворимой оболочкой для защиты от кислоты.

Таблица 2
Состав кишечнорастворимой оболочки

Ингредиенты	Массовый %
Eudragit L100 (Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата)	6,5%
IPA	90,7%
Вода	1,5%
Триэтилцитрат	1,3%
ВСЕГО	100%

Затем на сферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, наносили функциональную оболочку для замедленного высвобождения (табл. 3-6).

Таблица 3
Состав раствора для покрытия для ЕС/ НРС 65/ 35

Ингредиенты	Массовый %
ЕС (Ethocel 10)	3,9
НРС (Klucel JF)	2,1
Вода	11,3
IPA	82,7
ВСЕГО	100%

Таблица 4
Состав раствора для покрытия
для ЕС/ HPC 70/30

Ингредиенты	Массовый %
ЕС (Ethocel 10)	4,2
HPC (Klucel JF)	1,8
Вода	11,3
IPA	82,7
ВСЕГО	100%

Таблица 5
Состав раствора для покрытия
для RS/RL 75/25

Ингредиенты	Массовый %
Eudragit RS	4,5
Eudragit RL	1,5
Вода	11,3
IPA	82,7
ВСЕГО	100%

Таблица 6
Состав раствора для покрытия
для RS/RL 80/20

Ингредиенты	Массовый %
Eudragit RS	4,8
Eudragit RL	1,2
Вода	11,3
IPA	82,7
ВСЕГО	100%

В частности, Состав D готовили согласно описанному выше общему способу с использованием раствора ДМФ, описанного в табл. 1, и раствора для кишечнорастворимой оболочки, описанного в табл. 2. Состав D не имеет функциональной оболочки. Составы E и F получали согласно способам для Составы D и дополнительно покрывали раствором для функциональной оболочки, описанным в табл. 3. Массовое процентное содержание функциональной оболочки в Составе E составляет 2,5% от общей массы сферы из сахара и слоя ДМФ. Массовое процентное содержание функциональной оболочки в Составе F составляет 5,0% от общей массы сферы из сахара и слоя ДМФ. Составы D, E и F представляют собой гранулы, имеющие диаметр 1-1,2 мм.

Состав A получали согласно описанному выше общему способу, используя раствор ДМФ, описанный в табл. 1, раствор для кишечнорастворимой оболочки, описанный в табл. 2, и раствор для функциональной оболочки, описанный в табл. 3а.

Таблица 3а
Состав раствора для
покрытия для ЕС/HPC 60/40

Ингредиенты	Массовый %
ЕС (Ethocel 10)	3,6
HPC (Klucel JF)	2,4
Вода	11,3
IPA	82,7
ВСЕГО	100%

Массовое процентное содержание ДМФ в Составе A составляет 74% от общей массы сферы из сахара и слоя ДМФ. Массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки в Составе A составляет 12% от общей массы сферы из сахара и слоя ДМФ. Массовое процентное содержание функциональной оболочки в Составе A составляет 4,5% от общей массы сферы из сахара и слоя ДМФ.

Пример 2. Профили растворимости in vitro.

Профили растворимости in vitro настоящей фармацевтической композиции определяли согласно описанным ниже способам, которые являются стандартными способами, опубликованными USP-NF

(Фармакопея США - Национальный формуляр), с использованием приборов USP II и IV.

Испытание 1. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению подвергли испытанию на растворимость *in vitro* с использованием 0,1 N соляной кислоты в качестве среды растворения во время первых 2 ч испытания и затем искусственной кишечной жидкости USP (SIF) без панкреатина в качестве среды растворения в приборе II USP (прибор с лопастью).

Испытание 2. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению подвергли испытанию на растворимость *in vitro* с использованием искусственного желудочного сока USP (SGF) без пепсина в качестве среды растворения во время первых 2 ч испытания и затем искусственной кишечной жидкости USP (SIF) без панкреатина в качестве среды растворения в приборе IV USP (проточная ячейка).

Испытание 3. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению подвергли испытанию на растворимость *in vitro* с использованием искусственной кишечной жидкости USP (SIF) без панкреатина в качестве среды растворения в приборе IV USP (проточная ячейка).

Раствор USP SIF можно получить согласно способам, описанным в USP35-NF30. Для масштаба 1 л раствор SIF можно получить путем растворения 6,8 г одноосновного фосфата калия в 250 мл воды с последующим перемешиванием. Последовательно добавили 77 мл 0,2н. гидроксида натрия и 500 мл воды. pH полученного раствора довели с помощью либо 0,2н. гидроксида натрия, либо 0,2н. соляной кислоты до значения pH $6,8 \pm 0,1$ с последующим разбавлением водой до 1000 мл. Раствор USP SGF можно получить согласно способам, описанным в USP35-NF30. Для масштаба 1 л раствор SGF можно получить путем растворения 2,0 г хлорида натрия (NaCl) в 7,0 мл соляной кислоты (HCl) и требуемом количестве воды для объема 1000 мл.

