



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **123880**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 31/16** (2006.01)

**A61K 31/28** (2006.01)

**A61K 31/225** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2019 06965</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Планельс Хіменес Марія (ES), Дуарте Лопес Бегонья (ES), Гіро Коль Пере (ES)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>05.12.2014</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці):	<b>АЛМІРАЛЛ, С.А., Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona, Spain (ES)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	<b>17.06.2021</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>13382504.2</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2006/037342 A1 WO 2007/042034 A1 WO 2010/126605 A1 US 2008/300217 A1 US 6 509 376 B1</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>12.12.2013</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>EP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.11.2019, Бюл.№ 22</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію:	<b>16.06.2021, Бюл.№ 24</b>		
<b>(62)</b> Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	<b>а201607363, 05.12.2014</b>		

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЯКІ МІСТЯТЬ ДИМЕТИЛФУМАРАТ**

**(57) Реферат:**

В заявці описані фармацевтичні композиції, які містять (а) диметилфумарат, (b) розріджувач, вибраний з групи, яка включає моносахариди, дисахариди, крохмаль та похідні крохмалю, неорганічні солі кальцію та магнію, гідроксицукри та їх суміші, (с) мікрокристалічну целюлозу та (d) натрієву сіль кроскармелози, в яких на диметилфумарат не нанесено стійке в шлунку покриття. Ці композиції призначені для лікування деяких запальних або аутоімунних захворювань або порушень.

UA 123880 C2



Даний винахід належить до фармацевтичних композицій, які містять (а) диметилфумарат, (b) розріджувач, вибраний з групи, що включає моносахариди, дисахариди, крохмаль та похідні крохмалю, неорганічні солі кальцію та магнію, гідроксицукри та їх суміші, (c) мікрокристалічну целюлозу та (d) натрієву сіль кроскармелози, в яких на диметилфумарат не нанесено стійке в шлунку покриття.

Даний винахід також належить до способів лікування деяких запальних або аутоімунних захворювань або порушень шляхом введення цих композицій.

Запальні або аутоімунні захворювання або порушення, такі як ревматоїдний артрит, розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хвороба Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак (СЧВ), злоякісна міастенія, гострий розсіяний енцефаломієліт, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, синдром Шегрена, аутоімунна гемолітична анемія (АІГА), діабет типу I або псоріаз, є головною проблемою охорони здоров'я, особливо в промислово розвинених країнах. Звичайно ці захворювання неможливо вилікувати, але в багатьох випадках патологічний стан можна контролювати або послабити його тяжкість.

Ефіри фумарової кислоти (ЕФК) являють собою хімічні сполуки, утворені з ненасиченої дикарбонової фумарової кислоти, і протягом багатьох років їх застосовували для лікування псоріазу, що вперше було запропоновано німецьким хіміком Вальтером Швекендіком.

В 1994 р. в Німеччині для лікування псоріазу був затверджений фумадерм® (Fumaderm AG), суміш диметилфумарату (ДМФ) та кальцієвих, магнієвих і цинкових солей моноетилфумарату (МЕФ). Фумадерм® є у продажу у вигляді двох препаратів, що містять різні дози: таблеток, що містять низьку дозу (фумадерм® initial), які містять 30 мг диметилфумарату, 67 мг етилгідрофумарату Ca, 5 мг етилгідрофумарату Mg і 3 мг етилгідрофумарату Zn; і таблеток, що містять високу дозу (фумадерм®), які містять 120 мг диметилфумарату, 87 мг етилгідрофумарату Ca, 5 мг етилгідрофумарату Mg і 3 мг етилгідрофумарату Zn. І фумадерм® initial, і фумадерм® являють собою таблетки з ентросоліюбильним покриттям, що містять наступні інертні наповнювачі: натрієву сіль кроскармелози, тальк, стеарат магнію, фарбувальні агенти E171 і E132 (тільки в фумадермі®), співполімер метакрилової кислоти-метилметакрилат (1:1), співполімер метакрилової кислоти-етилакрилат (1:1), макрогол 6000, симетикон, повідон, триетилцитрат, мікрокристалічну целюлозу та високодисперсний діоксид кремнію.

Крім того, таблетки необхідно зберігати при температурі не вище 25 °C (фумадерм® initial/фумадерм®; короткий опис характеристик продукту, версія: лютий 2009 р.)

Лікування за допомогою ЕФК супроводжується побічними ефектами, такими як порушення шлунково-кишкового тракту, припливи або зменшення вмісту лімфоцитів. Для підвищення безпеки та ефективності фумадерма® в 1999 р. було затверджено керівництво по лікуванню тяжкої форми псоріазу за допомогою ЕФК (Mrowietz U. et al, British Journal of Dermatology 1999 року, 141, 424-429). Препарати фумадерм®, які містять дві різні дози, слід вводити при індивідуальному режимі дозування, починаючи з введення фумадерма® initial в режимі підвищення дози, і після проведення лікування протягом декількох тижнів, наприклад, протягом 3 тижнів, переходу на введення фумадерма®.

У березні 2013 р. текфідера® (Biogen Idec), капсули, що містять диметилфумарат затриманого вивільнення, призначені для перорального введення, були затверджені FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів) США для лікування пацієнтів, які страждають на рецидивні форми розсіяного склерозу.

Текфідеру® випускають у вигляді капсул затриманого вивільнення з твердого желатину, призначених для перорального введення, що містять 120 або 240 мг диметилфумарату і містять такі інертні наповнювачі: мікрокристалічна целюлоза, силіцифікована мікрокристалічна целюлоза, натрієва сіль кроскармелози, тальк, колоїдний діоксид кремнію, стеарат магнію, триетилцитрат, співполімер метакрилової кислоти - тип А, дисперсія співполімеру метакрилової кислоти, симетикон (30 % емульсія), лаурилсульфат натрію і полісорбат 80. Крім того, капсули необхідно зберігати при температурі, що дорівнює від 15 до 25 °C (текфідера®, затверджений текст для листка - вкладки від 27 березня 2013 р.).

Текфідеру® слід вводити в режимі підвищення дози, дозу, що дорівнює 120 мг, протягом перших 7 днів 2 рази на добу, і потім дозу, що дорівнює 240 мг, 2 рази на добу.

Зовнішній вигляд твердої дозованої форми, тобто таблетки, капсули тощо, є вкрай важливим для її сприйняття пацієнтом. Зовнішній вигляд таблетки при її огляді неозброєним оком, її форма, розмір, колір і маркування можуть внести вклад в сприйняття лікарського засобу пацієнтом, тоді як зовнішній вигляд при огляді під мікроскопом, наприклад, шорсткість поверхні та однорідність кольору, без сумніву розглядаються як показники якості. Звичайно нові продукти ідентифікують на підставі їх унікального зовнішнього вигляду, що забезпечується формою, розміром, кольором та маркуванням на поверхні.

Фумадерм® і текфідеру® вводять в режимі дозування, при якому введення починають з низької дози і після проведення лікування протягом кількох днів/місяців переходять на введення більш високої дози. В обох випадках композиції, які містять дві різні дози, мають різний якісний і кількісний склад і тому їх одержують незалежними способами, що збільшує виробничі витрати.

Крім того, єдиною можливістю для пацієнта розрізнити препарати, які містять низьку і високу дозу, є їх різний колір, що є недоліком для людей зі слабким зором.

Крім того, умови зберігання фумадерма® і текфідери® є обмежувачими. Умови зберігання, які є обмежувачими, можуть призвести до збільшення вартості продукту, зменшення терміну його придатності, це може бути незручним для фармацевта, це може перешкоджати забезпеченню складу аптек запасом продукту і це може негативно вплинути на якість продукту після того, як він опинився в будинку пацієнта.

Тому необхідно подолати вищезазначені недоліки наявних фармацевтичних композицій, що містять ефіри фумарової кислоти, зокрема, диметилфумарат, умови зберігання яких є обмежувачими і які містять різні дози, які мають різний якісний і кількісний склад і які пацієнт може розрізнити тільки на підставі їх різного кольору.

Фармацевтичні композиції, що містять диметилфумарат, відомі в даній галузі техніки. Наприклад, в EP 0312697 описані фармацевтичні композиції, які знаходяться у формі таблеток з ентросоліюбильним покриттям, які містять диметилфумарат і кальцієві, магнієві і цинкові солі моноетилфумарату.

В US 6355676 і US 6509376 описані фармацевтичні композиції, які знаходяться в формі знаходяться у формі мікротаблеток або мікропелет з ентросоліюбильним покриттям, які містять диметилфумарат, де розмір або, відповідно, середній діаметр пелет або мікротаблеток знаходиться в діапазоні від 300 до 2000 мкм, переважно в діапазоні від 500 до 1000 мкм. Відповідно до US 6355676 та US 6509376 в порівнянні зі звичайними таблетками мікротаблетки можуть мати покращену стійкість в шлунку.

В WO 2010/126605 описані фармацевтичні композиції, що містять диметилфумарат, що знаходяться в формі капсул, в які поміщені мікротаблетки з ентросоліюбильним покриттям.

