

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393276** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.02.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.27

(54) **РЕЦЕПТУРЫ ДЛЯ АПРЕМИЛАСТА**

(31) **63/194,247**

(72) Изобретатель:

(32) **2021.05.28**

Беннетт Натан, Колдвелл Уильям

(33) **US**

Бретт, Хостетлер Кристи, Инграм

(86) **PCT/US2022/031325**

Казден, Кинг Дори, Кайберз Кайл,

(87) **WO 2022/251620 2022.12.01**

Вайлз Элисон (US)

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ЭМДЖЕН ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены пероральные лекарственные формы, включающие: а) сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий апремиласт и ацетат-сукцинат гипромеллозы (ГПМЦАС или НРМСАС) в аморфной твердой дисперсии; и (ii) набухающий слой, содержащий один или несколько набухающих полимеров; и b) слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки, при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства. Раскрываемые пероральные лекарственные формы позволяют принимать апремиласт один раз в сутки и подходят для лечения заболеваний или расстройств, улучшение которых происходит благодаря ингибированию фосфодиэстеразы подтипа IV (PDE4).

A1

202393276

202393276

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579360EA/019

РЕЦЕПТУРЫ ДЛЯ АПРЕМИЛАСТА

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[1] Апремиласт является ингибитором фосфодиэстеразы подтипа IV («ФДЭ-4») и одобрен во всем мире для лечения различных заболеваний, связанных с воспалением. Например, в США апремиласт одобрен для лечения взрослых пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, которые являются кандидатами на фототерапию или системную терапию, для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом, а также для лечения взрослых пациентов с язвами в полости рта, связанными с болезнью Бехчета. Апремиласт был первым и остается единственным пероральным ингибитором ФДЭ-4, одобренным для лечения этих воспалительных заболеваний. Рекомендуемая доза для взрослых пациентов с активным ПсА и псориазом составляет 30 мг два раза в день (BID) перорально после 5-дневного титрования, которое предназначено для уменьшения симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанных с начальной терапией.

[2] Целью разработки лекарственного средства является создание лекарственных форм, которые позволяют поддерживать определенное количество или концентрацию лекарственного средства в организме субъекта, что существенно с клинической или терапевтической точки зрения. В некоторых случаях этого невозможно достичь с помощью традиционных быстро распадающихся таблеток, поскольку эти таблетки сразу высвобождают содержащийся в них активный ингредиент.

[3] Ввиду вышеизложенного сохраняется потребность в пероральных лекарственных формах апремиласта, которые обеспечивали бы клинически желательное воздействие лекарственного средства.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[4] В настоящем описании предложены пероральные лекарственные формы, включающие сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий апремиласт и ацетат-сукцинат гипромеллозы (ГПМЦАС или НРМСАС) в аморфной твердой дисперсии, и (ii) набухающий слой, содержащий один или несколько набухающих полимеров, и слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки, при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

[5] В настоящем описании также представлены пероральные лекарственные формы, содержащие сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащего апремиласт в количестве 8-11 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, ацетат-сукцинат гипромеллозы (ГПМЦАС или НРМСАС) в количестве 8-11 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, маннит в количестве 2-7 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, полиэтиленоксид в количестве 40-45 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, стеарат магния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы

сердцевины таблетки и коллоидный диоксид кремния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии; (ii) набухающий слой, содержащий полиэтиленоксид в количестве 18-25 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, микрокристаллическую целлюлозу в количестве 7-10 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 1,5-3,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, оксид железа в количестве 0,01-0,2 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и стеарат магния в количестве 0,05-0,3 масс.% от общей массы сердцевины таблетки; и слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

[6] В настоящем описании дополнительно представлены пероральные лекарственные формы, содержащие сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащего апремиласт в количестве 10-15 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, ацетат-сукцинат гипромеллозы (ГПМЦАС или HPMCAS) в количестве 10-15 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, полиэтиленоксид в количестве 30-40 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 2-8 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, стеарат магния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и коллоидный диоксид кремния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии; (ii) набухающий слой, содержащий полиэтиленоксид в количестве 18-25 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, микрокристаллическую целлюлозу в количестве 7,5-10,0 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 2-4 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, оксид железа в количестве 0,01-0,1 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и стеарат магния в количестве 0,05-0,3 масс.% от общей массы сердцевины таблетки; и слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

Краткое описание фигур

[7] На фигуре 1 показаны профили растворения таблеток 6-10.

[8] На фигуре 2 показаны профили растворения таблеток 1-5.

[9] На фигуре 3 показаны профили растворения сердцевины таблетки 5 без оболочки или с оболочкой из АЦ или ПЭГ.

[10] На фигуре 4 показаны профили растворения таблеток 10-12.

[11] На фигуре 5 показаны средние (\pm стандартное отклонение) концентрации апремиласта в плазме - профили зависимости от времени.

[12] На фигуре 6 показаны концентрации апремиласта в плазме в течение 24 часов для таблетки 21 по 75 мг один раз в сутки (светлые кружки) по сравнению с рецептурой с немедленным высвобождением по 30 мг два раза в сутки (закрашенные кружки) и

гастроретентивной таблетки (GR) по 75 мг один раз в сутки (закрашенные ромбики).

[13] На фигуре 7 показаны концентрации апремиласта в плазме в течение 5 дней для таблетки 21 по 75 мг один раз в сутки (светлые кружки) по сравнению с рецептурой с немедленным высвобождением по 30 мг два раза в сутки (закрашенные кружки) и гастроретентивной таблеткой (GR) по 75 мг один раз в сутки (закрашенные ромбики).

[14] На фигуре 8 показано растворение сердцевин таблеток с составами с 7-1 по 7-6.

[15] На фигуре 9 показано растворение сердцевин таблеток с составами с 7-7 по 7-12.

[16] На фигуре 10А показано снижение растворения сердцевин таблетки с составом 7-8 после хранения в различных условиях.

[17] На фигуре 10В показано увеличение кристалличности сердцевин таблетки с составом 7-8 после хранения в различных условиях.

[18] На фигуре 11А показано растворение сердцевин таблетки с составами 7-12 после хранения в различных условиях.

[19] На фигуре 11В показано сравнение кристалличности сердцевин таблеток с составами 7-8 и 7-12 после хранения в различных условиях.

Подробное описание

[20] В настоящем документе предложены пероральные лекарственные формы, которые пригодны для приема апремиласта один раз в сутки (QD). В некоторых вариантах осуществления раскрываемые пероральные лекарственные формы принимают после еды.

[21] Раскрываемые в данном документе пероральные лекарственные формы содержат сердцевину таблетки, слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки, и по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления пероральные лекарственные формы дополнительно содержат подслой между сердцевиной таблетки и слоем оболочки.

СЕРДЦЕВИНА ТАБЛЕТКИ

[22] Сердцевина таблетки раскрываемых пероральных лекарственных форм включает i) слой лекарственного средства, содержащий апреиласт и ацетат-сукцинат гипромеллозы (ГПМЦАС) в аморфной твердой дисперсии и ii) набухающий слой, содержащий один или несколько набухающих полимеров.

Слой лекарственного средства

[23] Слой лекарственного средства содержит подходящее количество апреиласта. Желательно, чтобы слой лекарственного средства содержал количество апреиласта, достаточное для обеспечения доставки/дозирования апреиласта один раз в сутки. При недостаточном содержании апреиласта в пероральных лекарственных формах лекарственные формы не будут доставлять клинически необходимое количество апреиласта и не будут эффективны при дозировании QD. И наоборот, при слишком высоком содержании апреиласта в пероральных лекарственных формах лекарственные формы будут неэффективны с точки зрения использования апреиласта, и их стоимость будет завышена. Кроме того, слишком высокое или слишком низкое содержание

апремиласта может отрицательно повлиять на биоэквивалентность лекарственных форм и/или на поток и высвобождение апремиласта из лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления содержание апремиласта составляет 6-15 масс.% от сердцевины таблетки. Некоторые примеры предполагаемого содержания апремиласта включают, но не ограничиваются этим, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9 и 16,0 масс.% от сердцевины таблетки. В некоторых вариантах осуществления содержание апремиласта составляет 8-11 масс.% от сердцевины таблетки. В различных вариантах осуществления содержание апремиласта составляет 9,6 масс.% от сердцевины таблетки, 10,2 масс.% от сердцевины таблетки или 12,5 масс.% от сердцевины таблетки.

[24] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, пероральные лекарственные формы в общей сложности содержат 25-100 мг апремиласта (например, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, или 100 мг апремиласта). В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, пероральные лекарственные формы содержат 25-30 мг апремиласта или 50-100 мг апремиласта (например, 50-60 мг или 65-85 мг апремиласта). В различных вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, пероральные лекарственные формы содержат 70, 75 или 80 мг апремиласта. В некоторых вариантах осуществления пероральные лекарственные формы содержат 27,5 мг апремиласта, 55 мг апремиласта, 75 мг апремиласта или 100 мг апремиласта.