Определили профили растворимости для различных составов гранул с функциональными оболочками и без них. Профили растворимости для Составов D, E и F представлены на фиг. 1 (с использованием Испытания 1), фиг. 2 (с использованием Испытания 2) и фиг. 3 (с использованием Испытания 3). Профили растворимости для Состава A представлены на фиг. 12 (с использованием Испытания 2) и фиг. 13 (с использованием Испытания 1).

Профили растворимости для дополнительных составов гранул, имеющих функциональные оболочки из ЕС/НРС, представлены на фиг. 4 (с использованием Испытания 2) и фиг. 5 (с использованием Испытания 3). Все составы, имеющие функциональную оболочку, проявляют профили растворимости с замедленным высвобождением *in vitro*; тогда как составы без какой-либо функциональной оболочки высвобождают ДМФ существенно быстрее, чем с функциональными оболочками.

Составы для гранул с различным количеством Eudragit RS/RL в качестве функциональных оболочек также проявляют профили растворимости с замедленным высвобождением, как показано на фиг. 6 (с использованием Испытания 2) и фиг. 7 (с использованием Испытания 2).

Пример 3. Фармакокинетические профили *in vivo*.

Составы D, E и F с различным профилем высвобождения выбрали для исследования PK на собаках.

Самцов собак разделили на шесть испытательных групп и одну контрольную группу с 4 собаками в каждой группе. Собакам в контрольной группе вводили одобренный на настоящее время состав Текдифера®. Собакам в испытательных группах вводили Составы D, E или F или другие составы ДМФ. Собак не кормили в течение ночи и 1 ч после дозирования. Собакам вводили перорально 240 мг ДМФ в капсулах размера 0, а затем около 10 мл воды. В случае необходимости, чтобы быть уверенным в доставке капсулы, можно вводить вторую промывку около 10 мл воды.

У каждого животного собирали около 1 мл крови в 10 временных точках сбора крови: перед дозированием и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 16 и 24 ч после дозирования. Кровь собирали через яремную вену в пробирки, содержащие антикоагулянт гепарин натрия. Перед сбором крови в каждую пробирку для сбора добавили 40 мкл водного раствора фторида натрия концентрации 250 мг/мл. Раствор NaF можно приготовить в день перед исследованием и хранить охлажденным между применениями и уравнивать до температуры окружающей среды и перемешивать вихревым способом перед каждым применением. В качестве альтернативного места сбора крови можно использовать головную вену.

В каждой заданной протоколом точке времени 1 мл крови собирали в охлажденную пробирку с гепарином натрия/фторидом натрия и сразу перемешивали путем осторожного вращения пробирки от 5 до 7 раз для обеспечения однородного смешивания. Следует избегать интенсивного встряхивания для предотвращения гемолиза пробы крови. Пробу крови помещали во влажный лед или криогенный штатив. Пробу центрифугировали в течение 30 мин со сбора при 4°C в течение 15 мин при 1500×g. Отбирали равные аликвоты плазмы в криопробирки 1,8 или 2 мл и выдерживали на сухом льду перед хранением при температуре около -70°C.

Затем плазму анализировали. Определяли количество MMF в плазме с помощью LC-MS/MS с диапазоном калибровки 10-5000 нг/мл с использованием ¹³C-MMF в качестве внутреннего стандарта. При необходимости плазму можно разбавлять с разведением 1:10.

Как проиллюстрировано на фиг. 8 и в табл. 7 ниже, все три состава имеют очень похожие AUC. Профиль плазмы для состава F продолжается большее количество часов, чем для Состава E и Состава D. Это согласуется с тем фактом, что время высвобождения для Состава F > Состава E > Состава D.

Таблица 7

ППК (AUC), C_{\max} , t_{\max} и $t_{1/2}$ из исследования на собаках

состав	ППК (AUC) _∞ /D [нг*ч*кг/мл/мг]		C _{макс} /D [кг*нг/мл/мг]		t _{макс} [ч]		t _{1/2} [ч]	
	среднее	ст.откл.	среднее	ст.откл.	среднее	ст.откл.	среднее	ст.откл.
Состав D	644	78	186	63	1,5	0,7	1,2	0,1
Состав E	722	211	121	33	2,5	1,0	2,2	1,2
Состав F	784		85		4,0		3,0	

Пример 4. Способы получения состава для гранул путем экструзии с последующей сферонизацией/

Альтернативно, состав для гранул можно получать посредством экструзии с последующей сферонизацией. Сначала ДМФ смешивают со вспомогательными веществами и растворителем во влажную массу. Затем влажную массу продавливают через экструдер с образованием цилиндрических пеллет. Диаметр пеллет находится в диапазоне от 0,6 до 2 мм в зависимости от настройки оборудования. Экструдированные пеллеты затем окатывают в сферонизаторе с вращающимся диском. Диаметр сфер может находиться в диапазоне от 0,6 до 2 мм в зависимости от размера исходных цилиндрических пеллет. В табл. 8 и 9 перечислены примеры составов.