В WO 2006/037342, WO 2007/042034, WO 2010/079221 і WO 2010/079222 описані фармацевтичні композиції регульованого вивільнення, що містять як активну речовину один або більшу кількість ефірів фумарової кислоти, вибраних з групи, що включає ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілові ефіри фумарової кислоти, тобто диметилфумарат, і моно- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілові ефіри фумарової кислоти. Зокрема, в цих документах описано, що ефіри фумарової кислоти, особливо диметилфумарат, знаходяться в формі гранул, частинок або (мікро)кристалів, на які наносять стійке в шлунку покриття до виготовлення з них таблеток або капсул, на які потім наносять ентросоліюбильне покриття. Це покриття, нанесене на гранули, частинки або (мікро)кристали диметилфумарату забезпечує пролонговану, сповільнену та/або затриману доставку активного інгредієнта в порівнянні із забезпеченою фумадермом®.

В WO 2013/076216 описані частинки диметилфумарату, які містять принаймні один шар покриття, що містить фармацевтично прийнятний стійкий в шлунку полімер, який має залежний від pH характеристики

В WO 2013/119677 описані фармацевтичні композиції, які містять диметилфумарат, в яких загальна кількість диметилфумарату, що міститься в композиції, знаходиться в діапазоні від 43 до 95 мас. %.

Проте, в жодному з цих документів не описана нерозфасована фармацевтична композиція, яку можна було б використовувати для одержання різних фармацевтичних композицій, що містять різні дози диметилфумарату, тобто аналогічних таблеток, які мають однаковий якісний склад і однакові виражені в мас. % кількості всіх компонентів, шляхом зміни лише маси таблеток.

Даний винахід належить до фармацевтичних композицій, які містять (а) диметилфумарат, (b) розчинник, вибраний з групи, що включає моносахариди, дисахариди, крохмаль та похідні крохмалю, неорганічні солі кальцію та магнію, гідроксицукри та їх суміші, (с) мікрокристалічну целюлозу та (d) натрієву сіль кроскармелози, в яких на диметилфумарат не нанесено стійке в шлунку покриття.

Автори даного винаходу несподівано встановили, що фармацевтичну композицію, визначену вище, можна застосовувати як нерозфасовану фармацевтичну композицію, за допомогою якої можна одержати фармацевтичні композиції для перорального введення, які містять різні дози диметилфумарату, тобто аналогічні ядра таблеток (до нанесення покриття), що мають однаковий якісний склад та однакові виражені в мас. % кількості всіх компонентів, шляхом зміни лише маси ядер таблеток. Особливий інтерес являє можливість розрізняти таблетки, які містять різні дози, на підставі їх розміру, а не тільки кольору, що є кращим для

людей зі слабким зором.

Крім того, нерозфасована фармацевтична композиція забезпечує спрощення способу одержання і в той же час зниження виробничих витрат.

Крім того, забезпечено поліпшення умов зберігання фармацевтичної композиції, запропонованої в даному винаході, тобто умови зберігання фармацевтичної композиції, запропонованої в даному винаході, є менш обмежувачими ніж умови, зазначені в інструкціях по застосуванню фумадерма® і текфідери®.

Нарешті, незважаючи на те, що фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, містить меншу кількість активних інгредієнтів, ніж фумадерм®, а також містить інші інертні наповнювачі, профіль її розчинності є подібним до профілю розчинності фумадерма®.

Даний винахід також належить до фармацевтичної композиції, визначеної вище, призначеної для застосування для лікування або попередження запальних або аутоімунних захворювань або порушень, зокрема, запальних або аутоімунних захворювань або порушень, вибраних з групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак (СЧВ), злоякісну міастенію, гострий розсіяний енцефаломієліт, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію (АІГА), діабет типу I або псоріаз; переважно для лікування або попередження розсіяного склерозу або псоріазу.

Даний винахід також належить до застосування фармацевтичної композиції, визначеної вище, виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження запальних або аутоімунних захворювань або порушень, зокрема, запальних або аутоімунних захворювань або порушень, вибраних з групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак (СЧВ), злоякісну міастенію, гострий розсіяний енцефаломієліт, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію (АІГА), діабет типу I або псоріаз; переважно для лікування або попередження розсіяного склерозу або псоріазу.

Даний винахід також належить до способу лікування суб'єкта, що страждає на запальні або аутоімунні захворювання або порушення, зокрема, на запальні або аутоімунні захворювання або порушення, вибрані з групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак (СЧВ), злоякісну міастенію, гострий розсіяний енцефаломієліт, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію (АІГА), діабет типу I або псоріаз; який включає введення зазначеному суб'єкту фармацевтичної композиції, визначеної вище, в терапевтично ефективній кількості; переважно до способу лікування суб'єкта, що страждає на розсіяний склероз або на псоріаз.

Термін "лікування" при використанні в даному винаході означає лікування захворювання або патологічного стану у людини, що включає:

(a) запобігання виникненню захворювання або патологічного стану, тобто профілактичне лікування пацієнта;

(b) полегшення перебігу захворювання або патологічного стану, тобто стимулювання регресії захворювання або патологічного стану у пацієнта;

(c) пригнічення захворювання або патологічного стану, тобто уповільнення розвитку захворювання або патологічного стану у пацієнта; або

(d) послаблення симптомів захворювання або патологічного стану у пацієнта.

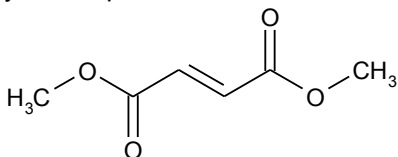
Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки при використанні в даному винаході означає кількість, достатню для лікування, полегшення або часткового пригнічення клінічних проявів даного захворювання і пов'язаних з ним ускладнень. Кількість, достатня для забезпечення цього, визначена як "терапевтично ефективна кількість". Ефективні кількості, що використовуються у кожному випадку, будуть залежати від тяжкості захворювання або пошкодження, а також маси тіла і загального стану суб'єкта. Слід розуміти, що відповідну дозу можна визначити за стандартними методиками шляхом створення матриці значень і дослідження різних елементів матриці, що знаходиться в компетенції кваліфікованого лікаря із загальною підготовкою.

Термін "не нанесено стійке в шлунку покриття" при використанні в даному винаході означає, що на частинки диметилфумарату попередньо не наносять покриття з фармацевтично прийнятних полімерів, таких як етилцелюлоза, співполімери метакрилової/акрилової кислоти або амонійметакрилатні співполімери (такі як амонійно-метакрилатний співполімер типу А або В, або співполімери метакрилової кислоти типу А або В), полівінілацетатний полімер, метакрилетилацетатний полімер; або з гідрофільних інертних наповнювачів, таких як

поліетиленгліколь (ПЕГ), повідон, гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), гідроксіетилкрохмаль (ДЕК) або гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ).

(a) Диметилфумарат

Диметилфумарат (диметил (Е) -бутендіоат; реєстраційний № CAS: 624-49-7) являє собою метиловий ефір фумарової кислоти, який має молекулярну формулу  $C_6H_8O_4$  і молекулярну масу, що дорівнює 144,13 г/моль, і має наступну хімічну формулу



Відповідно до публікації German Medicines Codex 2004 (DAC 2004) він являє собою білу кристалічну порошкоподібну речовину, що має температуру плавлення, яка знаходиться в діапазоні 102-105° С.

Кристаліграфічні характеристики диметилфумарату описані в публікації Kooijman H et al, Acta Cryst. (2004), E60, o917-o918.

Диметилфумарат можна одержати за реакцією фумарової кислоти з метанолом в присутності концентрованої сірчаної кислоти, що використовується як каталізатор (Ma Hongfei, Chemical industry Times, 2005, Vol. 19, No. 4, 18-19).

Звичайно диметилфумарат просівають та/або розмелюють для регулювання розміру його частинок. В переважному варіанті здійснення диметилфумарат має наступний розподіл частинок за розмірами, визначеними за допомогою лазерного дифракційного аналізатора розміру частинок Mastersizer 2000 (Malvern Instruments): d(10) знаходиться в діапазоні 5-20 мкм, d(50) знаходиться в діапазоні 30-70 мкм і d(90) знаходиться в діапазоні 80-150 мкм.

(b) Розріджувач

Розріджувачі являють собою наповнювачі, призначені для надання дозованих формі, тобто таблетці, необхідного об'єму, коли доза самого лікарського засобу недостатня для надання такого об'єму (The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd edition, 1986, ISBN 0-8121-0977-5).

Звичайно розчинник вибраний з групи, що включає моносахариди, дисахариди, крохмаль і похідні крохмалю, неорганічні солі кальцію та магнію, гідроксицукри та їх суміші.

Моносахариди являють собою безбарвні кристалічні тверді речовини, які легко розчиняються у воді, але нерозчинні в неполярних розчинниках. Найпростішими моносахаридами є такі, що містять 2 та 3 атоми вуглецю триози: гліцеральдегід, альдотріоза та дигідроксіацетон, кетотріоза. Моносахариди, що містять в основному ланцюзі 4, 5, 6 та 7 атомів вуглецю, називаються тетрозами, пентозами, гексозами і гептозами відповідно (Lehninger Principles of Biochemistry, 4th edition). Моносахаридами, придатними для задач даного винаходу, є D-рибоза, D-арабіноза, D-ксилоза, D-глюкоза (декстроза), D-маноза, D-галактоза і D-фруктоза.