[25] Помимо апремиласта, слой лекарственного средства также содержит ГПМЦАС. В данном контексте ГПМЦАС относится к семейству производных целлюлозы, которые могут иметь (1) два типа эфирных заместителей - метил и/или 2-гидроксипропил, и (2) два типа сложноэфирных заместителей - ацетил и/или сукцинил. ГПМЦАС также известен под химическим названием ацетат-сукцинат *O*-(2-гидроксипропил)-*O*-метилцеллюлозы. Степень замещения каждого из четырех только что отмеченных основных типов может изменяться в широких пределах, влияя на химические и физические свойства полимера. Такая универсальность ГПМЦАС позволяет оптимизировать его структуру для достижения хороших результатов в случае конкретного лекарственного средства. ГПМЦАС можно синтезировать или приобретать у поставщика. Три примера поступающего в продажу ГПМЦАС включают Shin-Etsu AQOAT®-LF, Shin-Etsu AQOAT®-MF и Shin-Etsu AQOAT®-HF. Все три этих полимера производятся компанией Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Токио, Япония). В некоторых вариантах осуществления ГПМЦАС имеет класс L

(например, НРМСАС-LF или НРМСАС-LG или НРМСАС-LMP), при этом понятно, что ГПМЦАС классов L, M и H отличаются содержанием ацетила и сукцинила. Марки L, M и H также обозначают рН, при котором растворяются полимеры (L=низкий рН $\geq 5,5$, M=средний рН $\geq 6,0$ и H=высокий рН $\geq 6,5$). Марки LF, LG и LMP относятся к разным средним размерам частиц (F - структурообразующий мелкодисперсный порошок - 5 мкм, MP - с частицами среднего размера - 200 мкм и G - сыпучие гранулы - 1000 мкм).

[26] ГПМЦАС имеет любую подходящую молекулярную массу. В некоторых вариантах осуществления диапазон средней среднемассовой молекулярной массы ГПМЦАС составляет от 10 000 до одного миллиона дальтон (например, от 10 000 до 400 000 дальтон или от 55 000 до 115 000 дальтон согласно определению с использованием стандартов для полиэтиленоксида). Обратите внимание, что молекулярная масса может быть представлена здесь в дальтонах (Да) или в г/моль, которые в тексте используются взаимозаменяемо. Молекулярная масса также может варьироваться в зависимости от степени замещения (например, количества присутствующих ацетильных и/или сукцинильных групп). Например, в различных вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, средняя среднемассовая молекулярная масса ГПМЦАС составляет примерно от 15000 до 20000 дальтон, например, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000 или 20000 дальтон. В некоторых вариантах осуществления средняя среднемассовая молекулярная масса ГПМЦАС составляет 17700, 17900, 18800, 18900, 20400 или 21200 дальтон. В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, среднечисловая молекулярная масса составляет примерно 13000 дальтон.

[27] Слой лекарственного средства содержит подходящее количество ГПМЦАС. Если слой лекарственного средства содержит слишком мало или слишком много ГПМЦАС, то аморфная твердая дисперсия может не обладать желаемыми свойствами для высвобождения. В некоторых вариантах осуществления содержание ГПМЦАС составляет 6-15 масс.% от сердцевины таблетки (например, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9 или 15,0 масс.% от сердцевины таблетки). В некоторых вариантах осуществления содержание ГПМЦАС составляет 8-11 масс.% от сердцевины таблетки. В различных вариантах осуществления содержание ГПМЦАС составляет 9,6 масс.% от сердцевины таблетки, 10,2 масс.% от сердцевины таблетки или 12,5 масс.% от сердцевины таблетки.

[28] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, пероральные лекарственные формы в общей сложности содержат 25-100 мг ГПМЦАС (например, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61,

62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, или 100 мг ГПМЦАС). В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, пероральные лекарственные формы содержат 65-85 мг ГПМЦАС. В различных вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, пероральные лекарственные формы содержат 25-30 мг ГПМЦАС или 50-100 мг ГПМЦАС (например, 50-60 мг или 65-85 мг ГПМЦАС). В различных вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, пероральные лекарственные формы содержат 70, 75 или 80 мг ГПМЦАС. В некоторых вариантах осуществления пероральные лекарственные формы содержат 27,5 мг ГПМЦАС, 55 мг ГПМЦАС, 75 мг ГПМЦАС или 100 мг ГПМЦАС.

[29] В различных вариантах осуществления массовое соотношение апремиласта и ГПМЦАС в сердцевине таблетки составляет от 40:60 до 60:40. Например, в некоторых вариантах осуществления массовое соотношение апремиласт:ГПМЦАС в сердцевине таблетки составляет: 40:60, 41:59, 42:58, 43:57, 44:56, 45:55, 46:56, 47:53, 48:52, 49:51, 50:50, 51:49, 52:48, 53:47, 54:46, 55:45, 56:44, 57:43, 58:42, 59:41 или 60:40. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение апремиласта и ГПМЦАС в сердцевине таблетки составляет от 45:55 до 55:45. В различных вариантах осуществления массовое соотношение апремиласта и ГПМЦАС в сердцевине таблетки составляет от 48:52 до 52:48. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение апремиласта и ГПМЦАС в сердцевине таблетки составляет 50:50.

Аморфная твердая дисперсия

[30] Апремиласт и ГПМЦАС присутствуют в сердцевине таблетки в виде аморфной твердой дисперсии. Не имея намерения быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы полагают, что аморфная твердая дисперсия позволяет улучшить биодоступность апремиласта, например, за счет 1) улучшенной дисперсии лекарственного средства, тем самым предотвращая или замедляя скорость кристаллизации в твердом состоянии, 2) улучшенного растворения *in vivo*, тем самым делая возможным высвобождение лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте, и 3) предотвращения осаждения или кристаллизации растворенного в воде лекарственного средства. В составе, раскрываемом в настоящем документе, апремиласт необходимо поддерживать в аморфном состоянии, поскольку было обнаружено, что небольшие количества (например, 1,5 масс.% или менее) кристаллического апремиласта могут приводить к более медленному растворению твердой дисперсии.

[31] В некоторых вариантах осуществления в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, аморфную твердую дисперсию получают с помощью распылительной сушки. Было обнаружено, что высушенная распылением твердая дисперсия (SDD) апремиласта в ГПМЦАС обеспечивает неожиданно хорошую растворимость и упрощает приготовление рецептуры. Понятно, что распылительная сушка относится к процессам, включающим дробление жидких смесей на мелкие капли

(распыление) и быстрое удаление растворителя из смеси в контейнере, где есть сильная движущая сила для испарения растворителя из капель. Сильная движущая сила для испарения растворителя обычно создается за счет парциального давления растворителя в аппарате распылительной сушки, которое значительно ниже давления паров растворителя при температуре высушиваемых капель. Это осуществляют путем (1) поддержания давления в аппарате распылительной сушки на уровне частичного вакуума (например, 0,01-0,50 атм), (2) смешивания капель жидкости с теплым осушающим газом или (3) комбинацией обоих подходов. Например, раствор лекарственного средства и ГПМЦАС в ацетоне можно соответствующим образом высушить распылением, распыляя его при температуре 50°C (давление паров ацетона при 50°C составляет примерно 0,8 атм) в камеру, где поддерживается суммарное давление 0,01-0,2 атм. за счет подключения выхода к вакуумному насосу. Альтернативно раствор ацетона можно распылять в камеру, где происходит его смешивание с азотом или другим инертным газом при температуре 80-180°C и давлении 1,0-1,2 атм.

[32] Обычно температуру и расход осушающего газа выбирают так, чтобы капли ГПМЦАС/раствора лекарственного средства были достаточно сухими моменту достижения ими стенки аппарата и были по существу твердыми, чтобы таким образом они формировали мелкодисперсный порошок и не прилипали к стенке аппарата. Конкретная продолжительность для достижения такой степени высушивания зависит от размера капель. Размеры капель обычно варьируются от 1 мкм до 500 мкм в диаметре, причем более типичным является размер от 5 до 100 мкм. Высокое соотношение между поверхностью и объемом капель и большая движущая сила испарения растворителя приводят к фактическому времени высыхания продолжительностью несколько секунд или меньше. Такая быстрая сушка важна для того, чтобы частицы сохраняли однородный, гомогенный состав, чтобы в них не происходило разделения на фазы, обогащенные лекарственным средством и обогащенные полимерами. Такие дисперсии, имеющие гомогенный состав, можно рассматривать как твердые растворы, и они могут быть перенасыщены лекарственным средством. Такие гомогенные дисперсии являются предпочтительными, поскольку значение максимальной концентрации пересыщения (MSSC), получаемое при дозировании большого количества лекарственного средства, в случае таких дисперсий может быть выше, чем в дисперсиях, где по крайней мере часть лекарственного средства присутствует в виде аморфной или кристаллической фазы, обогащенной лекарственным средством. Время затвердевания должно быть менее 20 секунд, предпочтительно - менее 5 секунд и более предпочтительно - менее 2 секунд. В общем случае, для достижения такого быстрого затвердевания раствора лекарственного средства/полимера предпочтительно, чтобы размер капель, образующихся в процессе распылительной сушки, был менее 100 мкм в диаметре, предпочтительно - менее 50 мкм в диаметре и более предпочтительно - менее 25 мкм в диаметре. Полученные таким образом твердые частицы обычно имеют диаметр меньше 100 мкм, предпочтительно - меньше 50 мкм в диаметре, более предпочтительно - меньше 25 мкм в диаметре.