Таблица 8

Примеры составов для экструзии
с последующей сферонизацией

ДМФ	65%	65%
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	11%	/
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	/	15%
Лактозы моногидрат Fast Flo	/	10%
Крахмал 1500	4%	/
Ac-Di-Sol	10%	10%
PEO (ПЭО)	10%	/
PEO 4000	/	/

Таблица 9

Примеры составов для экструзии
с последующей сферонизацией

ДМФ	75%	75%
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	14%	14%
Крахмал 1500	4%	4%
Ac-Di-Sol	5%	
Explotab		5%
ТЕС (триэтилцитрат)	2%	2%

Затем сферы с ДМФ покрывают кишечнорастворимой оболочкой и функциональной оболочкой, описанными выше.

Пример 5. Способы получения составов для гранул путем сферонизации в псевдооживленном слое/

Составы гранул по настоящему изобретению можно также получать с использованием агрегата Glatt's CPS для сферонизации диметилфумарата и вспомогательных веществ (МСС и разрыхлителя) с растворителями (вода, этанол или АФИ) в сферы размером в диапазоне от 500 мкм до 1,5 мм.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме гранулы, содержащей инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат;

кишечнорастворимую оболочку, окружающую первый слой, где кишечнорастворимая оболочка со-

держит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), ацетофталата целлюлозы; и

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую кишечнорастворимую оболочку, где функциональная оболочка для замедленного высвобождения содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилцеллюлозы (НРС), где массовое соотношение этилцеллюлозы к гидроксипропилцеллюлозе находится в диапазоне между 80:20 и 50:50; или

функциональная оболочка для замедленного высвобождения содержит смесь поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,1 и поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,2, где массовое соотношение поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,1 и поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,2 составляет от 90:10 до 60:40.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где:

i) инертное ядро содержит одно или более инертное вещество, выбранное из группы, состоящей из крахмала, декстрозы, сахарозы, лактозы, мальтозы и микрокристаллической целлюлозы; массовое процентное содержание инертного ядра составляет 10-60% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

ii) массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 40-80% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

iii) первый слой дополнительно содержит связующее, выбранное из группы, состоящей из камеди, агара, альгиновой кислоты, сополимера аминметакрилата, аммонийно-метакрилатного сополимера, дисперсии аммонийно-метакрилатного сополимера, карбоната кальция, лактата кальция, сополимера карбомера, гомополимера карбомера, интерполимера карбомера, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, гидрогенизированного кокосового масла, коповидона, кукурузной патоки, сухой кукурузной патоки, декстратов, декстрина, дисперсии сополимера этилакрилата и метилметакрилата, этилцеллюлозы, привитого сополимера этиленгликоля и винилового спирта, желатина, глюкозного сиропа, бегената глицерина, гуаровой камеди, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, инулина, альфа-лактальбумина, моногидрата лактозы, мальтодекстрина, мальтозы, сополимера метакриловой кислоты, дисперсии сополимера метакриловой кислоты, дисперсии сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, метилцеллюлозы, гидрогенизированного пальмового масла, поликарбофила, гидрогенизированной полидекстрозы, полиэтиленоксида, поливинилацетата, повидона, пуллулана, альгината натрия, прежелатинизированного крахмала, прежелатинизированного модифицированного крахмала, кукурузного крахмала, гидроксипропилзамещенного кукурузного крахмала, прежелатинизированного гидроксипропилзамещенного кукурузного крахмала, горохового крахмала, гидроксипропилзамещенного горохового крахмала, прежелатинизированного гидроксипропилзамещенного горохового крахмала, картофельного крахмала, гидроксипропилзамещенного картофельного крахмала, прежелатинизированного гидроксипропилзамещенного картофельного крахмала, тапиокового крахмала, пшеничного крахмала, гидролизата гидрогенизированного крахмала, сахарозы, подсолнечного масла, патоки, трегалозы, гидрогенизированного растительного масла, витамина Е, полиэтиленгликольсукцината, зеина, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), поливинилпирролидона (PVP), метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля (PEG), поливиниловых спиртов, полиметакрилата, крахмального клейстера, крахмалгликолята натрия, трагаканта, желатина, альгината, альгината натрия, альгиновой кислоты, целлюлозы, канделильского воска, карнаубского воска, кополивидона и водной лактозы; и где массовое процентное содержание связующего составляет 1-25% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

iv) массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 1-20% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

v) кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит пластификатор, выбранный из группы, состоящей из ацетилтрибутилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, бензилбензоата, касторового масла, хлорбутанола, диацетилованных моноглицеридов, дибутилсебагината, диэтилфталата, глицерина, маннита, полиэтиленгликоля, монометилового эфира полиэтиленгликоля, пропиленгликоля, пуллулана, сорбита, раствора сорбит сорбитана, триацетина, трибутилцитрата, триэтилцитрата и витамина Е.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, где массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 65-75% от общей массы инертного ядра и первого слоя.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где связующее представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС) и массовое процентное содержание связующего составляет 5-10% от общей массы инертного ядра и первого слоя.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата; соотношение метакриловой кислоты к метилметакрилату в сополимере составляет от 0,8:1 до 1,2:1.