Дисахариди складаються з двох моносахаридів, ковалентно зв'язаних О-глікозидним зв'язком, що утворюється, коли гідроксигрупа одного цукру вступає в реакцію з аномерним атомом вуглецю іншого цукру (Lehninger Principles of Biochemistry, 4th edition). Дисахариди, придатними для задач цього винаходу, є лактоза, мальтоза ( $\alpha$ -D-глюкопіранозіл- (1-4)-D-глюкопіраноза), сахароза ( $\alpha$ -D-глюкопіраноз- $\beta$ -D-фруктофуранозід) і трегалоза ( $\alpha$ -D-глюкопіраноз- $\alpha$ -D-глікопіранозід).

Крохмаль (реєстраційний № CAS: 9005-25-8; молекулярна формула:  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , в якій  $n=300-1000$ ) є природним гомополісахаридом, який містить лінійну амілозу і розгалужений амілопектин, два полісахариди на основі  $\alpha$ -(D)-глюкози. Обидва полімери утворюють напівкристалічну структуру і в гранулі крохмалю амілопектин утворює кристалічну частину. Крохмаль знаходиться у вигляді тонкодисперсної порошкоподібної речовини від білого до майже білого кольору, яка не має запаху і смаку. Вона складається з дуже невеликих сферичних або овальних гранул або зерен, розмір і форма яких особливі у кожного ботанічного сорту (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, 2009; ISBN 9780853697923, UK).

В контексті даного винаходу похідні крохмалю означають частково або повністю попередньо желатинізований крохмаль (крохмаль, в якому шляхом хімічної та/або механічної обробки зруйновані всі гранули крохмалю або їх частину), гідролізований крохмаль, декстринізований крохмаль, крохмаль модифікований лугом (гідроксидом натрію або гідроксидом калію), вибілений крохмаль (за допомогою перексиду водню), крохмаль, оброблений ферментом, монокрохмальфосфат, гідроксипропілований крохмаль, гідроксіетилкрохмаль, крохмаль, модифікований октенілбурштиновим ангідридом (ОБА), катіоногенний крохмаль (надання крохмалю позитивного заряду), карбоксиметильований крохмаль (надання негативного заряду)

за допомогою монохлороцтової кислоти) або їх суміші.

В контексті даного винаходу неорганічні солі кальцію та магнію означають карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію, сульфат кальцію, карбонат магнію або їх суміші.

Гідроксицукри являють собою багатоатомні спирти, одержані в результаті відновлення карбонільної групи, яка міститься в моносахариді з утворенням гідроксигрупи. Вони являють собою розчинні у воді білі тверді речовини, які зустрічаються в природі та які широко використовують у харчовій промисловості як загусники і підсолоджувачі. Гідроксицукрами, придатними для задач цього винаходу, є еритрит, ізомальт, лактит, маніт, мальтит, сорбіт та ксиліт.

Переважно, якщо розчинник (b) вибраний з групи, що включає лактозу, D-глюкозу (декстрозу), сахарозу (D-сахарозу), фруктозу (D-фруктозу), галактозу (D-галактозу), крохмаль, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію, сульфат кальцію, карбонат магнію, ізомальт, маніт, мальтит, сорбіт, ксиліт та їх суміші.

В переважному варіанті здійснення розчинник (b) вибраний з групи, що включає фруктозу, лактозу, гідрофосфат кальцію, маніт та їх суміші. В більш переважному варіанті здійснення розчинником (b) є лактоза.

#### Фруктоза

Фруктоза (D-фруктоза) являє собою моносахарид, який знаходиться в вигляді безбарвних кристалів, що не мають запаху, або білої кристалічної порошкоподібної речовини, що має дуже солодкий смак (реєстраційний № CAS: 57-48-7; молекулярна формула:  $C_6H_{12}O_6$ ; молекулярна маса: 180,16 г/моль). У природі фруктоза зустрічається в меді та в великій кількості фруктів. Її можна одержати з інуліну, глюкози або сахарози з використанням ряду методик. У промисловості фруктозу звичайно одержують шляхом кристалізації сиропу, що містить велику кількість фруктози, одержаного з гідролізованого або ізомеризованого зернового крохмалю або з тростинного та бурякового цукру (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, 2009).

#### Лактоза

Лактоза являє собою природний моносахарид, одержаний з молока, який містить один фрагмент галактози і один фрагмент глюкози. Лактоза знаходиться у вигляді кристалічних частинок або порошкоподібної речовини від білого до майже білого кольору. Вона не має запаху і має солодкуватий смак. В публікації Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, 2009, описані різні типи лактози, які є придатними для задач даного винаходу: безводна лактоза (реєстраційний № CAS: 63-42-3; молекулярна формула:  $C_{12}H_{22}O_{11}$ ; молекулярна маса 342,30 г/моль), лактоза для інгаляцій, моногідрат лактози (реєстраційний № CAS: 5989-81-1; молекулярна формула:  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ ; молекулярна маса: 360,31 г/моль) та висушена розпиленням лактоза, яка є сумішшю аморфної лактози (суміш  $\alpha$ - і  $\beta$ -лактози складу 1:1) і моногідрату лактози.

В переважному варіанті здійснення лактоза вибрана з групи, що включає моногідрат лактози або висушену розпиленням лактозу, переважною є висушена розпиленням лактоза.

Звичайно висушена розпиленням лактоза має об'ємну густину, що дорівнює від 0,55 до 0,68 г/см<sup>3</sup>, та густину утруски, що дорівнює від 0,65 до 0,75 г/см<sup>3</sup>. В переважному варіанті здійснення висушена розпиленням лактоза має наступний розподіл частинок за розмірами (частинок, що залишилися на ситі після просіювання з використанням струменя повітря, в сукупності): 75 мкм (стандарт США № 200): 60-80 %, 106 мкм (стандарт США № 140): 30-55 % та 250 мкм (стандарт США № 60): 0,0-0,5 %.

#### Гідрофосфат кальцію

В контексті даного винаходу гідрофосфат кальцію означає безводний гідрофосфат кальцію та гідрат гідрофосфату кальцію.

Безводний гідрофосфат кальцію (фосфат кальцію, двоосновний безводний; реєстраційний № CAS: 7757-93-9; молекулярна формула:  $CaHPO_4$ ; молекулярна маса: 136,06 г/моль) являє собою білу, порошкоподібну або кристалічну тверду речовину, що не має запаху, не має смаку, яка знаходиться в формі триклінних кристалів (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, 2009).

Гідрат гідрофосфату кальцію (фосфат кальцію, двоосновний дигідрат; реєстраційний № CAS: 7789-77-7; молекулярна формула:  $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ ; молекулярна маса: 172,09 г/моль) являє собою білу, порошкоподібну або кристалічну тверду речовину, що не має запаху, не має смаку, яка знаходиться в формі моноклінних кристалів (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, 2009).

В переважному варіанті здійснення гідрофосфатом кальцію є безводний гідрофосфат кальцію.

#### Маніт

Маніт (D-маніт; реєстраційний № CAS: 69-65-8; молекулярна формула  $C_6H_{14}O_6$ ; молекулярна маса: 182,17 г/моль) являє собою шестиатомний спирт, що споріднений з манозою та є ізомером сорбіту. Маніт знаходиться в вигляді білої кристалічної порошкоподібної речовини, яка не має запаху, або сипучих гранул. Він має солодкий смак, є приблизно таким же

5

(с) Мікрокристалічна целюлоза

10

Мікрокристалічна целюлоза (реєстраційний № CAS: 9004-34-6; молекулярна формула:  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , в якій n приблизно дорівнює 220; молекулярна маса: приблизно 36000 г/моль) являє собою очищену, частково деполімеризовану целюлозу, яка знаходиться в вигляді білої кристалічної порошкоподібної речовини, що не має запаху та смаку, яка складається з пористих частинок (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, 2009).

15

Звичайно мікрокристалічна целюлоза має об'ємну густину, що знаходиться в діапазоні від 0,28 до 0,33 г/см<sup>3</sup>. В переважному варіанті здійснення мікрокристалічна целюлоза має наступний розподіл частинок за розмірами, визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізатора розміру частинок Mastersizer (Malvern Instruments): d(10) знаходиться в діапазоні 25-50 мкм, d(50) знаходиться в діапазоні 100-150 мкм та d(90) знаходиться в діапазоні 195-280

20

(d) Натрієва сіль кроскармелози

Натрієва сіль кроскармелози (натрієва сіль карбоксиметилового ефіру целюлози, зшита; реєстраційний № CAS: 74811-65-7) являє собою зшитий полімер натрієвої солі карбоксиметилцелюлози. Натрієва сіль кроскармелози знаходиться в вигляді білої або сірої порошкоподібної речовини, що не має запаху (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, 2009).

25

Звичайно натрієва сіль кроскармелози має об'ємну густину, що приблизно дорівнює 0,529 г/см<sup>3</sup>, і густину утруски, що приблизно дорівнює 0,819 г/см<sup>3</sup>. В переважному варіанті здійснення натрієва сіль кроскармелози має наступний розподіл частинок за розмірами, визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізатора розміру частинок Mastersizer (Malvern Instruments): d(10) становить не більше 25 мкм, d(50) знаходиться в діапазоні 25-55 мкм та d(90) становить не менше 60 мкм.