[33] После затвердевания твердый порошок может оставаться в камере распылительной сушки в течение 5-50 секунд, при этом происходит дополнительное испарение растворителя из твердого порошка. Конечное содержание растворителя в твердой дисперсии на выходе из сушилки должно быть низким, поскольку это снижает подвижность молекул лекарственного средства в дисперсии, тем самым улучшая ее стабильность. Обычно остаточное содержание растворителя в дисперсии должно быть менее 10 масс.% и предпочтительно - менее 2 масс.%

[34] Затем дисперсии можно подвергать последующей обработке для подготовки их к введению с использованием способов, известных в данной области техники, таких как вальцевание, агломерация в кипящем слое или нанесение покрытия распылением. Процессы распылительной сушки и оборудование для распылительной сушки в целом описаны, например, в *Chemical Engineers' Handbook*, Sixth Edition (R. H. Perry, D. W. Green, J. O. Maloney, eds.) McGraw-Hill Book Co., 1984 г., стр. с 20-54 по 20-57. Более подробную информацию о процессах и оборудовании распылительной сушки можно найти в обзоре Marshall («Atomization and Spray-Drying», Chem. Eng. Prog. Monogr. Series, 50 [1954] 2).

[35] В некоторых вариантах осуществления раствор, высушенный распылением с получением дисперсии НРМСАС/апремиласт, содержит только апремиласт и ГПМЦАС в растворителе. В некоторых вариантах осуществления отношение апремиласта к ГПМЦАС в растворе составляет 0,2-1,2 к 1-100 или 0,4-1,2 к 1-20. В некоторых вариантах осуществления отношение апремиласта к ГПМЦАС в растворе для распылительной сушки составляет 1,2-0,8 к 1. Растворителями, подходящими для распылительной сушки, могут быть любые органические соединения, в которых растворимы оба апремиласт и ГПМЦАС. Предпочтительно, чтобы растворитель также был летучим с температурой кипения 150°C или ниже. В некоторых вариантах осуществления растворители включают спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол и бутанол; кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон и метилизобутилкетон; сложные эфиры, такие как этилацетат и пропилацетат; и различные другие растворители, такие как ацетонитрил, метиленхлорид, толуол и 1,1,1-трихлорэтан. Также можно использовать менее летучие растворители, такие как диметилацетамид или диметилсульфоксид. Также можно использовать смеси растворителей, а также смеси с водой при условии, что растворимость полимера и ГПМЦАС в них достаточна для того, чтобы процесс распылительной сушки был практичным. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает ацетон.

[36] В некоторых вариантах осуществления растворы, высушенные распылением, и полученные дисперсии также могут содержать различные формообразующие/добавки, которые способствуют стабильности, растворению, таблетированию или обработке дисперсии, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления примеры таких добавок включают: поверхностно-активные вещества, вещества, регулирующие pH (например, кислоты, основания, буферы), разбавители/наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества или связующие. При наличии таких формообразующих/добавок их можно добавлять непосредственно в раствор для

распылительной сушки, при этом такая добавка растворяется или суспендируется в растворе в виде суспензии. Альтернативно, такие добавки можно вводить после процесса распылительной сушки, чтобы способствовать формированию конечной лекарственной формы.

[37] Водорастворимый полимер

[38] В некоторых вариантах осуществления слой лекарственного средства содержит водорастворимый полимер. При наличии водорастворимого полимера в слое лекарственного средства он может быть любым подходящим водорастворимым полимером. Подходящие водорастворимые полимеры включают, например, полиэтиленоксид и его комбинацию. В различных вариантах осуществления водорастворимый полимер представляет собой полиэтиленоксид.

[39] Водорастворимый полимер в слое лекарственного средства характеризуется подходящей молекулярной массой. Например, в вариантах осуществления, где водорастворимый полимер в слое лекарственного средства представляет собой полиэтиленоксид (ПЭО), средняя молекулярная масса полиэтиленоксида составляет 200 000 Да или выше. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленоксида составляет от 200000 Да до 300000 Да (например, 200000 и/или 300000 Да) и/или 600000 Да. Было обнаружено, что некоторые варианты осуществления демонстрируют улучшенную стабильность, если слой лекарственного средства содержит полиэтиленоксид, характеризующийся более чем одной средней молекулярной массой (например, смесь полиэтиленоксидов). Например, в вариантах осуществления, где слой лекарственного средства содержит смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 200 000 Да и 300 000 Да, количество кристаллического апремиласта, которое образуется в ходе некоторых исследований стабильности (например, ускоренных исследований стабильности), меньше, чем в вариантах осуществления, включающих только один низкомолекулярный полиэтиленоксид (например, с молекулярной массой 200000 Да). В некоторых случаях полиэтиленоксид представляет собой смесь ПЭО 200 кДа и ПЭО 300 кДа в массовом соотношении 1:1. В некоторых случаях полиэтиленоксид представляет собой смесь ПЭО 200 кДа и ПЭО 300 кДа в массовом соотношении 20:80. В некоторых случаях полиэтиленоксид представляет собой ПЭО с молекулярной массой 300 кДа. Определенные варианты осуществления, содержащие высокомолекулярные полиэтиленоксиды (например, с молекулярной массой не ниже 300 000 Да) и дополнительно содержащие осмотический агент (например, хлорид натрия) в слое лекарственного средства, могут обеспечивать улучшенное растворение, период задержки (например, сокращать период задержки) и стабильность.

[40] Иллюстративными полиэтиленоксидами, подходящими для слоя лекарственного средства, является линейка ПЭО продуктов POLYOX WSR, выпускаемая компанией Dupont (Мидленд, Мичиган), включая POLYOX® WSR N80, POLYOX® WSR N750 и POLYOX® WSR 205. POLYOX® WSR N80 (поставляемый компанией Dupont; Мидленд, Мичиган) характеризуется следующими физическими свойствами: ММ 200 000

Да; вязкость 65-115 сП; содержание диоксида кремния 0,8-3,0 масс.%; размер частиц при просеивании через 10 меш: мин. 100; размер частиц при просеивании через 20 меш: мин. 96-100; POLYOX® WSR N750 (поставляемый компанией Dupont; Мидленд, Мичиган) характеризуется следующими физическими свойствами: ММ 300 000 Да; вязкость 600-1200 сП; содержание диоксида кремния 0,8-3,0 масс.%; размер частиц при просеивании через 10 меш: мин. 100; размер частиц при просеивании через 20 меш: мин. 96-100; и POLYOX® WSR 205 (поставляемый компанией Dupont; Мидленд, Мичиган) характеризуется следующими физическими свойствами: ММ 600 000 Да; вязкость 6800-8800 сП; содержание диоксида кремния 0,8-3,0 масс.%

[41] Содержание водорастворимого полимера является подходящим содержанием. Например, в некоторых вариантах осуществления содержание водорастворимого полимера составляет 30-55 масс.% от сердцевины таблетки (например, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, или 55 масс.% от сердцевины таблетки). В некоторых вариантах осуществления содержание водорастворимого полимера составляет 30-55, 35-50, 35-45, 35-40, 40-55, 40-50, 45-55 или 45-50 масс.% от сердцевины таблетки. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, содержание водорастворимого полимера (например, полиэтиленоксида) составляет 34,3 масс.% от сердцевины таблетки, 35 масс.% от сердцевины таблетки, 37,6 масс.% от сердцевины таблетки, или 42,7 масс.% от сердцевины таблетки. В различных вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, массовое соотношение водорастворимого полимера и апремиласта в слое лекарственного средства составляет 2-6 к 1. Например, в различных вариантах осуществления массовое соотношение водорастворимого полимера и апремиласта в слое лекарственного средства составляет 2..0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, или 6,0 к 1. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, массовое соотношение водорастворимого полимера и апремиласта в слое лекарственного средства составляет 2,7, 2,8, 3,0, 3,7, 4,2 или 5,1 к 1.

[42] В некоторых вариантах осуществления пероральные лекарственные формы содержат 100 мг или больше полиэтиленоксида в слое лекарственного средства, например, 105, 110, 115, 120 или 125 мг полиэтиленоксида в слое лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления пероральные лекарственные формы содержат 200 мг или больше полиэтиленоксида в слое лекарственного средства, например, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285 или 290 мг полиэтиленоксида в слое лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления пероральные лекарственные формы содержат 300 мг или больше полиэтиленоксида в слое лекарственного средства, например, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355 или 360 мг полиэтиленоксида в слое лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или

ниже, пероральные лекарственные формы, раскрываемые в данном документе, содержат 115,6 мг, 206 мг, 230,9 мг, 274,6 мг, 301,4 мг, 307,2 мг, 314,8 мг, 332,8 мг или 358,4 мг полиэтиленоксида в слой лекарственного средства.