составляет 1:1; а функциональная оболочка содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и массовое соотношение этилцеллюлозы (ЕС) к гидроксипропилцеллюлозе (НРС) составляет 65:35.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит триэтилцитрат и массовое соотношение сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата к триэтилцитрату составляет 5:1; а функциональная оболочка содержит смесь ETHOCEL™ 10 (этилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 9-11 сП для 5% по массе раствора в 80% толуола и 20% этанола) и JF Klucel® (гидроксипропилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 150-400 сП для 5% по массе раствора в воде), при этом массовое соотношение ETHOCEL™ 10 к JF Klucel® составляет 65:35.

12. Фармацевтическая композиция по п.9, где инертное ядро содержит сахарозу или крахмал; связующее представляет собой НРМС; кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата и соотношение метакриловой кислоты к метилметакрилату в сополимере составляет 1:1; а функциональная оболочка содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и массовое соотношение этилцеллюлозы (ЕС) к гидроксипропилцеллюлозе (НРС) составляет 60:40.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, в которой кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит триэтилцитрат и массовое соотношение сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата к триэтилцитрату составляет 5:1; а функциональная оболочка содержит смесь ETHOCEL™ 10 (этилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 9-11 сП для 5% по массе раствора в 80% толуола и 20% этанола) и JF Klucel® (гидроксипропилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 150-400 сП для 5% по массе раствора в воде), при этом массовое соотношение ETHOCEL™ 10 к JF Klucel® составляет 60:40.

14. Фармацевтическая композиция в форме гранулы, содержащей

ядро, содержащее диметилфумарат;

кишечнорастворимую оболочку, окружающую ядро, где кишечнорастворимая оболочка содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), ацетофталата целлюлозы; и

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую кишечнорастворимую оболочку, где функциональная оболочка для замедленного высвобождения содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилцеллюлозы (НРС), где массовое соотношение этилцеллюлозы к гидроксипропилцеллюлозе находится в диапазоне между 80:20 и 50:50; или

функциональная оболочка для замедленного высвобождения содержит смесь поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,1 и поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,2, где массовое соотношение поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,1 и поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,2 составляет от 90:10 до 60:40.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где фармацевтическая композиция содержит:

(i) ядро, содержащее активное вещество, при этом активное вещество представляет собой диметилфумарат;

кишечнорастворимую оболочку, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра; и

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую кишечнорастворимую оболочку, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 2,0-3,0% от общей массы ядра,

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра;

(ii) ядро, содержащее активное вещество, при этом активное вещество представляет собой диметилфумарат;

кишечнорастворимую оболочку, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра; и

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую кишечнорастворимую оболочку, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 4,5-5,5% от общей массы ядра,

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра;

(iii) ядро, содержащее активное вещество, при этом активное вещество представляет собой диметилфумарат;

кишечнорастворимую оболочку, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание

кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра; и

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую кишечнорастворимую оболочку, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 5,0-6,0% от общей массы ядра,

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра; или

(iv) ядро, содержащее активное вещество, при этом активное вещество представляет собой диметилфумарат;

кишечнорастворимую оболочку, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра; и

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую кишечнорастворимую оболочку, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 11,5-12,5% от общей массы ядра,

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра.

16. Фармацевтическая композиция в форме гранулы, содержащей

инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат;

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую первый слой, где функциональная оболочка для замедленного высвобождения содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилцеллюлозы (НРС), где массовое соотношение этилцеллюлозы к гидроксипропилцеллюлозе находится в диапазоне между 80:20 и 50:50; или функциональная оболочка для замедленного высвобождения содержит смесь поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,1 и поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,2, где массовое соотношение поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,1 и поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,2 составляет от 90:10 до 60:40; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, где кишечнорастворимая оболочка содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСП), ацетофталата целлюлозы.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, где фармацевтическая композиция содержит:

(i) инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат и связующее, и при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 68-72% от общей массы инертного ядра и первого слоя, а массовое процентное содержание связующего составляет 5-10% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую первый слой, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 2,0-3,0% от общей массы инертного ядра и первого слоя; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

при этом массовое процентное содержание инертного ядра составляет 20-24% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

(ii) инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат и связующее, и при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 68-72% от общей массы инертного ядра и первого слоя, а массовое процентное содержание связующего составляет 5-10% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую первый слой, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 4,5-5,5% от общей массы инертного ядра и первого слоя; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

при этом массовое процентное содержание инертного ядра составляет 20-24% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