30

Фармацевтичні композиції

Даний винахід в цілому належить до фармацевтичних композицій, що містять (а) диметилфумарат, (b) розчинник, вибраний з групи, яка включає моносахариди, дисахариди, крохмаль та похідні крохмалю, неорганічні солі кальцію та магнію, гідроксицукри та їх суміші, (с) мікрокристалічну целюлозу та (d) натрієву сіль кроскармелози, в яких на диметилфумарат не нанесено стійке в шлунку покриття.

35

Переважно, якщо розчинник (b) вибраний з групи, що включає лактозу, D-глюкозу (декстрозу), сахарозу, фруктозу, галактозу, крохмаль, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію, сульфат кальцію, карбонат магнію, ізомальт, маніт, мальтит, сорбіт, ксиліт та їх суміші.

40

В переважному варіанті здійснення розчинник (b) вибраний з групи, що включає лактозу, гідрофосфат кальцію, ізомальт, маніт та їх суміші. В більш переважному варіанті здійснення розчинником (b) є лактоза.

45

В переважному варіанті здійснення даний винахід належить до фармацевтичних композицій, які містять (а) диметилфумарат, (b) лактозу, (с) мікрокристалічну целюлозу та (d) натрієву сіль кроскармелози.

В більш переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція, визначена вище, додатково містить (е) принаймні один агент, який надає слизькості.

50

Звичайно агент, який надає слизькості, (е) вибраний з групи, що включає фосфат кальцію, силікат кальцію, порошкоподібну целюлозу, силікат магнію, трисилікат магнію, карбонат магнію, оксид магнію, лаурилсульфат магнію, лаурилсульфат натрію, діоксид кремнію, тальк, колоїдний діоксид кремнію, колоїдний безводний діоксид кремнію (колоїдний діоксид кремнію або пірогенний діоксид кремнію) та їх суміші.

55

Переважно, якщо агент, який надає слизькості, (е) вибраний з групи, що включає колоїдний безводний діоксид кремнію, тальк або їх комбінацію, більш переважним є колоїдний безводний діоксид кремнію.

В переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція, визначена вище, додатково містить (f) принаймні одну змащувальну речовину.

60

Звичайно змащувальна речовина (f) вибрана з групи, що включає стеарат магнію, стеарат



кальцію, стеарилфумарат натрію, поліетиленгліколь (переважно поліетиленгліколь 4000 і 6000), лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, бензоат натрію, бензоат калію, легке мінеральне масло, гідровані рослинні олії (переважно гідровану рицинову олію), гліцеринмоностеарат, гліцерилбегенат, гліцерилпальмітостеарат, стеаринову кислоту, стеарат цинку та їх суміші.

Переважно, якщо змащувальною речовиною є стеарат магнію.

В переважному варіанті здійснення в фармацевтичній композиції, визначеної вище, відношення маси(с) мікрокристалічної целюлози до маси(б) розріджувача знаходиться в діапазоні від 2:5 до 5:2, переважно в діапазоні від 2:1 до 1:2, більш переважно складає 4:3.

В іншому переважному варіанті здійснення в фармацевтичній композиції, визначеної вище, відношення маси(с) мікрокристалічної целюлози до маси(а) диметилфумарату знаходиться в діапазоні від 5:1 до 1:5, переважно в діапазоні від 3:1 до 1:3, більш переважно складає 8:5.

В іншому переважному варіанті здійснення в фармацевтичній композиції, визначеної вище, відношення маси(б) розріджувача до маси(а) диметилфумарату знаходиться в діапазоні від 5:1 до 1:5, переважно в діапазоні від 3:1 до 1:3, більш переважно складає 6:5.

В іншому переважному варіанті здійснення в фармацевтичній композиції, визначеної вище, відношення маси(с) мікрокристалічної целюлози до маси(д) натрієвої солі кроскармелози знаходиться в діапазоні від 30:1 до 1:5, переважно в діапазоні від 20:1 до 1:2, більш переважно складає 10:1.

В іншому переважному варіанті здійснення в фармацевтичній композиції, визначеної вище, відношення маси(б) розріджувача до маси(д) натрієвої солі кроскармелози знаходиться в діапазоні від 20:1 до 1:5, переважно в діапазоні від 10:1 до 1:3, більш переважно складає 15:2.

Фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, необов'язково може містити інші звичайні інгредієнти, такі як антиоксиданти, барвники, ароматизатори, консерванти та засоби, що маскують смак.

В переважному варіанті здійснення фармацевтичну композицію, запропоновану в даному винаході, вводять перорально (пероральне введення; *per os* (лат.)).

Звичайно фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, являє собою тверду дозовану форму, тобто таблетку негайного вивільнення, капсулу негайного вивільнення, таблетку затриманого вивільнення, капсулу затриманого вивільнення, таблетку уповільненого вивільнення, капсулу уповільненого вивільнення, розчинну таблетку, таблетку, що диспергується, шиплячу таблетку, жувальну таблетку, жувальну гумку, трансбукальну таблетку, сублінгвальну таблетку, таблетку, яка розпадається при пероральному введенні, корж, пастилку, капсулу з твердого желатину або капсулу з м'якого желатину.

Переважно, якщо фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, знаходиться в формі таблетки затриманого вивільнення, більш переважно в формі стійкої в шлунку (яка містить ентросолюбільне покриття) таблетки. Стійкі в шлунку таблетки являють собою таблетки затриманого вивільнення, які стійкі до впливу шлункового соку і вивільняють активну речовину (речовини) в кишкових середовищах, які містяться в них. Звичайно їх виготовляють з гранул або частинок, на які вже нанесено стійке в шлунку покриття, або в деяких випадках на ядра таблеток наносять стійке в шлунку покриття (таблетки, які містять ентросолюбільне покриття) (European Pharmacopoeia 6.0, 2007, ISBN 9789287160546). В переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, знаходиться в формі стійкої в шлунку (яка містить ентросолюбільне покриття) таблетки, одержаної шляхом нанесення стійкого в шлунку покриття на ядро таблетки.

Як зазначено вище, на диметилфумарат не наносять стійке в шлунку покриття, тобто при виготовленні ядра таблетки (таблетка до нанесення покриття) на частинки диметилфумарату попередньо не наносять покриття з фармацевтично прийнятних полімерів або гідрофільних інертних наповнювачів.

Із сумішей для таблеток можна одержати таблетки шляхом прямого або вальцового пресування. Альтернативно, перед проведенням таблетування суміші для таблеток або частини сумішей можна піддати дії мокрого, сухого гранулювання або гранулювання з розплаву, заморожування розплаву або екструзії. Препарати таблеток докладно описані в публікації Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, 2005, ISBN 0781746736.

Покриття, нанесені на ядра таблеток, звичайно містять суміш речовин, наприклад, один або більшу кількість пластифікаторів, один або більшу кількість полімерів, один або більшу кількість співполімерів, один або більшу кількість агентів, які надають слизькості, один або більшу кількість пігментів або їх суміші. Нанесення покриття на ядра таблеток докладно описано в публікації Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes, 2008, ISBN 9780470259580.

Приклади придатних пластифікаторів, які містяться в покритті (сполуки, які знижують мінімальну температуру плівкоутворення, а також температуру склування), включають один або більшу кількість наступних: ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриетилцитрат, бензилбензоат, ацетат-фталат целюлози, хлорбутанол, декстрин, дибутилфталат, дибутилсебацат, діетилфталат, диметилфталат, гліцерин, гліцеринмоностеарат, фталат гіпромелози, маніт, мінеральне масло, ланоліновий спирт, пальмітинова кислота, поліетиленгліколь, полівінілацетатфталат, пропіленгліколь, 2-піролідон, сорбіт, стеаринова кислота, триацетин, трибутилцитрат, триетаноламін, триетилцитрат, дибутилсебацинат, поліетиленгліколь та пропіленгліколь.

Приклади відповідних полімерів, які містяться в покритті, включають один або більшу кількість наступних: полімери метакрилової кислоти, акрилові полімери, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), ацетат-сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (АСГПМЦ), етилцелюлоза (ЕЦ), карбоксиметилетилцелюлоза (КМЕЦ), полі(вініловий спирт) (ПВС) та полівінілацетатфталат (ПВАФ). Ці полімери є в продажу у вигляді водних дисперсій, порошоків або органічних розчинів (наприклад, в спиртах, ацетоні). Прикладом наявного в продажу органічного розчину є суміш полі(вінілового спирту), співполімеру метакрилової кислоти типу С, поліетиленгліколю, тальку, який нейтралізує агент, та пігмент; випускається під торговою назвою OPADRY® 200 фірмою Colorcon, Inc.