Разбавители, смазывающие вещества и вещества, способствующие скольжению

[43] В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, слой лекарственного средства содержит разбавитель. Разбавитель может быть внегранулярным (EG) и/или внутригранулярным (IG). В некоторых вариантах осуществления разбавитель является внутригранулярным (IG). В некоторых вариантах осуществления слой лекарственного средства содержит внутригранулярный и внегранулярный разбавители. Содержание разбавителя может быть любым подходящим количеством. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, содержание разбавителя составляет 2-7 масс.% от сердцевины таблетки (например, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5 или 7,0 масс.% от сердцевины таблетки). В некоторых вариантах осуществления содержание разбавителя составляет 3,0 масс.% от сердцевины таблетки или 4,8 масс.% от сердцевины таблетки.

[44] Неограничивающие примеры разбавителей включают лактозу, сахарозу, глюкозу, маннит, сорбит, фосфат кальция, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу и целлюлозу. Иллюстративным подходящим разбавителем для слоя лекарственного средства является маннит. В вариантах осуществления, где разбавитель включает маннит, слой лекарственного средства обычно содержит 5-60 мг маннита (например, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг маннита). Например, в различных вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, слой лекарственного средства содержит 8,1 мг, 16,2 мг, 22,1 мг, 25,0 мг, 48,0 мг, 52,0 мг или 56,0 мг маннита. В некоторых вариантах осуществления слой лекарственного средства содержит 12,3 мг маннита (IG) и 9,8 мг маннита (EG), 9,0 мг маннита (IG) и 7,2 мг маннита (EG), 4,5 мг маннита (IG) и 3,6 мг маннита (EG) или 25 мг маннита (IG) и 25 мг маннита (EG). В некоторых вариантах осуществления слой лекарственного средства содержит 50 мг маннита (EG). В некоторых вариантах осуществления, включающих как IG-маннит, так и EG-маннит, 55-57% от суммарного содержания маннита является внутригранулярным, а 43-45% от суммарного содержания маннита является внегранулярным.

[45] В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, слой лекарственного средства содержит смазывающее вещество. Смазывающее вещество может быть внегранулярным (EG) и/или внутригранулярным (IG). В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество является внутригранулярным (IG). В некоторых вариантах осуществления слой лекарственного средства содержит внутригранулярное и внегранулярное смазывающее вещество. Содержание смазывающего вещества может быть любым подходящим содержанием. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами

осуществления, описанными выше или ниже, содержание смазывающего вещества может составлять, например, 0,05-0,50 масс.% от сердцевины таблетки (например, 0,05, 0,10, 0,15, 0,2, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45 или 0,50 масс.% от сердцевины таблетки). В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, содержание смазывающего вещества (например, стеарата магния) составляет 0,25 масс.%, 0,31 масс.%, 0,33 масс.% или 0,37 масс.% от сердцевины таблетки.

[46] Примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, тальк, крахмал и целлюлозу. Иллюстративным подходящим смазывающим веществом является стеарат магния. В вариантах осуществления, в которых смазывающее вещество содержит стеарат магния, слой лекарственного средства обычно содержит 1-5 мг стеарата магния (например, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или 5,0 мг стеарата магния). Например, в различных вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, слой лекарственного средства содержит 1,0, 1,7, 2,0, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7 или 2,8 мг стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления слой лекарственного средства содержит 0,5, 0,9, 1,0, 1,2, 1,3 или 1,4 мг стеарата магния (IG) и 0,5, 1,0, 1,2, 1,3 или 1,4 мг стеарата магния (EG).

[47] В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, слой лекарственного средства содержит вещество, улучшающее скольжение. В некоторых вариантах осуществления вещество, улучшающее скольжение, находится вне гранулы. Содержание вещества, улучшающего скольжение, может быть любым подходящим количеством. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, описанными выше или ниже, содержание вещества, улучшающего скольжение может составлять, например, 0,05-0,50 масс.% от сердцевины таблетки (например, 0,05, 0,10, 0,15, 0,2, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45 или 0,50 масс.% от сердцевины таблетки). В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, содержание вещества, улучшающего скольжение (например, коллоидного диоксида кремния) может составлять 0,25 масс.%, 0,33 масс.%, 0,34 масс.% или 0,37 масс.% от сердцевины таблетки.

[48] Примеры веществ, способствующих скольжению, включают диоксид кремния, стеарат магния и тальк. Иллюстративным подходящим веществом, улучшающим скольжение, является диоксид кремния (например, коллоидный диоксид кремния). В вариантах осуществления, в которых вещество, улучшающее скольжение, содержит диоксид кремния, слой лекарственного средства обычно содержит 0,5-5 мг диоксида кремния (например, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или 5,0 мг диоксида кремния). Например, в различных вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами, указанными выше или ниже, слой лекарственного средства содержит 0,9, 1,8, 2,0, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7 или 2,8 мг диоксида кремния.

[49] В некоторых вариантах осуществления изобретения слой лекарственного средства раскрытых пероральных лекарственных форм дополнительно содержит осмотический агент. Осмотический агент слоя лекарственного средства, если он

присутствует, может представлять собой любой подходящий осмотический агент. Неограничивающие примеры осмотических агентов включают сахара и хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, осмотический агент слоя лекарственного средства содержит хлорид натрия. Содержание осмотического агента в лекарственном слое может быть любым подходящим количеством. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, слой лекарственного средства содержит 2-12 масс.% осмотического агента (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 масс.% осмотического агента). В некоторых вариантах осуществления слой лекарственного средства содержит 5 масс.%, 7,7 масс.% или 10 масс.% осмотического агента (например, хлорида натрия). В зависимости от дозировки лекарственной формы слой лекарственного средства содержит 15-60 мг осмотического агента (например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 мг осмотического агента). В некоторых вариантах осуществления слой лекарственного средства содержит 18,0, 26,7, 40 или 53,3 осмотического агента (например, хлорида натрия). В некоторых вариантах осуществления содержание осмотического агента (например, хлорида натрия) в слое лекарственного средства составляет 3-8 масс.% от сердцевины таблетки (например, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9 или 8,0 масс.% от сердцевины таблетки). В некоторых вариантах осуществления содержание осмотического агента (например, хлорида натрия) в слое лекарственного средства составляет 3,3 масс.%, 5,1 масс.% или 6,7 масс.% от сердцевины таблетки.

Набухающий слой

[50] Набухающий слой содержит один или несколько набухающих полимеров. По существу, набухающий слой расширяется при контакте с водой, его расширение создает давление, которое приводит к высвобождению лекарственного средства из слоя лекарственного средства через по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства в лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, массовое соотношение слоя лекарственного средства и набухающего слоя в сердцевине таблетки составляет 2:1.

[51] Набухающий полимер может быть любым подходящим набухающим полимером. В некоторых вариантах осуществления набухающий полимер содержит полиэтиленоксид. Иллюстративным подходящим полиэтиленоксидом для набухающего слоя является, например, POLYOX® WSR Coagulant (можно приобрести у Dupont; Midland, MI), имеющий следующие физические свойства: ММ 5 000 000 Да; вязкость: 5500-7500 сП; и диоксид кремния 0,8-3,0 масс.% Полиэтиленоксид набухающего слоя обычно имеет более высокую молекулярную массу, чем полиэтиленоксид слоя лекарственного средства (например, 5000000 Да).

[52] Содержание набухающего полимера может быть любым подходящим количеством. Обычно содержание набухающего полимера составляет 50-70 масс.% от набухающего слоя (например, полиэтиленоксида) (например, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 или 70 масс.% от набухающего слоя). В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, содержание набухающего полимера составляет 50-70 масс.%, 55-70 масс.% или 55-65 масс.% от набухающего слоя. В некоторых вариантах осуществления содержание набухающего полимера составляет 64,8 масс.%, 64,9 масс.% или 65 масс.% от набухающего слоя. В зависимости от дозировки лекарственной формы набухающий полимер присутствует в набухающем слое в количестве 50-75 мг, 100-130 мг, 150-200 мг. В некоторых вариантах осуществления набухающий полимер (например, полиэтиленоксид) присутствует в набухающем слое в количестве 58,6 мг, 117,0 мг, 129,8 мг, 159,6 мг или 173,1 мг. В некоторых вариантах осуществления содержание набухающего полимера (например, полиэтиленоксида) составляет 15-25 масс.% от сердцевины таблетки (например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 масс.% от сердцевины таблетки). В некоторых вариантах осуществления набухающий полимер составляет 21,6 масс.% или 22 масс.% от сердцевины таблетки.

[53] В некоторых вариантах осуществления набухающий слой дополнительно содержит один или несколько осмотических агентов, разбавителей, смазывающих веществ и красителей.