(iii) инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат и связующее, и при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 68-72% от общей массы инертного ядра и первого слоя, а массовое процентное содержание связующего составляет 5-10%

от общей массы инертного ядра и первого слоя;

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую первый слой, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 5,0-6,0% от общей массы инертного ядра и первого слоя; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы инертного ядра и первого слоя; и

при этом массовое процентное содержание инертного ядра составляет 20-24% от общей массы инертного ядра и первого слоя; или

(iv) инертное ядро;

первый слой, окружающий инертное ядро, при этом первый слой содержит диметилфумарат и связующее, и при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 68-72% от общей массы инертного ядра и первого слоя, а массовое процентное содержание связующего составляет 5-10% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую первый слой, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 11,5-12,5% от общей массы инертного ядра и первого слоя; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

при этом массовое процентное содержание инертного ядра составляет 20-24% от общей массы инертного ядра и первого слоя.

18. Фармацевтическая композиция в форме гранулы, содержащей

ядро, содержащее диметилфумарат;

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую ядро, где функциональная оболочка для замедленного высвобождения содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилцеллюлозы (НРС), где массовое соотношение этилцеллюлозы к гидроксипропилцеллюлозе находится в диапазоне между 80:20 и 50:50; или функциональная оболочка для замедленного высвобождения содержит смесь поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,1 и поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,2, где массовое соотношение поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,1 и поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатхлорида) 1:2:0,2 составляет от 90:10 до 60:40; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, где кишечнорастворимая оболочка содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСП), ацетофталата целлюлозы.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, где фармацевтическая композиция содержит

(i) ядро, содержащее активное вещество, при этом активное вещество представляет собой диметилфумарат;

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 2,0-3,0% от общей массы ядра; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра;

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра;

(ii) ядро, содержащее активное вещество, при этом активное вещество представляет собой диметилфумарат;

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 4,5-5,5% от общей массы ядра; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра;

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра;

(iii) ядро, содержащее активное вещество, при этом активное вещество представляет собой диметилфумарат;

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 5,0-6,0% от общей массы ядра; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра;

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра; или

(iv) ядро, содержащее активное вещество, при этом активное вещество представляет собой диметилфумарат;

функциональную оболочку для замедленного высвобождения, окружающую ядро, при этом массовое процентное содержание функциональной оболочки составляет 11,5-12,5% от общей массы ядра; и

кишечнорастворимую оболочку, окружающую функциональную оболочку, при этом массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 11-13% от общей массы ядра;

при этом массовое процентное содержание диметилфумарата составляет 60-80% от общей массы ядра.

20. Фармацевтическая композиция по п.14, 16 или 18, где:

i) массовое процентное содержание кишечнорастворимой оболочки составляет 1-20% от общей массы инертного ядра и первого слоя;

(ii) кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит пластификатор, выбранный из группы, состоящей из ацетилтрибутилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, бензилбензоата, касторового масла, хлорбутанола, диацетилированных моноглицеридов, дибутилсебагината, диэтилфталата, глицерина, маннита, полиэтиленгликоля, монометилового эфира полиэтиленгликоля, пропиленгликоля, пуллулана, сорбита, раствора сорбит сорбитана, триацетина, трибутилцитрата, триэтилцитрата и витамина Е.

21. Фармацевтическая композиция по п.15, 17 или 19, где инертное ядро, когда присутствует, содержит сахарозу или крахмал; связующее в первом слое, когда присутствует, представляет собой НРМС; кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата и соотношение метакриловой кислоты к метилметакрилату в сополимере составляет 1:1; а функциональная оболочка содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и массовое соотношение этилцеллюлозы (ЕС) к гидроксипропилцеллюлозе (НРС) составляет 65:35.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит триэтилцитрат и массовое соотношение сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата к триэтилцитрату составляет 5:1; а функциональная оболочка содержит смесь ETHOCEL™ 10 (этилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 9-11 сП для 5% по массе раствора в 80% толуола и 20% этанола) и JF Klucel® (гидроксипропилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 150-400 сП для 5% по массе раствора в воде), при этом массовое соотношение ETHOCEL™ 10 к JF Klucel® составляет 65:35.

23. Фармацевтическая композиция по п.15, 17 или 19, где инертное ядро, когда присутствует, содержит сахарозу или крахмал; связующее в первом слое, когда присутствует, представляет собой НРМС; кишечнорастворимая оболочка содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата и соотношение метакриловой кислоты к метилметакрилату в сополимере составляет 1:1; а функциональная оболочка содержит смесь этилцеллюлозы (ЕС) и гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и массовое соотношение этилцеллюлозы (ЕС) к гидроксипропилцеллюлозе (НРС) составляет 60:40.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, где кишечнорастворимая оболочка дополнительно содержит триэтилцитрат и массовое соотношение сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата к триэтилцитрату составляет 5:1; а функциональная оболочка содержит смесь ETHOCEL™ 10 (этилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 9-11 сП для 5% по массе раствора в 80% толуола и 20% этанола) и JF Klucel® (гидроксипропилцеллюлозный полимер с вязкостью в диапазоне 150-400 сП для 5% по массе раствора в воде), при этом массовое соотношение ETHOCEL™ 10 к JF Klucel® составляет 60:40.