Приклади придатних співполімерів, які містяться в покритті, включають один або більшу кількість наступних: співполімер метакрилова кислота-метилметакрилат (50:50), співполімер метакрилова кислота-метилметакрилат (30:70), співполімер метакрилова кислота-етилакрилат (50:50) або співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат. Ці полімери наявні в продажу у вигляді водних дисперсій, порошоків або органічних розчинів (наприклад, в спиртах, ацетоні). Приклади наявних в продажу співполімерів включають співполімери метакрилової кислоти, що випускаються під торговою назвою EUDRAGIT® фірмою Evonik, які включають EUDRAGIT® L 30 D-55 (співполімер метакрилова кислота-етилакрилат (1:1), 30 % водна дисперсія), EUDRAGIT® L 100-55 (співполімер метакрилова кислота-етилакрилат (1:1), у формі порошку), EUDRAGIT® L 100 (співполімер метакрилова кислота-метилметакрилат (1:1), у формі порошку), EUDRAGIT® L 12,5 (співполімер метакрилова кислота-метилметакрилат (1:1), 12,5 % органічний розчин), EUDRAGIT® S 100 (співполімер метакрилова кислота-метилметакрилат (1:2), у формі порошку), EUDRAGIT® S 12,5 (співполімер метакрилова кислота-метилметакрилат (1:1), 12,5 % органічний розчин) та EUDRAGIT® FS 30 D (співполімер метакрилова кислота-метилакрилат-метилметакрилат, 30 % водна дисперсія).

Приклади придатних агентів, які надають слизькості, які містяться в покритті, включають тальк або гліцеринмоностеарат.

Приклади придатних пігментів, які містяться в покритті, включають діоксид титану, алюмінієві лаки, індигокармінові лаки або пігменти на основі оксидів заліза.

В переважному варіанті здійснення нанесення покриття проводять шляхом нанесення композиції покриття, яка містить i) один чи більшу кількість полімерів та/або сополімерів, ii) один або більшу кількість агентів, які надають слизькості, iii) один чи більшу кількість пластифікаторів та iv) один чи більшу кількість пігментів. Композиція покриття необов'язково може містити один чи більшу кількість протипінних агентів.

В переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, знаходиться в формі стійкої в шлунку (яка містить ентросолюбільне покриття) таблетки та містить:

(a) 20-30 мас. % диметилфумарату (на який попередньо не нанесено стійке в шлунку покриття);

(b) 25-35 мас. % розріджувача, вибраного з групи, що включає лактозу, D-глюкозу (декстрозу), сахарозу, фруктозу, галактозу, крохмаль, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію, сульфат кальцію, карбонат магнію, ізомальт, маніт, мальтит, сорбіт, ксиліт та їх суміші;

(c) 35-45 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(d) 1-10 мас. % натрієвої солі кроскармелози

в перерахунку на повну масу таблетки до нанесення покриття (ядра таблетки).

В іншому переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, знаходиться в формі стійкої в шлунку (яка містить ентросолюбільне покриття) таблетки та містить:

(a) 20-30 мас. % диметилфумарату (на який попередньо не нанесено стійке в шлунку покриття);

(b) 25-35 мас. % розріджувача, вибраного з групи, яка включає лактозу, гідрофосфат кальцію, ізомальт, маніт та їх суміші;

(с) 35-45 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(d) 1-10 мас. % натрієвої солі кроскармелози

в перерахунку на повну масу таблетки до нанесення покриття (ядра таблетки).

В особливо переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, знаходиться в формі стійкої в шлунку (яка містить ентросоліюбильне покриття) таблетки та містить:

(а) 20-30 мас. % диметилфумарату (на який попередньо не нанесено стійке в шлунку покриття);

(b) 25-35 мас. % лактози;

(с) 35-45 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(d) 1-10 мас. % натрієвої солі кроскармелози

в перерахунку на повну масу таблетки до нанесення покриття (ядра таблетки).

В переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція знаходиться в формі стійкої в шлунку (яка містить ентросоліюбильне покриття) таблетки, визначеної вище, і додатково містить (е) принаймні один агент, який надає слизистості.

Переважно, якщо агент, який надає слизистості (е), вибраний з групи, яка включає колоїдний безводний діоксид кремнію, тальк або їх комбінацію, більш переважним є колоїдний безводний діоксид кремнію.

Якщо стійка в шлунку (яка містить ентросоліюбильне покриття) таблетка, визначена вище, містить (е) принаймні один агент, який надає слизистості, то агент, який надає слизистості (або комбінація агентів, які надають слизистості) міститься в кількості, що знаходиться в діапазоні від 0,1 до 5 мас. %, переважно в діапазоні від 0,2 до 3 мас. %, більш переважно в діапазоні від 0,1 до 1 мас. % в перерахунку на повну масу таблетки до нанесення покриття (ядра таблетки).

В іншому переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція знаходиться в формі стійкої в шлунку (яка містить ентросоліюбильне покриття) таблетки, визначеної вище, та додатково містить (f) принаймні одну змащувальну речовину.

Переважно, якщо змащувальною речовиною (f) є стеарат магнію.

Якщо стійка в шлунку (яка містить ентросоліюбильне покриття) таблетка, визначена вище, містить (f) принаймні одну змащувальну речовину, то змащувальна речовина (або комбінація змащувальних речовин) міститься в кількості, що знаходиться в діапазоні від 0,1 до 10 мас. %, переважно в діапазоні від 0,2 до 5 мас. %, більш переважно в діапазоні від 0,1 до 2 мас. % в перерахунку на повну масу таблетки до нанесення покриття (ядра таблетки).

В переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, знаходиться в формі стійкої в шлунку (яка містить ентросоліюбильне покриття) таблетки та містить:

(а) 20-30 мас. % диметилфумарату (на який попередньо не нанесено стійке в шлунку покриття);

(b) 25-35 мас. % лактози;

(с) 35-45 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(d) 1-10 мас. % натрієвої солі кроскармелози;

(е) 0,1-5 мас. % принаймні одного агента, який надає слизистості; переважно вибраного з групи, що включає колоїдний безводний діоксид кремнію, тальк або їх комбінацію; більш переважно колоїдного безводного діоксиду магнію;

(f) 0,1-10 мас. % принаймні однієї змащувальної речовини, переважно стеарату магнію,

в перерахунку на повну масу таблетки до нанесення покриття (ядра таблетки).

В переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, знаходиться в формі стійкої в шлунку (яка містить ентросоліюбильне покриття) таблетки та містить:

(а) 25 мас. % диметилфумарату (на який попередньо не нанесено стійке в шлунку покриття);

(b) 30 мас. % лактози;

(с) 40 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(d) 4 мас. % натрієвої солі кроскармелози;

(е) 0,5 мас. % принаймні одного агента, який надає слизистості; переважно вибраного з групи, що включає колоїдний безводний діоксид кремнію, тальк або їх комбінацію; більш переважно колоїдний безводний діоксид магнію;

(f) 0,5 мас. % принаймні однієї змащувальної речовини, переважно стеарату магнію,

в перерахунку на повну масу таблетки до нанесення покриття (ядра таблетки).

В особливо переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, знаходиться в формі стійкої в шлунку (яка містить ентросоліюбильне покриття) таблетки та містить:

- (a) 30 мг диметилфумарату (на який попередньо не нанесено стійке в шлунку покриття);
- (b) 36 мг лактози;
- (c) 48 мг мікрокристалічної целюлози;
- (d) 4,8 мг натрієвої солі кроскармелози;
- (e) 0,6 мг колоїдного безводного діоксиду магнію;
- (f) 0,6 мг стеарату магнію

в перерахунку на повну масу таблетки до нанесення покриття (ядра таблетки).

В іншому особливо переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, знаходиться в формі стійкої в шлунку (яка містить

- (a) 120 мг диметилфумарату (на який попередньо не нанесено стійке в шлунку покриття);
- (b) 144 мг лактози;
- (c) 192 мг мікрокристалічної целюлози;
- (d) 19,2 мг натрієвої солі кроскармелози;
- (e) 2,4 мг колоїдного безводного діоксиду магнію;
- (f) 2,4 мг стеарату магнію

в перерахунку на повну масу таблетки до нанесення покриття (ядра таблетки).

В переважному варіанті здійснення, якщо фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, знаходиться в формі стійкої в шлунку (яка містить ентérosолюбильне покриття) таблетки, то ядро таблетки не містить інертних наповнювачів, які відрізняються від описаних вище, тобто (b) розріджувача, (c) мікрокристалічної целюлози, (d) натрієвої солі кроскармелози і необов'язково (e) колоїдного безводного діоксиду магнію та (f) стеарату магнію.

Даний винахід також належить до фармацевтичної композиції, визначеної вище, призначеної для застосування для лікування або попередження запальних або аутоімунних захворювань або порушень, зокрема, запальних або аутоімунних захворювань або порушень, вибраних з групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак (СЧВ), злоякісну міастенію, гострий розсіяний енцефаломієліт, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію (АІГА), діабет типу I або псоріаз; переважно до застосування для лікування або попередження розсіяного склерозу або псоріазу.

Даний винахід також належить до застосування фармацевтичної композиції, визначеної вище, для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження запальних або аутоімунних захворювань або порушень, зокрема, запальних або аутоімунних захворювань або порушень, вибраних з групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак (СЧВ), злоякісну міастенію, гострий розсіяний енцефаломієліт, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію (АІГА), діабет типу I або псоріаз; переважно для лікування та попередження розсіяного склерозу або псоріазу.