[54] Осмотический агент набухающего слоя может представлять собой любой подходящий осмотический агент, как описано в данном документе. Неограничивающие примеры осмотических агентов включают сахара и хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, осмотический агент содержит хлорид натрия. Содержание осмотического агента может быть любым подходящим количеством. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, набухающий слой содержит 5-15 масс.% осмотического агента (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 масс.% осмотического агента). В некоторых вариантах осуществления набухающий слой содержит 5-10 масс.%, 5-7 масс.%, 8-12 масс.% или 8-10 масс.% осмотического агента. В некоторых вариантах осуществления набухающий слой содержит 8,4 масс.%, 8,5 масс.%, 8,6 масс.%, 9,1 масс.% или 9,8 масс.% осмотического агента. В зависимости от дозировки лекарственной формы набухающий слой содержит 5-25 мг осмотического агента (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мг осмотического агента). В некоторых вариантах осуществления набухающий слой содержит 7,8 мг, 15,5 мг, 17,2 мг, 20,6 мг, 21,1 мг, 22,4 мг, 22,9 мг или 24,1 мг осмотического агента (например, хлорида натрия). В некоторых вариантах осуществления содержание осмотического агента (например, хлорида натрия) составляет 1,5-3,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки (например, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4 или 3,5 масс.% от сердцевины таблетки). В некоторых

вариантах осуществления содержание осмотического агента (например, хлорида натрия) составляет 2,80, 2,85, 2,90 или 2,95 масс.% от сердцевины таблетки.

[55] Разбавителем в набухающем слое может быть любой подходящий разбавитель, как описано в данном документе. Иллюстративным подходящим разбавителем в набухающем слое является микрокристаллическая целлюлоза. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, разбавитель включает микрокристаллическую целлюлозу. Содержание разбавителя может быть любым подходящим количеством. В некоторых вариантах осуществления содержание разбавителя (например, микрокристаллической целлюлозы) составляет 20-35 масс.% от набухающего слоя (например, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 масс.%). В некоторых вариантах осуществления содержание разбавителя составляет 25,2 масс.%, 25,8 масс.%, 27,3 масс.% или 29,4 масс.% от набухающего слоя. В некоторых вариантах осуществления содержание разбавителя составляет 7-10 масс.% от сердцевины таблетки (например, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 или 10,0 масс.% от сердцевины таблетки).

[56] Смазывающим веществом в набухающем слое может быть любое подходящее смазывающее вещество, как описано в данном документе. Иллюстративным подходящим смазывающим веществом в набухающем слое является стеарат магния. Содержание смазывающего вещества может быть любым подходящим количеством. В некоторых вариантах осуществления содержание смазывающего вещества составляет 0,3-1 масс.% от набухающего слоя (например, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 масс.% от набухающего слоя). В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, содержание смазывающего вещества составляет 0,5 масс.% или 0,6 масс.% от набухающего слоя. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, например, содержание смазывающего вещества в набухающем слое составляет 0,05-0,50 масс.% от сердцевины таблетки (например, 0,05, 0,10, 0,15, 0,2, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45 или 0,50 масс.% от сердцевины таблетки). В зависимости от дозировки лекарственной формы в различных вариантах осуществления набухающий слой содержит 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 или 1,5 мг стеарата магния.

[57] Красителем может быть любой подходящий краситель. Иллюстративным подходящим красителем является оксид железа красный. Содержание красителя может быть любым подходящим количеством. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, например, содержание красителя в набухающем слое составляет 0,05-0,50 масс.% от сердцевины таблетки (например, 0,05, 0,10, 0,15, 0,2, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45 или 0,50 масс.% от сердцевины таблетки). В некоторых вариантах осуществления содержание красителя составляет 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 или 0,10 масс.% от сердцевины таблетки. В различных вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными

выше или ниже, набухающий слой содержит 0,2 мг, 0,4 мг или 0,5 мг красителя (например, оксида железа красного).

СЛОЙ ОБОЛОЧКИ

[58] Раскрываемые в данном документе пероральные лекарственные формы содержат слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки. В некоторых вариантах осуществления массовая доля слоя оболочки составляет 6,5-8,5 масс.% от общей массы пероральной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления массовая доля слоя оболочки составляет 7,5 масс.% от общей массы пероральной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления слой оболочки содержит ацетат целлюлозы (АЦ) и полиэтиленгликоль (ПЭГ). В различных вариантах осуществления ПЭГ имеет среднюю молекулярную массу 3000-4000 Да, например, 3000-3700 Да или 3350 Да.

[59] Содержание ацетата целлюлозы и ПЭГ является любым подходящим содержанием. В некоторых вариантах осуществления слой оболочки содержит 10-80 мг АЦ (например, 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 мг АЦ). В некоторых вариантах осуществления слой оболочки содержит 15,2, 30,3, 36,3, 37,4, 40,3, 41,3, 49,6, 72,0 и 74,9 мг АЦ. В некоторых вариантах осуществления, в сочетании с другими вариантами осуществления, указанными выше или ниже, слой оболочки содержит 3,8, 7,6, 9,1, 9,4, 10,1, 10,3, 12,4, 18,0 или 18,7 мг ПЭГ. В некоторых вариантах осуществления АЦ и ПЭГ присутствуют в массовом соотношении АЦ:ПЭГ от 3,5 до 4,5:1. Например, в некоторых вариантах осуществления массовое отношение АЦ к ПЭГ в слое оболочки составляет 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 или 4,5. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение АЦ и ПЭГ составляет АЦ:ПЭГ 4:1.

Слой под оболочкой (подслоя)

[60] В некоторых вариантах осуществления раскрываемые пероральные лекарственные формы дополнительно содержат подслоя между сердцевиной таблетки и слоем оболочки. В некоторых вариантах осуществления подслоя содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ).

[61] Содержание подслоя, если он присутствует, является любым подходящим содержанием. В некоторых вариантах осуществления содержание подслоя составляет 2-4 масс.% от пероральной лекарственной формы (например, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9 или 4,0 масс.% от пероральной лекарственной формы). В некоторых вариантах осуществления содержание подслоя составляет 2,3 масс.% от пероральной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления содержание подслоя составляет 3,4 масс.% от пероральной лекарственной формы.

[62] В некоторых вариантах осуществления слой оболочки дополнительно включает слой окрашенного покрытия. Слой окрашенного покрытия содержит один или несколько подходящих красителей. Иллюстративными подходящими красителями являются красители Opadry® II, которые можно приобрести у Colorcon, Inc. (Харлисвилл, Пенсильвания). Содержание слоя окрашенного покрытия является любым подходящим содержанием. В некоторых вариантах осуществления содержание слоя окрашенного

покрытия составляет 3-5 масс.% (3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0 масс.%) от пероральной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления содержание слоя окрашенного покрытия составляет 3,4 масс.% от пероральной лекарственной формы.

Отверстие для высвобождения лекарственного средства

[63] Раскрываемые в данном документе пероральные лекарственные формы содержат по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления отверстие для высвобождения лекарственного средства выполнено путем сверления пероральных лекарственных форм. Обычно размер отверстия для высвобождения лекарственного средства составляет от 600 мкм до 1,5 мм. В некоторых вариантах осуществления пероральные лекарственные формы просверливают с помощью сверла диаметром 900 мкм. В некоторых вариантах осуществления пероральные лекарственные формы просверливают с помощью сверла диаметром 1600 мкм. В некоторых вариантах осуществления размер отверстия для высвобождения лекарственного средства составляет 1,2 мм.

[64] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены пероральные лекарственные формы, содержащие сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащего апремиласт в количестве 8-11 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, ацетат-сукцинат гипромеллозы (ГПМЦАС или HPMCAS) в количестве 8-11 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, маннит в количестве 2-7 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, полиэтиленоксид в количестве 40-45 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, стеарат магния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и коллоидный диоксид кремния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии; (ii) набухающий слой, содержащий полиэтиленоксид в количестве 18-25 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, микрокристаллическую целлюлозу в количестве 7-10 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 1,5-3,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, оксид железа в количестве 0,01-0,2 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и стеарат магния в количестве 0,05-0,3 масс.% от общей массы сердцевины таблетки; и слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

[65] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены пероральные лекарственные формы, включающие сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 22,1 мг маннита, 314,8 мг полиэтиленоксида, 2,4 мг стеарата магния и 2,5 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии; (ii) набухающий слой, содержащий 159,6 мг полиэтиленоксида, 63,4 мг микрокристаллической целлюлозы, 21,1 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,2 мг стеарата магния; и слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий

ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

[66] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены пероральные лекарственные формы, включающие сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 55 мг апремиласта, 55 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 16,2 мг маннита, 230,9 мг полиэтиленоксида, 1,7 мг стеарата магния и 1,8 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии; (ii) набухающий слой, содержащий 117 мг полиэтиленоксида, 46,5 мг микрокристаллической целлюлозы, 15,5 мг хлорида натрия, 0,4 мг оксида железа и 0,9 мг стеарата магния; и слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

[67] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены пероральные лекарственные формы, включающие сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 27,5 мг апремиласта, 27,5 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 8,1 мг маннита, 115,6 мг полиэтиленоксида, 1,0 мг стеарата магния и 0,9 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии; (ii) набухающий слой, содержащий 58,6 мг полиэтиленоксида, 23,3 мг микрокристаллической целлюлозы, 7,8 мг хлорида натрия, 0,2 мг оксида железа и 0,5 мг стеарата магния; и слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