25. Способ лечения субъекта, имеющего рассеянный склероз, включающий введение пациенту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.1-24.

26. Способ по п.25, где субъекту вводят 480 мг активного вещества в сутки.

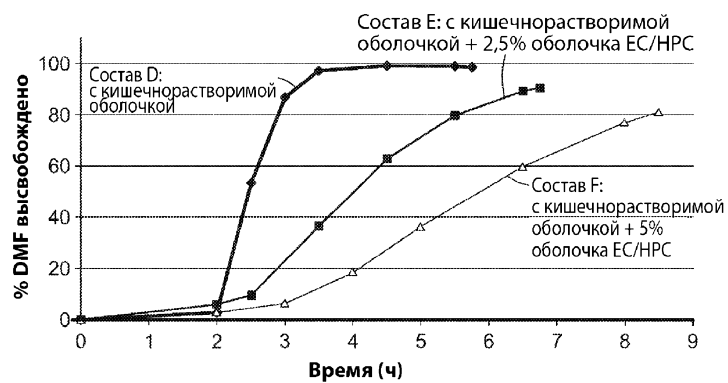
27. Способ по п.25 или 26, где субъекту вводят эффективное количество фармацевтической композиции перорально один раз в сутки.

28. Способ по любому из пп.25-27, где субъекту вводят второе лекарственное средство.

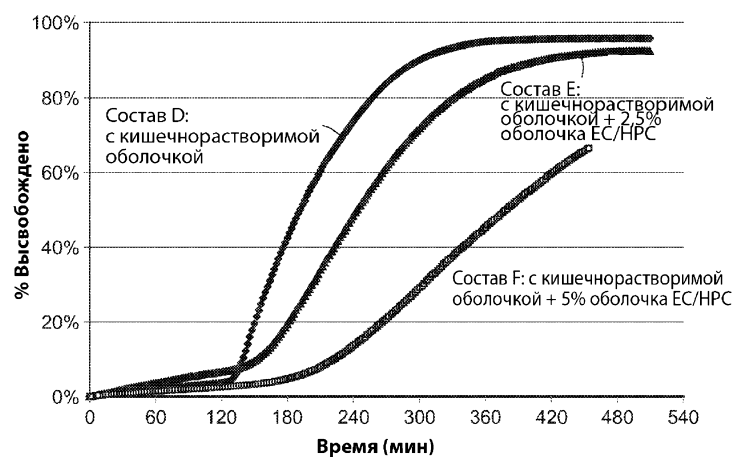
29. Способ по п.28, где второе лекарственное средство представляет собой модулятор Nrf-2.

30. Способ по любому из пп.25-29, где субъект имеет рецидивирующую форму рассеянного склероза.

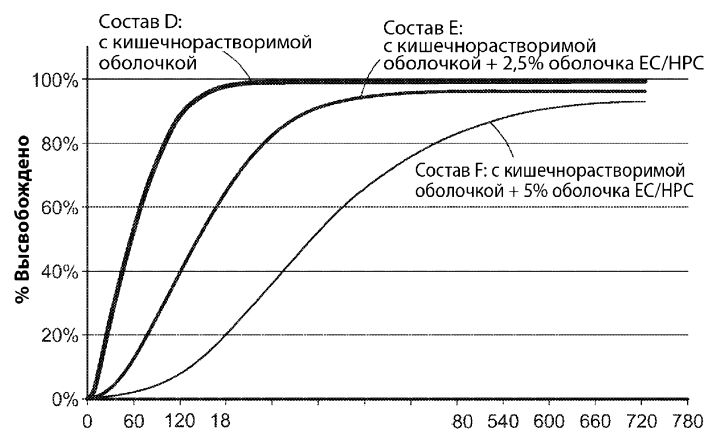
31. Способ по п.30, где субъект имеет возвратно-ремиттирующий рассеянный склероз.