Даний винахід також належить до способу лікування суб'єкта, що страждає на запальні або аутоімунні захворювання або порушення, зокрема, на запальні або аутоімунні захворювання або порушення, вибрані з групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак (СЧВ), злоякісну міастенію, гострий розсіяний енцефаломієліт, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію (АІГА), діабет типу I або псоріаз; переважно до способу лікування суб'єкта, що страждає на розсіяний склероз або псоріаз; який включає введення зазначеному суб'єкту фармацевтичної композиції, визначеної вище, в терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід також належить до способу виготовлення фармацевтичної композиції, описаної вище, спосіб включає стадії:

- i) змішування (a) диметилфумарату, де на диметилфумарат попередньо не нанесено стійке в шлунку покриття, (b) розріджувача, вибраного з групи, яка включає моносахариди, дисахариди, крохмаль та похідні крохмалю, неорганічні солі кальцію та магнію, гідроксицукри та їх суміші, (c) мікрокристалічної целюлози, (d) натрієвої солі кроскармелози та необов'язково інших фармацевтичних інертних наповнювачів та одержання однорідної суміші;
- ii) необов'язково просіювання суміші.

Даний винахід також належить до фармацевтичних композицій, які можна одержати цим способом.

В переважному варіанті здійснення спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, описаний вище, включає стадії:

- i) змішування (a) диметилфумарату, де на диметилфумарат попередньо не нанесено стійке

в шлунку покриття, (b) розріджувача, вибраного з групи, яка включає моносахариди, дисахариди, крохмаль та похідні крохмалю, неорганічні солі кальцію та магнію, гідроксицукри та їх суміші, (c) мікрокристалічної целюлози, (d) натрієвої солі кроскармелози та (e) принаймні одного агента, який надає слизькості, та одержання однорідної суміші;

5 ii) необов'язково просіювання суміші;

iii) додавання до одержаної вище суміші (e) принаймні одного агента, який надає слизькості, та перемішування одержаної суміші; та

iv) необов'язково просіювання кінцевої суміші.

10 Даний винахід також належить до фармацевтичних композицій, які можна одержати цим способом.

Даний винахід також належить до способу виготовлення стійких в шлунку (які містять ентérosолюбильне покриття) таблеток, описаних вище, спосіб включає стадії:

i) таблетування описаної вище суміші та одержання ядер таблеток; та

ii) нанесення покриття на ядра таблеток.

15 Даний винахід також належить до стійких в шлунку (які містять ентérosолюбильне покриття) таблеток, які можна одержати цим способом.

Даний винахід також належить до комбінації, яка включає (1) фармацевтичну композицію, визначену вище, та (2) сполуку, яка зменшує або усуває припливи, в терапевтично ефективній кількості.

20 Із результатів проведених раніше клінічних досліджень відомо, що припливи є побічним ефектом лікування ефірами фумарової кислоти і це призвело до припинення лікування деяких пацієнтів (Nieboer C et al., Journal of the American Academy of Dermatology, 1989, 20:4, 601-608; Nieboer C et al., Dermatologica, 1990, 181:33-37). Таким чином, "сполука, яка зменшує або усуває припливи" означає сполуку, здатну зменшити тяжкість протікання припливів, якщо вони відбуваються, або забезпечити меншу кількість припливів, ніж кількість припливів, яка могла б спостерігатися. При використанні в цьому винаході термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість, достатню для зменшення тяжкості перебігу припливів, якщо вони відбуваються, або для забезпечення меншої кількості припливів, ніж кількість припливів, яка могла б спостерігатися. Кількість, достатня для забезпечення цього, визначена, як "терапевтично ефективна кількість".

Активні сполуки, які містяться в комбінації, можна вводити разом в одній фармацевтичній композиції або в різних композиціях, призначених для роздільного, одночасного, спільного або послідовного введення одним й тим же або різними шляхами.

35 Даний винахід також належить до продукту, що включає (1) фармацевтичну композицію, визначену вище, та (2) сполуку, яка зменшує або усуває припливи, в терапевтично ефективній кількості, як комбінований препарат, призначений для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування пацієнта – людини або тварини, що страждає на патологічний стан або захворювання, визначене вище, або схильної до нього.

40 Даний винахід також належить до набору компонентів, що включає (1) фармацевтичну композицію, визначену вище, разом з інструкціями для одночасного, спільного, роздільного або послідовного застосування в комбінації з (2) сполукою, яка зменшує або усуває припливи, в терапевтично ефективній кількості, для лікування пацієнта – людини або тварини, що страждає на патологічний стан або захворювання, визначене вище, або схильної до нього. Даний винахід також належить до упаковки, яка включає (1) фармацевтичну композицію, визначену вище, та

45 (2) сполуку, яка зменшує або усуває припливи, в терапевтично ефективній кількості, призначеної для одночасного, спільного, роздільного або послідовного застосування для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного вище.

Звичайно сполука, яка зменшує або усуває припливи (2), вибрана з групи, що включає ацетилсаліцилову кислоту, ларопірант ((-)-[(3R)-4-(4-хлорбензил)-7-фтор-5-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[b]індол-3-іл]оцтова кислота), інгібітори COX або їх комбінації.

50 При використанні в даному винаході термін "інгібітор COX" означає сполуку, що інгібує і фермент циклооксигенази-1, і фермент циклооксигенази-2. В одному варіанті здійснення за даними аналізу з використанням суцільної крові людини сполука має значення IC<sub>50</sub> для інгібування циклооксигенази-1, що дорівнює менше приблизно 200 мкМ, переважно менше приблизно 100 мкМ, більш переважно менше приблизно 50 мкМ, ще більш переважно менше приблизно 20 мкМ, і значення IC<sub>50</sub> для інгібування циклооксигенази-2 IC<sub>50</sub>, що дорівнює менше приблизно 50 мкМ, переважно менше 25 мкМ, більш переважно менше приблизно 15 мкМ, ще більш переважно менше приблизно 2 мкМ (як це описано в публікації Brideau et al., Inflamm Res., 45: 68-74 (1996)), а також характеризується відношенням селективності інгібування циклооксигенази-2 до селективності інгібування циклооксигенази-1 (визначеним, як відношення

IC<sub>50</sub> для інгібування COX-1/IC<sub>50</sub> для інгібування COX-2), що складає принаймні 0,1, переважно принаймні 0,5, більш переважно принаймні 1, ще більш переважно принаймні 2 і найбільш переважно принаймні 10.

В одному варіанті здійснення інгібітор COX вибраний з групи, що включає оксиками, піроксикам, мелоксикам, ізоксикам, теноксикам, судоксикам, CP-14,304, саліцилати, дисальцид, бенорилат, трилизат, сафаприн, солприн, дифлунизал, фендосал, похідні оцтової кислоти, ацеклофенак, диклофенак, фенклофенак, індометацин, суліндак, толметин, ізоксепак, фуурофенак, тіопінак, зідометацин, ацеметацин, фентіазак, зомепірак, клінданак, оксепінак, фелбінак, етодолак, кеторолак, фенамати, мефенамову, меклофенамову, флуфенамову, ніфлумову, толфенамову кислоти, похідні пропіонової кислоти, ацетамінофен (парацетамол), ібупрофен, напроксен, беноксапрофен, флурбіпрофен, кетопрофен, пікетопрофен, фенопрофен, фенбуфен, індопрофен, піпрофен, карпрофен, оксапрозин, пранопррофен, міропрофен, тіоксапрофен, супрофен, алмінопрофен, тіапрофен, піразоли, фенілбутазон, оксифенбутазон, фепразон, азапропазон, триметазон, априкоксиб, целекоксиб, цимикоксиб, деракоксиб, еторикоксиб, луміракоксиб, парекоксиб натрію, рофекоксиб, селенококсиб-1, валдекоксиб, 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(3-гідрокси-3-метилбутокс)-5-(4-метансульфонілфеніл)-2Н-піридазин-3-он (ABT-963), 4-(4-циклогексил-2-метилоксазол-5-іл)-2-фторбензолсульфонамід (JTE-522), N-[2-циклогексилокси-4-нітрофеніл]метансульфонамід (NS 398), (E)-(5)-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензиліден)-2-етил-1,2-ізотіазолідин-1,1-діоксид (S-2474), 5(R)-тіосульфонамід-3(2H)-бензофуранон (SVT-2016), N-[7-[(метансульфоніл)аміно]-4-оксо-6-фенокси-4Н-1-бензопіран-3-іл]формамід (Т-614), BMS-347070 (Bristol Myers Squibb), GSK-644784 (GlaxoSmithKline), RS 57067 (Roche Bioscience), SC-75416 (Pfizer), SC-58125 (Pfizer), SD-8381, 4-метил-2-(3,4-диметилфеніл)-1-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол, 2-(4-етоксифеніл)-4-метил-1-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол, 3-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, 3-(4-хлорфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, 3-(4-бром-2-фторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, 3-(4-хлор-2-фторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, 3-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, 3-(4-хлор-2-фторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, (S)-3-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, (S)-3-(4-бром-2-фторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, (S)-3-(4-хлор-2-фторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, (R)-3-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, (R)-3-(4-бром-2-фторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, (R)-3-(4-хлор-2-фторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, 4-(3-(2-фторфеніл)-2-оксо-2,3-дигідрооксазол-4-іл)бензолсульфонамід, 4-(2-оксо-3-м-толіл-2,3-дигідрооксазол-4-іл)бензолсульфонамід, 4-(2-оксо-3-п-толіл-2,3-дигідрооксазол-4-іл)бензолсульфонамід, (R)-4-(4-(метилсульфоніл)феніл)-3-фенілфуран-2(5H)-он, (S)-4-(4-(метилсульфоніл)феніл)-3-фенілфуран-2(5H)-он, 4-(4-(метилсульфоніл)феніл)-3-фенілфуран-2(5H)-он, 5-хлор-6'-метил-3-(4-(метилсульфоніл)феніл)-2,3'-бипіридин, (S)-5-хлор-6'-метил-3-(4-(метилсульфоніл)феніл)-2,3'-бипіридин, (R)-5-хлор-6'-метил-3-(4-(метилсульфоніл)феніл)-2,3'-бипіридин та їх фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати, їх N-оксиди, їх стереоізмери або їх дейтеровані похідні.