[68] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены пероральные лекарственные формы, содержащие сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащего апремиласт в количестве 10-15 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, ацетат-сукцинат гипромеллозы (ГПМЦАС или НРМСАС) в количестве 10-15 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, полиэтиленоксид в количестве 30-40 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 2-8 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, стеарат магния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и коллоидный диоксид кремния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, и (ii) набухающий слой, содержащий полиэтиленоксид в количестве 18-25 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, микрокристаллическую целлюлозу в количестве 7,5-10,0 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 2-4 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, оксид железа в количестве 0,01-0,1 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и стеарат магния в количестве 0,05-0,3 масс.% от общей массы сердцевины таблетки; и слой

оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

[69] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены пероральные лекарственные формы, включающие сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 100 мг апремиласта, 100 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 301,4 мг полиэтиленоксида, 26,7 мг хлорида натрия, 2,6 мг стеарата магния и 2,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии; (ii) набухающий слой, содержащий 173,1 мг полиэтиленоксида, 68,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,9 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

[70] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены пероральные лекарственные формы, включающие сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 100 мг апремиласта, 100 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 274,6 мг полиэтиленоксида, 53,3 мг хлорида натрия, 2,6 мг стеарата магния и 2,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии; (ii) набухающий слой, содержащий 173,1 мг полиэтиленоксида, 68,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,9 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

[71] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 60 мг апремиласта, 60 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 48 мг маннита, 307,2 мг полиэтиленоксида, 2,4 мг стеарата магния и 2,4 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, и (ii) набухающий слой, содержащий 155,8 мг полиэтиленоксида, 61,9 мг микрокристаллической целлюлозы, 20,6 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,2 мг стеарата магния; и б) слой оболочки, содержащий 37,4 мг АЦ и 9,4 мг ПЭГ, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[72] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 60 мг апремиласта, 60 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 48 мг маннита, 307,2 мг полиэтиленоксида, 2,4 мг стеарата магния и 2,4 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в

твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 155,8 мг полиэтиленоксида, 61,9 мг микрокристаллической целлюлозы, 20,6 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,2 мг стеарата магния; и b) слой оболочки, содержащий 72,0 мг АЦ и 18,0 мг ПЭГ, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[73] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 65 мг апремиласта, 65 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 52 мг маннита, 332,8 мг полиэтиленоксида, 2,6 мг стеарата магния и 2,6 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 168,7 мг полиэтиленоксида, 67,1 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,4 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и b) слой оболочки, содержащий 37,4 мг АЦ и 9,4 мг ПЭГ, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[74] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 65 мг апремиласта, 65 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 52 мг маннита, 332,8 мг полиэтиленоксида, 2,6 мг стеарата магния и 2,6 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 168,7 мг полиэтиленоксида, 67,1 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,4 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и b) слой оболочки, содержащий 74,9 мг АЦ и 18,7 мг ПЭГ, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[75] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 70 мг апремиласта, 70 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 56 мг маннита, 358,4 мг полиэтиленоксида, 2,8 мг стеарата магния и 2,8 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 181,7 мг полиэтиленоксида, 72,3 мг микрокристаллической целлюлозы, 24,1 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,4 мг стеарата магния; и b) слой оболочки, содержащий 40,3 мг АЦ и 10,1 мг ПЭГ, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[76] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 22,1 мг маннита, 314,8 мг полиэтиленоксида, 2,4 мг стеарата магния и 2,5 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в

твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 159,6 мг полиэтиленоксида, 63,4 мг микрокристаллической целлюлозы, 21,1 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,2 мг стеарата магния, b) подслой, содержащий 18,4 мг ГПМЦ, и c) слой оболочки, содержащий 36,3 мг АЦ и 9,1 мг ПЭГ, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[77] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 22,1 мг маннита, 314,8 мг полиэтиленоксида, 2,4 мг стеарата магния и 2,5 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 159,6 мг полиэтиленоксида, 63,4 мг микрокристаллической целлюлозы, 21,1 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,2 мг стеарата магния, b) подслой, содержащий 18,4 мг ГПМЦ, и c) слой оболочки, содержащий 49,6 мг АЦ и 12,4 мг ПЭГ, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[78] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 22,1 мг маннита, 314,8 мг полиэтиленоксида, 2,4 мг стеарата магния и 2,5 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 159,6 мг полиэтиленоксида, 63,4 мг микрокристаллической целлюлозы, 21,1 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,2 мг стеарата магния, b) слой оболочки, содержащий 41,3 мг АЦ и 10,3 мг ПЭГ, где слой оболочки дополнительно содержит 27,6 мг красителя, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[79] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 22,1 мг маннита, 314,8 мг полиэтиленоксида, 2,4 мг стеарата магния и 2,5 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 159,6 мг полиэтиленоксида, 63,4 мг микрокристаллической целлюлозы, 21,1 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,2 мг стеарата магния, и b) слой оболочки, содержащий 41,3 мг АЦ и 10,3 мг ПЭГ, где слой оболочки дополнительно содержит 27,6 мг красителя, и пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[80] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная

лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 55 мг апремиласта, 55 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 16,2 мг маннита, 230,9 мг полиэтиленоксида, 1,7 мг стеарата магния и 1,8 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 117 мг полиэтиленоксида, 46,5 мг микрокристаллической целлюлозы, 15,5 мг хлорида натрия, 0,4 мг оксида железа и 0,9 мг стеарата магния, и б) слой оболочки, содержащий 30,3 мг АЦ и 7,6 мг ПЭГ, где слой оболочки дополнительно содержит 20,2 мг красителя, и пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[81] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 27,5 мг апремиласта, 27,5 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 8,1 мг маннита, 115,6 мг полиэтиленоксида, 1 мг стеарата магния и 0,9 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 58,6 мг полиэтиленоксида, 23,3 мг микрокристаллической целлюлозы, 7,8 мг хлорида натрия, 0,2 мг оксида железа и 0,5 мг стеарата магния, и б) слой оболочки, содержащий 15,2 мг АЦ и 3,8 мг ПЭГ, где слой оболочки дополнительно содержит 10,1 мг красителя, и пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[82] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 100 мг апремиласта, 100 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 26,7 мг хлорида натрия, 150,7 мг полиэтиленоксида с ММ 300000 Да, 150,7 мг полиэтиленоксида с ММ 200000 Да, 2,6 мг стеарата магния и 2,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 173,1 мг полиэтиленоксида, 68,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,9 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и б) слой оболочки, как описано в данном документе, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[83] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 100 мг апремиласта, 100 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 53,3 мг хлорида натрия, 274,6 мг полиэтиленоксида с ММ 300000 Да, 2,6 мг стеарата магния и 2,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 173,1 мг полиэтиленоксида, 68,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,9 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и б) слой оболочки, как описано в данном

документе, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[84] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 40 мг хлорида натрия, 206 мг полиэтиленоксида с ММ 300000 Да, 2 мг стеарата магния и 2 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 129,8 мг полиэтиленоксида, 51,6 мг микрокристаллической целлюлозы, 17,2 мг хлорида натрия, 0,4 мг оксида железа и 1 мг стеарата магния; и б) слой оболочки, как описано в данном документе, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[85] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 40 мг хлорида натрия, 274,6 мг полиэтиленоксида с ММ 300000 Да, 2 мг стеарата магния, 50 мг маннита и 2 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, (ii) набухающий слой, содержащий 173,1 мг полиэтиленоксида, 68,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,9 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и б) слой оболочки, как описано в данном документе, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

[86] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена пероральная лекарственная форма, включающая: а) сердцевину таблицы, содержащую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 40 мг хлорида натрия, 274,6 мг полиэтиленоксида с ММ 300000 Да, 2 мг стеарата магния, 25 мг маннита (IG), 25 мг маннита (EG), и 2 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии, ii) набухающий слой, содержащий 173,1 мг полиэтиленоксида, 68,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,9 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и б) слой оболочки, как описано в данном документе, причем пероральная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства, как описано в данном документе.

Способы лечения

[87] В настоящем описании предложены способы лечения пациента, страдающего заболеванием или расстройством, улучшение которого происходит благодаря ингибированию PDE4, включающие введение пациенту после еды пероральных лекарственных форм, раскрываемых в данном документе.

[88] Субъект в состоянии после еды относится к субъекту, который принял пищу или

поел. В некоторых вариантах осуществления субъект принимает раскрываемый в данном документе состав после еды: через 5 минут после еды, через 10 минут после еды, через 15 минут после еды, через 20 минут после еды, через 30 минут после еды, через 40 минут после еды, через 50 минут после еды, через 1 час после еды или через 2 часа после еды. В некоторых случаях субъект принимает раскрываемый в данном документе состав после еды через 30 минут после приема пищи. В некоторых случаях субъект принимает раскрываемый в данном документе состав после еды через 1 час после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления субъект принимает раскрываемый в данном документе состав вместе с едой.