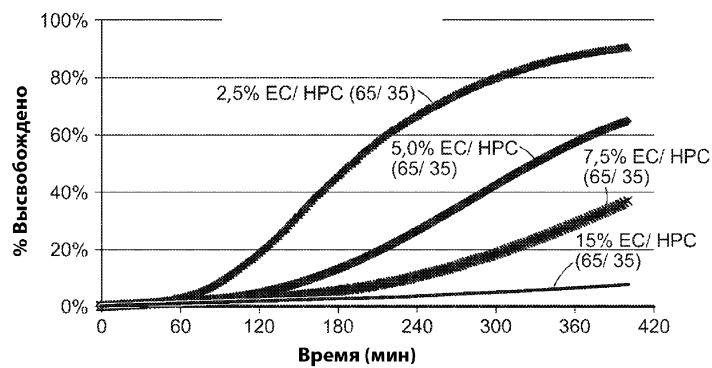
Фиг. 1



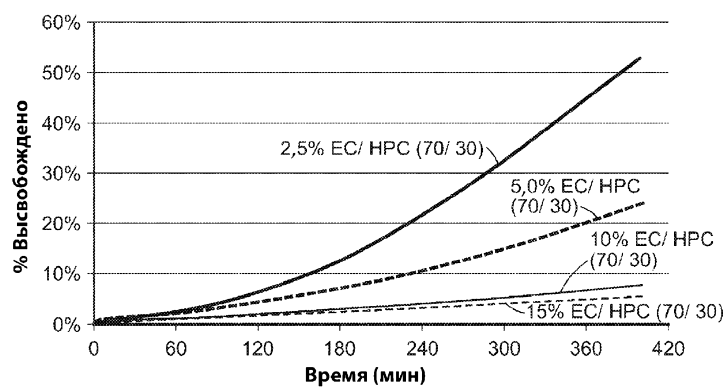
Фиг. 2



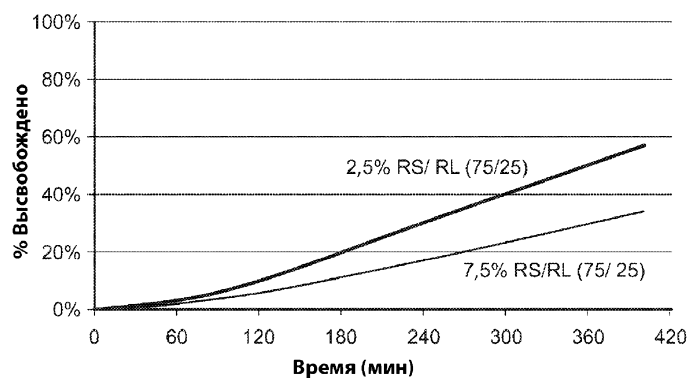
Фиг. 3



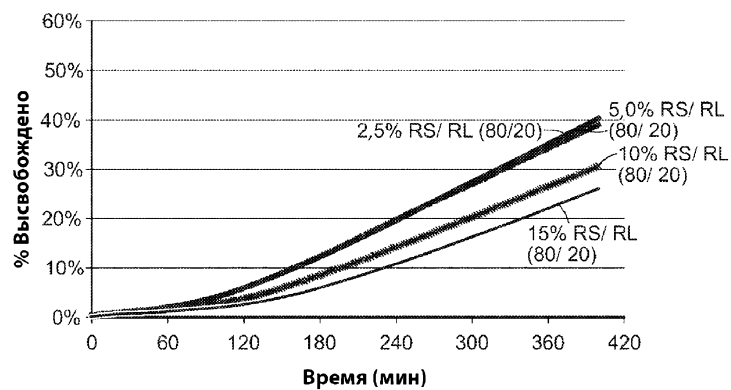
Фиг. 4



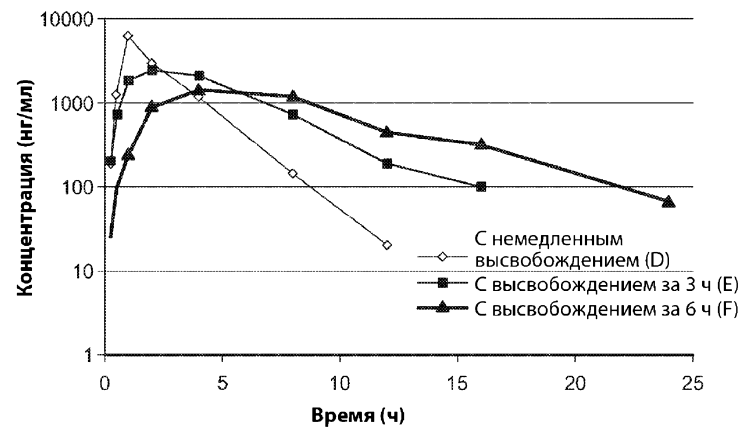
Фиг. 5