В переважному варіанті здійснення винаходу інгібітор COX вибраний з групи, що включає ацеклофенак, диклофенак, ацетамінофен (парацетамол), ібупрофен, напроксен, априкоксиб, целекоксиб, цимикоксиб, деракоксиб, еторикоксиб, луміракоксиб, парекоксиб натрію, рофекоксиб, селенококсиб-1, валдекоксиб, 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(3-гідрокси-3-метилбутокс)-5-(4-метансульфонілфеніл)-2Н-піридазин-3-он (ABT-963), 4-(4-циклогексил-2-метилоксазол-5-іл)-2-фторбензолсульфонамід (JTE-522), N-[2-циклогексилокси-4-нітрофеніл]метансульфонамід (NS 398), (E)-(5)-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензиліден)-2-етил-1,2-ізотіазолідин-1,1-діоксид (S-2474), 5(R)-тіосульфонамід-3(2H)-бензофуранон (SVT-2016), N-[7-[(метансульфоніл)аміно]-4-оксо-6-фенокси-4Н-1-бензопіран-3-іл]формамід (Т-614), 3-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, 4-(3-(2-фторфеніл)-2-оксо-2,3-дигідрооксазол-4-іл)бензолсульфонамід, 4-(2-оксо-3-м-толіл-2,3-дигідрооксазол-4-іл)бензолсульфонамід, 4-(2-оксо-3-п-толіл-2,3-дигідрооксазол-4-іл)бензолсульфонамід та їх фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати, їх N-оксиди, їх стереоізмери або їх дейтеровані похідні.

В іншому переважному варіанті здійснення інгібітор COX вибраний з групи, яка включає ацеклофенак, диклофенак, ацетамінофен (парацетамол), ібупрофен, напроксен, априкоксиб, целекоксиб, цимикоксиб, деракоксиб, еторикоксиб, луміракоксиб, парекоксиб натрію, рофекоксиб, селенококсиб-1, валдекоксиб, 3-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4Н-піран-4-он, 4-(3-(2-фторфеніл)-2-оксо-2,3-дигідрооксазол-4-

іл)бензолсульфонамід, 4-(2-оксо-3-м-толіл-2,3-дигідрооксазол-4-іл)бензолсульфонамід, 4-(2-оксо-3-п-толіл-2,3-дигідрооксазол-4-іл)бензолсульфонамід та їх фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати, їх N-оксиди, їх стереоізмери або їх дейтеровані похідні.

Даний винахід також належить до комбінації, яка включає (1) фармацевтичну композицію, зазначену вище, та (3) інгібітор протонного насоса (PPI) в терапевтично ефективній кількості. Інгібітори протонного насоса являють собою групу лікарських засобів, основною дією яких є виражене і тривале зменшення продукування кислоти шлункового соку і, таким чином, зменшення розладів шлунково-кишкового тракту.

Звичайно інгібітор протонного насоса (PPI) вибраний з групи, яка включає декслансопразол, езомепразол, ілапразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол або їх суміші.

В переважному варіанті здійснення інгібітор протонного насоса (PPI) вибраний з групи, яка включає лансопразол, омепразол, пантопразол та їх суміші.

Активні сполуки, які містяться в комбінації, можна вводити разом в одній фармацевтичній композиції або в різних композиціях, призначених для роздільного, одночасного, спільного або послідовного введення одним й тим самим або різними шляхами.

Даний винахід також належить до продукту, який включає (1) вищезазначену фармацевтичну композицію, та (3) інгібітор протонного насоса (PPI) в терапевтично ефективній кількості, як комбінований засіб, призначений для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає на патологічний стан або захворювання, визначене вище, або схильної до нього.

Даний винахід також належить до набору компонентів, що включає (1) вищевизначену фармацевтичну композицію, разом з інструкціями для одночасного, спільного, роздільного або послідовного застосування в комбінації з (3) інгібітором протонного насоса (PPI) в терапевтично ефективній кількості для лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає на патологічний стан або захворювання, визначене вище, або схильної до нього.

Даний винахід також належить до упаковки, яка включає (1) вищезазначену фармацевтичну композицію, та (3) інгібітор протонного насоса (PPI) в терапевтично ефективній кількості призначений для одночасного, спільного, роздільного або послідовного застосування для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного вище.

Даний винахід також належить до трикомпонентної комбінації, яка включає (1) фармацевтичну композицію, визначену вище, (2) сполуку, яка зменшує або усуває припливи, визначена вище, в терапевтично ефективній кількості та (3) інгібітор протонного насоса (PPI), визначений вище, в терапевтично ефективній кількості.

Представлені нижче приклади наведені для надання спеціалісту в даній галузі техніки досить ясного і повного роз'яснення даного винаходу, але їх не слід розглядати як такі, що обмежують важливі відмітні ознаки його об'єкта, представлені в попередніх частинах даного опису.

#### ПРИКЛАДИ

Приклад 1 – Нерозфасована композиція

60 кг Нерозфасованої композиції одержали шляхом змішування інгредієнтів в кількостях, вказаних в таблиці 1.

Таблиця 1

Нерозфасована композиція

Інгредієнт	Маса (кг)	%
Диметилфумарат	15	25
Лактоза	18	30
Мікрокристалічна целюлоза	24	40
Натрієва сіль кроскармелози	2,4	4
Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,3	0,5
Стеарат магнію	0,3	0,5
Всього	60	100

Диметилфумарат, лактозу, мікрокристалічну целюлозу, натрієву сіль кроскармелози та колоїдний безводний діоксид кремнію змішували та одержували суміш. Потім суміш пропускали через сито з розміром отворів 0,8 мм. Просіяну суміш повторно перемішували. Потім одержану суміш повторно пропускали через сито з розміром отворів 0,8 мм і на закінчення повторно перемішували.

Стеарат магнію пропускали через сито з розміром отворів 0,5 мм і додавали до одержаної

вище суміші, цю суміш перемішували та одержували кінцеву суміш.

#### Приклад 2 – Таблетки

##### 2.1. Таблетки, запропоновані в даному винаході

Кінцеву суміш, одержану в прикладі 1, розділили на дві схожі частини для виготовлення 5 таблеток, які містять різні дози (30 і 120 мг диметилфумарату).

12 кг нерозфасованої композиції таблетували шляхом прямого пресування за допомогою роторної таблетувальної машини і одержували 100000 ядер таблеток, що мали кінцеву масу, яка дорівнює 120 мг (30 мг диметилфумарату), та діаметром, що дорівнює 6,5 мм.

48 кг нерозфасованої композиції таблетували шляхом прямого пресування за допомогою 10 роторної таблетувальної машини одержували 100000 ядер таблеток, що мали кінцеву масу, яка дорівнює 480 мг (120 мг диметилфумарату), та діаметром, що дорівнює 11 мм.

Потім на ядра таблеток наносили покриття з використанням водної суспензії для нанесення плівкового покриття, що містить триетилцитрат, симетикон, тальк і діоксид титану, суспендовані у воді та 30 % водної дисперсії співполімеру метакрилової кислоти-етилакрилату (1: 1) (кількості 15 вказані в таблиці 2). У випадку ядер таблеток, що містять 120 мг диметилфумарату, суспензія для нанесення покриття також містила індигокарміновий лак та гідроксид натрію.

Таблиця 2

Таблетки, які містять лактозу

	Інгредієнт	Таблетка масою 30 мг	Таблетка масою 120 мг
		Маса (мг)	Маса (мг)
Ядро	Диметилфумарат	30	120
	Лактоза	36	144
	Мікрокристалічна целюлоза	48	192
	Натрієва сіль кроскармелози	4,8	19,2
	Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,6	2,4
	Стеарат магнію	0,6	2,4
Покриття	Співполімер метакрилової кислоти - етилакрилат (1:1), 30 % водна дисперсія	11,56	45,98
	Тальк	5,78	22,94
	Триетилцитрат	1,16	4,61
	Симетикон	0,06	0,24
	Діоксид титану	0,29	4,61
	Індигокарміновий лак		1,77
	1 н. Розчин гідроксиду натрію		5,29

Таблетки з ентérosолубільним покриттям, описані вище, можна відрізнити не тільки на 20 підставі їх кольору, але також на підставі їх розміру (більш низька доза - менший діаметр; висока доза - більший діаметр), що є сприятливим для людей зі слабким зором.