Фиг. 6



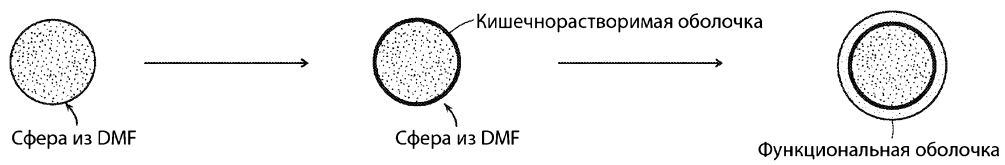
Фиг. 7



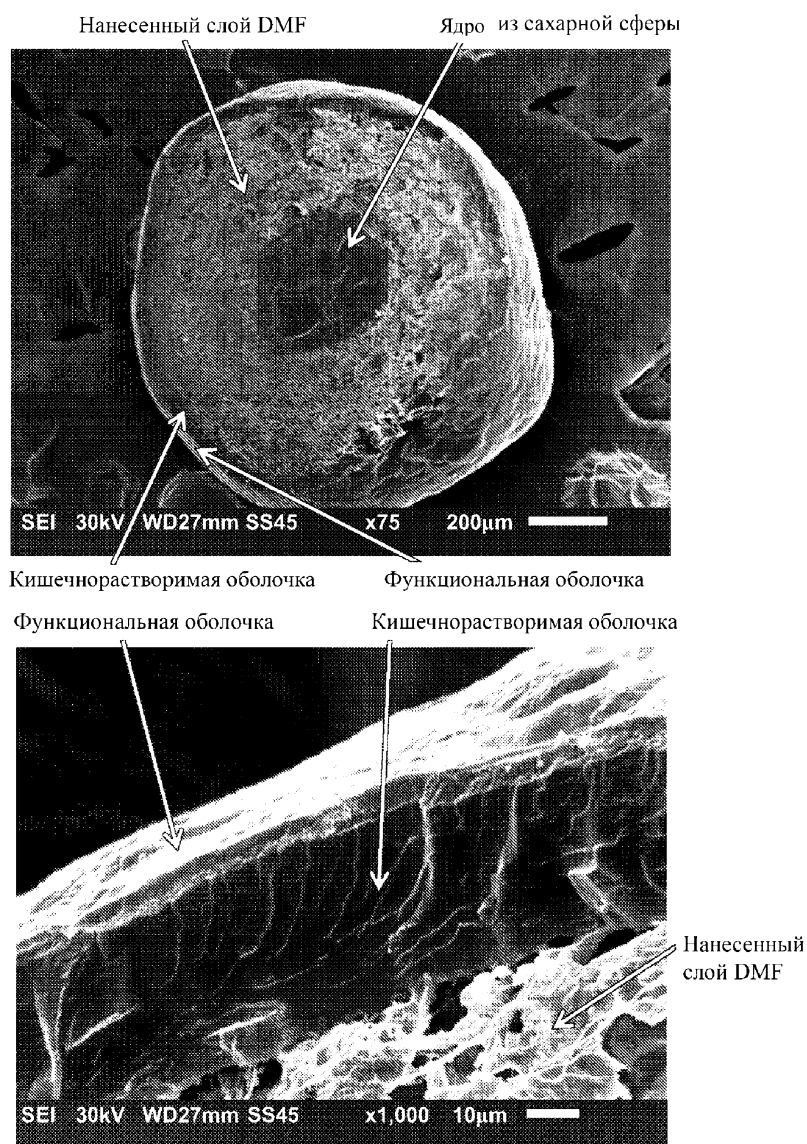
Фиг. 8



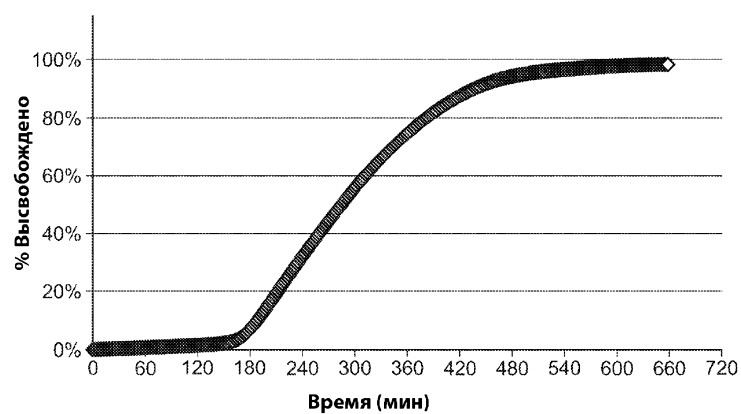
Фиг. 9



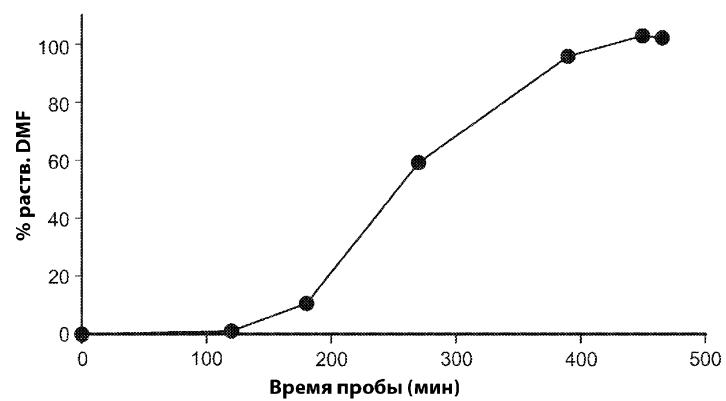
Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13