Крім того, досліджували стабільність таблеток з ентérosолубільним покриттям, описаних 25 вище, відповідно до керівництва Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів, призначених для застосування людиною (ICH) для дослідження стабільності. Таблетки зберігали в кліматичній камері при 40 °C та відносній вологості 75 % протягом 6 місяців, при 30 °C та відносній вологості 65 % протягом 12 місяців та при 25 °C і відносній вологості 60 % протягом 24 місяців. Через рівні проміжки часу досліджували зовнішній вигляд, вміст води, твердість, розчинення. Результати показували, що таблетки були стабільними. Тому немає необхідності накладення обмежень на умови зберігання.

##### 2.2. Додаткові таблетки, запропоновані в даному винаході

За такою ж методикою, як вищеописана, виготовляли таблетки з ентérosолубільним 30 покриттям, які містять 30 і 120 мг диметилфумарату, але лактозу заміняли на фруктозу, маніт і гідрофосфат кальцію ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), як це вказано в Таблиці 3, 4 та 5. Стабільність цих таблеток досліджували при їх зберіганні в кліматичній камері при 40 °C і відносній вологості 35 75 % протягом 6 місяців. Результати показували, що таблетки являлись/були стабільними.



Таблиця 3

Таблетки, які містять фруктозу

	Інгредієнт	Таблетка масою30 мг	Таблетка масою120 мг
		Маса (мг)	Маса (мг)
Ядро	Диметилфумарат	30	120
	Фруктоза	36	144
	Мікрокристалічна целюлоза	48	192
	Натрієва сіль кроскармелози	4,8	19,2
	Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,6	2,4
	Стеарат магнію	0,6	2,4
Покриття	Співполімер метакрилова кислота-етилакрилат (1:1), 30 % водна дисперсія	11,56	45,98
	Тальк	5,78	22,94
	Триетилцитрат	1,16	4,61
	Симетикон	0,06	0,24
	Діоксид титану	0,29	4,61
	Індигокарміновий лак		1,77
	1 н. Розчин гідроксиду натрію		5,29

Таблиця 4

Таблетки, які містять маніт

	Інгредієнт	Таблетка масою30 мг	Таблетка масою120 мг
		Маса (мг)	Маса (мг)
Ядро	Диметилфумарат	30	120
	Маніт	36	144
	Мікрокристалічна целюлоза	48	192
	Натрієва сіль кроскармелози	4,8	19,2
	Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,6	2,4
	Стеарат магнію	0,6	2,4
Покриття	Співполімер метакрилова кислота-етилакрилат (1:1), 30 % водна дисперсія	11,56	45,98
	Тальк	5,78	22,94
	Триетилцитрат	1,16	4,61
	Симетикон	0,06	0,24
	Діоксид титану	0,29	4,61
	Індигокарміновий лак		1,77
	1 н. Розчин гідроксиду натрію		5,29

Таблиця 5

Таблетки, які містять гідрофосфат кальцію

	Інгредієнт	Таблетка масою 30 мг	Таблетка масою 120 мг
		Маса (мг)	Маса (мг)
Ядро	Диметилфумарат	30	120
	Гідрофосфат кальцію	36	144
	Мікрокристалічна целюлоза	48	192
	Натрієва сіль кроскармелози	4,8	19,2
	Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,6	2,4
	Стеарат магнію	0,6	2,4
Покриття	Співполімер метакрилової кислоти-етилакрилат (1:1), 30 % водна дисперсія	11,56	45,98
	Тальк	5,78	22,94
	Триетилцитрат	1,16	4,61
	Симетикон	0,06	0,24
	Діоксид титану	0,29	4,61
	Індигокарміновий лак		1,77
	1 н. Розчин гідроксиду натрію		5,29

### 2.3. Порівняльні експерименти

За такою ж методикою, як вищеописана, готували таблетки з ентросолубільним покриттям, які містять 120 мг диметилфумарату, але лактозу заміняли на мікрокристалічну целюлозу. Стабільність цих таблеток досліджували при їх зберіганні в кліматичній камері при 40 °C відносній вологості 75 % протягом 6 місяців. Результати показували, що таблетки не були стабільними.

### Приклад 3 – Дослідження розчинності

Швидкість розчинення диметилфумарату, що міститься в описаних вище таблетках з ентросолубільним покриттям, запропонованих в даному винаході, визначали з використанням стандартного дослідження розчинення твердих дозованих форм. Ці дослідження розчинності описані в публікації European Pharmacopoeia 6.0, Chapter 2.9.3, і в публікації US Pharmacopoeia USP36-NF31, Chapter 711.

Дослідження розчинності проводили наступним чином: використовували USP apparatus II (з лопатями), оснащений посудинами об'ємом 1 л. Температуру бані встановлювали такою, що дорівнює 37±0,5 °C і швидкість обертання лопатей встановлювали такою, що дорівнює 75 об/хв. Одну таблетку поміщали в одну посудину, що містить 750 мл 0,1 н. розчину HCl (pH 1,2), на 2 год. Потім значення pH змінювали на таке, що дорівнює 6,2 шляхом додавання 220 мл 0,2 М буфера на основі фосфату натрію (0,05 М фосфатний буфер). Таблетку витримували при значенні pH буфера протягом 2 год. Потім у кожний момент відбору проб (кожні 10 або 20 хв) відбирали зразки. Диметилфумарат реєстрували за допомогою УФ-детектора; об'єм комірки: 0,1 см<sup>3</sup>, довжина хвилі детектування: 220 нм, еталона довжина хвилі: 400-500 нм.

Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, мають профіль розчинності, який схожий на профіль розчинності фумадерма®, незважаючи на те, що вони містять меншу кількість активних інгредієнтів, а також містять інші інертні наповнювачі. Крім того, не виявлено суттєвих відмінностей в різних профілях розчинності фармацевтичних композицій, запропонованих в даному винаході, одержаних з використанням лактози, фруктози, маніту або гідрофосфату кальцію для одержання ядра таблетки.

Модифікації, які не впливають, не перетворюють, не змінюють або не модифікують суттєві відмінні ознаки описаних фармацевтичних композицій, входять до обсягу даного винаходу.

### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція, яка містить (а) диметилфумарат, (b) розріджувач, вибраний з групи, що включає фруктозу, лактозу, гідрофосфат кальцію, маніт та їх суміші, (c) мікрокристалічну целюлозу та (d) натрієву сіль кроскармелози, де на композицію нанесене покриття, яке містить триетилцитрат.

2. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за п. 1, в якій диметилфумарат не покритий стійким до дії шлункового соку покриттям.
3. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, яка містить (а) диметилфумарат, (b) лактозу, (c) мікрокристалічну целюлозу та (d) натрієву сіль кроскармелози.
- 5 4. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка додатково містить (e) принаймні один агент, який надає слизькості.
5. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за п. 4, в якій агент, який надає слизькості (e), вибраний з групи, що включає фосфат кальцію, силікат кальцію, порошкоподібну целюлозу, силікат магнію, трисилікат магнію, діоксид кремнію, тальк, колоїдний діоксид кремнію,
- 10 колоїдний безводний діоксид кремнію та їх суміші.
6. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка додатково містить (f) принаймні одну змащувальну речовину.
7. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за п. 6, в якій змащувальна речовина (f) вибрана з групи, що включає стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарилфумарат
- 15 натрію, поліетиленгліколь, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, бензоат натрію, бензоат калію, легке мінеральне масло, гідровані рослинні олії, гліцеринмоностеарат, гліцерилбегенат, гліцерилпальмітостеарат, стеаринову кислоту, стеарат цинку та їх суміші.
8. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, в якій відношення маси (c) мікрокристалічної целюлози до маси (b) розріджувача знаходиться в
- 20 діапазоні від 2:5 до 5:2.
9. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-8, де композицію вводять перорально.
10. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9 у формі таблетки.
- 25 11. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за п. 10, яка містить:  
(a) 20-30 мас. % диметилфумарату;  
(b) 25-35 мас. % розріджувача, вибраного з групи, яка включає лактозу, фруктозу, гідрофосфат кальцію, маніт та їх суміші;  
(c) 35-45 мас. % мікрокристалічної целюлози;
- 30 (d) 1-10 мас. % натрієвої солі кроскармелози  
в перерахунку на повну масу таблетки до нанесення покриття.
12. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за п. 11, яка додатково містить (e) принаймні один агент, який надає слизькості.
13. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за п. 11 або п. 12, яка додатково
- 35 містить (f) принаймні одну змащувальну речовину.
14. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 11-13, яка містить:  
(a) 25 мас. % диметилфумарату;  
(b) 30 мас. % лактози;
- 40 (c) 40 мас. % мікрокристалічної целюлози;  
(d) 4 мас. % натрієвої солі кроскармелози;  
(e) 0,5 мас. % принаймні одного агента, який надає слизькості;  
(f) 0,5 мас. % принаймні однієї змащувальної речовини  
в перерахунку на повну масу таблетки до нанесення покриття.
- 45 15. Стійка до дії шлункового соку фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-14 для застосування для лікування або попередження запальних або аутоімунних захворювань або порушень, зокрема, запальних або аутоімунних захворювань або порушень, вибраних з групи, яка включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак (СЧВ), злоякісну міастенію,
- 50 гострий розсіяний енцефаломієліт, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію (АІГА), діабет типу I або псоріаз.