[89] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой астму, артрит, псориаз, воспаление, хроническое или острое обструктивное заболевание легких, хроническое или острое воспалительное заболевание легких, кожную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, болезнь Бехчета, гнойный гидраденит или колит. В некоторых вариантах заболевание или расстройство представляет собой артрит. В некоторых вариантах осуществления артрит представляет собой псориатический артрит. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой колит. В некоторых вариантах осуществления колит представляет собой язвенный колит. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой болезнь Бехчета. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой гнойный гидраденит.

[90] В некоторых вариантах осуществления раскрываемые пероральные лекарственные формы вводят после первоначального титрования обычным составом апремиласта два раза в сутки.

[91] В некоторых вариантах осуществления раскрываемый способ включает следующую схему начального титрования: (i) 10 мг утром в первый день приема; (ii) 10 мг утром и 10 мг после полудня на второй день приема; (iii) 10 мг утром и 20 мг после полудня на третий день приема; (iv) 20 мг утром и 20 мг после полудня на четвертый день приема; (v) 20 мг утром и 30 мг после полудня на пятый день приема; и (vi) 30 мг утром и 30 мг после полудня в дни приема с 6 по 14; и раскрываемую пероральную лекарственную форму один раз в сутки в каждый последующий день приема. В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма, которую принимают на 15-й день и далее, содержит 27,5 мг апремиласта, 55 мг апремиласта или 75 мг апремиласта.

[92] В некоторых вариантах осуществления раскрываемый способ включает следующую схему начального титрования: (i) 10 мг утром в первый день приема; (ii) 10 мг утром и 10 мг после полудня на второй день приема; (iii) 10 мг утром и 20 мг после полудня на третий день приема; (iv) 20 мг утром и 20 мг после полудня на четвертый день приема; (v) 20 мг утром и 30 мг после полудня на пятый день приема; и (vi) 30 мг утром и 30 мг

после полудня в дни приема с 6 по 14; и раскрываемую пероральную лекарственную форму, содержащую 75 мг апремиласта, один раз в сутки утром в день 15-ый и в каждый последующий день приема.

[93] В некоторых вариантах осуществления раскрываемый способ включает следующую схему начального титрования: (i) 10 мг утром в первый день приема; (ii) 10 мг утром и 10 мг после полудня на второй день приема; (iii) 10 мг утром и 20 мг после полудня на третий день приема; (iv) 20 мг утром и 20 мг после полудня на четвертый день приема; (v) 20 мг утром и 30 мг после полудня на пятый день приема; и (vi) пероральную лекарственную форму, раскрываемую в данном документе, содержащую 75 мг апремиласта один раз в сутки утром на 6-й день и в дальнейшем.

[94] В некоторых вариантах осуществления раскрываемый способ включает следующую схему начального титрования: (i) 10 мг утром в первый день приема; (ii) 10 мг утром и 10 мг после полудня на второй день приема; (iii) 10 мг утром и 20 мг после полудня на третий день приема; и (iv) пероральную лекарственную форму, раскрываемую в данном документе, содержащую 55 мг апремиласта один раз в сутки утром на 4-й день и в дальнейшем.

[95] В некоторых вариантах осуществления раскрываемый способ включает следующую схему начального титрования: (i) 10 мг утром в первый день приема; (ii) 10 мг утром и 10 мг после полудня на второй день приема; (iii) 10 мг утром и 20 мг после полудня на третий день приема; (iv) 20 мг утром и 20 мг после полудня в дни приема с 4 по 14; и (v) пероральную лекарственную форму, раскрываемую в данном документе, содержащую 55 мг апремиласта один раз в сутки утром на 15-й день и в дальнейшем.

[96] В некоторых вариантах осуществления раскрываемый способ включает следующую схему начального титрования: (i) 10 мг утром в первый день приема; (ii) 10 мг утром и 10 мг после полудня на второй день приема; (iii) 10 мг утром и 20 мг после полудня на третий день приема; и (iv) две пероральные лекарственные формы, раскрываемые в данном документе, содержащие 27,5 мг апремиласта (а сумме 55 мг апремиласта) один раз в сутки утром на 4-й день и в дальнейшем.

[97] В некоторых вариантах осуществления раскрываемый способ включает следующую схему начального титрования: (i) 10 мг утром в первый день приема; (ii) 10 мг утром и 10 мг после полудня на второй день приема; (iii) 10 мг утром и 20 мг после полудня на третий день приема; (iv) 20 мг утром и 20 мг после полудня в дни приема с 4 по 14; и (v) две пероральные лекарственные формы, раскрываемые в данном документе, содержащие 27,5 мг апремиласта (а сумме 55 мг апремиласта) один раз в сутки утром на 15-й день и в дальнейшем.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Пероральная лекарственная форма, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий апремиласт и ацетат-сукцинат гипромеллозы (ГПМЦАС) в аморфной твердой дисперсии, и (ii) набухающий слой, содержащий один или несколько набухающих полимеров, и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки,
где поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

2. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 1, где содержание апремиласта составляет 6-15 масс.% от сердцевины таблетки.

3. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 1 или 2, где твердую дисперсию получают с помощью распылительной сушки.

4. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 1-3, где содержание ГПМЦАС составляет 6-15 масс.% от сердцевины таблетки.

5. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 1-4, где массовое соотношение апремиласта и ГПМЦАС в сердцевине таблетки составляет от 45:55 до 55:45.

6. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 5, где массовое соотношение апремиласта и ГПМЦАС составляет от 48:52 до 52:48.

7. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 5, где массовое соотношение апремиласта и ГПМЦАС составляет 50:50.

8. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 1-7, где слой лекарственного средства дополнительно содержит одно или несколько из следующего: водорастворимый полимер, разбавитель, осмотический агент и смазывающее вещество.

9. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 8, где содержание водорастворимого полимера составляет 30-55 масс.% от сердцевины таблетки.

10. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 8 или 9, где водорастворимый полимер включает полиэтиленоксид.

11. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 10, где средняя молекулярная масса этиленоксида составляет 200000-600000 Да.

12. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 11, где слой лекарственного средства содержит полиэтиленоксид со средней молекулярной массой 200000 Да.

13. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 11, где слой лекарственного средства содержит полиэтиленоксид со средней молекулярной массой 300000 Да.

14. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 11, где слой лекарственного средства содержит полиэтиленоксид со средней молекулярной массой 600000 Да.

15. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 8-14, где массовое соотношение водорастворимого полимера и апремиласта в слое лекарственного средства составляет 2-6:1.

16. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 8-15, где разбавитель включает маннит.

17. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 8-16, где содержание разбавителя составляет 2-7 масс.% от сердцевины таблетки.

18. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 8-17, где слой лекарственного средства содержит внутригранулярный разбавитель и внегранулярный разбавитель.

19. Пероральная лекарственная форма любого варианта осуществления 8-18, где содержание осмотического агента в слое лекарственного средства составляет 3-8 масс.% от сердцевины таблетки.

20. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 8-19, где осмотический агент в слое лекарственного средства включает хлорид натрия.

21. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 8-20, где смазывающее вещество включает стеарат магния.

22. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 8-21, где содержание смазывающего вещества в слое лекарственного средства составляет 0,05-0,5 масс.% от сердцевины таблетки.

23. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 1-22, где слой лекарственного средства дополнительно содержит внегранулярное вещество, улучшающее скольжение, внегранулярное смазывающее вещество или и то, и другое.

24. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 23, где внегранулярное вещество, улучшающее скольжение, включает диоксид кремния.

25. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 23 или 24, где внегранулярное смазывающее вещество включает стеарат магния.

26. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 1-25, где массовое соотношение слоя лекарственного средства и набухающего слоя в сердцевине таблетки составляет 2:1.

27. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 1-26, где набухающий полимер содержит полиэтиленоксид.

28. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 27, где средняя молекулярная масса этиленоксида составляет 5000000 Да.

29. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 1-28, где набухающий слой дополнительно содержит одно или несколько из следующего: осмотический агент, разбавитель, смазывающее вещество и краситель.

30. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 29, где осмотический агент в набухающем слое включает хлорид натрия.

31. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 29 или 30, где содержание осмотического агента в набухающем слое составляет 2,5-3,5 масс.% от сердцевины таблетки.

32. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 29-31, где разбавитель в набухающем слое включает микрокристаллическую целлюлозу.

33. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 29-32,

где содержание разбавителя в набухающем слое составляет 7-10 масс.% от сердцевины таблетки.

34. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 29-33, где смазывающее вещество в набухающем слое включает стеарат магния.

35. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 29-34, где содержание смазывающего вещества в набухающем слое составляет 0,05-0,5 масс.% от сердцевины таблетки.

36. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 29-35, где краситель включает оксид железа красный.

37. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 29-36, где содержание красителя составляет 0,05-0,5 масс.% от сердцевины таблетки.

38. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 1-37, где оболочка содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль.

39. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 38, где массовое соотношение ацетата целлюлозы и полиэтиленгликоля в оболочке составляет 3,5-4,5:1.

40. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 1-39, где оболочка составляет 6,5-8,5 масс.% от общей массы пероральной лекарственной формы.

41. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 40, где оболочка составляет 7,5 масс.% от общей массы пероральной лекарственной формы.

42. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 1-41, дополнительно содержащая подслоя между сердцевинной таблетки и слоем оболочки.

43. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 42, где подслоя содержит гидроксипропилметилцеллюлозу.

44. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 42 или 43, где массовая доля подслоя составляет 2-4 масс.% от пероральной лекарственной формы.

45. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 44, где массовая доля подслоя составляет 2,3 масс.% от пероральной лекарственной формы.

46. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 44, где массовая доля подслоя составляет 3,4 масс.% от пероральной лекарственной формы.

47. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 1-46, где слой лекарственного средства содержит внутригранулярную составляющую и внегранулярную составляющую.

48. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 47, где внегранулярная составляющая включает смазывающее вещество и вещество, улучшающее скольжение.

49. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 48, где внегранулярная составляющая дополнительно включает разбавитель.

50. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 49, где смазывающее вещество содержит стеарат магния, вещество, улучшающее скольжение, содержит диоксид кремния, и разбавитель содержит маннит.

51. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 47-50, где внутригранулярная составляющая содержит апремиласт, НРМСАС, полиэтиленоксид и маннит, а также внутригранулярное смазывающее вещество.

52. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 51, где внутригранулярное смазывающее вещество содержит стеарат магния.

53. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 49-52, где маннит присутствует как во внутригранулярной составляющей, так и во внегранулярной составляющей.

54. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 53, содержащая 55-57% общего количества присутствующего маннита во внутригранулярной составляющей и 43-45% общего количества присутствующего маннита во внегранулярной составляющей.

55. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 47-54, где набухающий слой дополнительно содержит смазывающее вещество.

56. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 55, где смазывающее вещество набухающего слоя содержит стеарат магния.

57. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 47-56, где внутригранулярная составляющая слоя лекарственного средства содержит хлорид натрия.

58. Пероральная лекарственная форма любого из вариантов осуществления 47-57, дополнительно содержащая слой окрашенной оболочки, который составляет 3-5 масс.% от пероральной лекарственной формы.

59. Пероральная лекарственная форма варианта осуществления 58, где массовая доля окрашенной оболочки составляет 3,4 масс.% от пероральной лекарственной формы.

60. Пероральная лекарственная форма, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий апремиласт в количестве 8-11 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, ацетат-сукцинат гипромеллозы (НРМСАС) в количестве 8-11 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, маннит в количестве 2-7 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, полиэтиленоксид с молекулярной массой 200 000 в количестве 40-45 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, стеарат магния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и коллоидный диоксид кремния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий полиэтиленоксид с молекулярной массой 5000000 Да в количестве 18-25 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, микрокристаллическую целлюлозу в количестве 7-10 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 1,5-3,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, оксид железа в количестве 0,01-0,2 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и стеарат магния в количестве 0,05-0,3 масс.% от общей массы сердцевины таблетки; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной

формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

61. Пероральная лекарственная форма согласно варианту осуществления 60, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 22,1 мг маннита, 314,8 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 200000 Да, 2,4 мг стеарата магния и 2,5 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 159,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 63,4 мг микрокристаллической целлюлозы, 21,1 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,2 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

62. Пероральная лекарственная форма согласно варианту осуществления 60, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 55 мг апремиласта, 55 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 16,2 мг маннита, 230,9 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 200000 Да, 1,7 мг стеарата магния и 1,8 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 117 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 46,5 мг микрокристаллической целлюлозы, 15,5 мг хлорида натрия, 0,4 мг оксида железа и 0,9 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

63. Пероральная лекарственная форма согласно варианту осуществления 60, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 27,5 мг апремиласта, 27,5 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 8,1 мг маннита, 115,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 200000 Да, 1,0 мг стеарата магния и 0,9 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 58,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 23,3 мг микрокристаллической целлюлозы, 7,8 мг хлорида натрия, 0,2 мг оксида железа и 0,5 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

64. Пероральная лекарственная форма, включающая:

серцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий апремиласт в количестве 9-15 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS) в количестве 10-15 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, маннит в количестве 0-27 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, полиэтиленоксид с молекулярной массой от 200 000 до 300 000 Да или его смесь в количестве 30-40 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 2-8 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, стеарат магния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и коллоидный диоксид кремния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий полиэтиленоксид с молекулярной массой 5000000 Да в количестве 15-25 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, микрокристаллическую целлюлозу в количестве 5-10,0 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 2-4 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, оксид железа в количестве 0,01-0,1 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и стеарат магния в количестве 0,05-0,3 масс.% от общей массы сердцевины таблетки; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

65. Пероральная лекарственная форма согласно варианту осуществления 64, включающая:

серцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 100 мг апремиласта, 100 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 301,4 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой от 200 000 до 300 000 Да или его смеси, 26,7 мг хлорида натрия, 2,6 мг стеарата магния и 2,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 173,1 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 68,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,9 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

66. Пероральная лекарственная форма согласно варианту осуществления 64,

включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 100 мг апремиласта, 100 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 274,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 300 000 Да, 53,3 мг хлорида натрия, 2,6 мг стеарата магния и 2,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 173,1 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 68,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,9 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

67. Пероральная лекарственная форма согласно варианту осуществления 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 226,0 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой от 200 000 до 300 000 Да или его смеси, 20,0 мг хлорида натрия, 2,0 мг стеарата магния и 2,0 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 129,8 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 51,6 мг микрокристаллической целлюлозы, 17,2 мг хлорида натрия, 0,4 мг оксида железа и 1,0 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

68. Пероральная лекарственная форма согласно варианту осуществления 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 206,0 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 300 000 Да, 40,0 мг хлорида натрия, 2,0 мг стеарата магния и 2,0 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 129,8 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 51,6 мг микрокристаллической целлюлозы, 17,2 мг хлорида натрия, 0,4 мг оксида железа и 1,0 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного

средства.

69. Пероральная лекарственная форма согласно варианту осуществления 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 55 мг апремиласта, 55 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 165,7 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой от 200 000 до 300 000 Да или его смеси, 14,7 мг хлорида натрия, 1,4 мг стеарата магния и 1,5 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 95,2 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 37,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 12,6 мг хлорида натрия, 0,3 мг оксида железа и 0,7 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

70. Пероральная лекарственная форма согласно варианту осуществления 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 55 мг апремиласта, 55 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 151,1 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 300 000 Да, 29,3 мг хлорида натрия, 1,4 мг стеарата магния и 1,5 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 95,2 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 37,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 12,6 мг хлорида натрия, 0,3 мг оксида железа и 0,7 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

71. Пероральная лекарственная форма согласно варианту осуществления 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 27,5 мг апремиласта, 27,5 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 82,9 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой от 200 000 до 300 000 Да или его смеси, 7,3 мг хлорида натрия, 0,8 мг стеарата магния и 0,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 47,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 18,9 мг микрокристаллической целлюлозы, 6,3 мг хлорида натрия, 0,1 мг оксида железа и 0,4 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат

целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

72. Пероральная лекарственная форма согласно варианту осуществления 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 27,5 мг апремиласта, 27,5 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 75,5 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 300 000 Да, 14,7 мг хлорида натрия, 0,4 мг стеарата магния и 0,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 47,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 18,9 мг микрокристаллической целлюлозы, 6,3 мг хлорида натрия, 0,1 мг оксида железа и 0,4 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

73. Способ лечения пациента, страдающего заболеванием или расстройством, улучшение которого происходит благодаря ингибированию PDE4, включающий введение пациенту пероральной лекарственной формы любого из варианта осуществления 1-72 один раз в сутки после еды.

74. Способ варианта осуществления 73, где заболевание или расстройство представляет собой псориаз, псориатический артрит или болезнь Бехчета.

75. Способ варианта осуществления 73, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой колит, воспалительное заболевание кишечника или гнойный гидраденит.

76. Способ варианта осуществления 75, где заболевание или расстройство представляет собой колит.

77. Способ варианта осуществления 76, где колит представляет собой язвенный колит.

78. Способ варианта осуществления 75, где заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

79. Способ варианта осуществления 75, где заболевание или расстройство представляет собой гнойный гидраденит.

ПРИМЕРЫ

[98] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют раскрываемые способы лечения, они не должны быть истолкованы как каким-либо образом ограничивающие объем изобретения.

[99] В примерах используются следующие сокращения: SCT относится к технологии набухающей сердцевины; TAB относится к таблетке; SDD относится к аморфной

дисперсии, высушенной распылением; APR относится к аморфному апремиласту; ГПМЦАС относится к ацетат-сукцинату гипромеллозы; ГПМЦ относится к гидроксипропилметилцеллюлозе; DL относится к слою лекарственного средства; SL относится к набухающему слою; CL относится к слою оболочки; ПЭО означает полиэтиленоксид; ПЭГ означает полиэтиленгликоль; Mg относится к магнию; IG относится к внутригранулярному; EG относится к внегранулярному; МКЦ относится к микрокристаллической целлюлозе; NaCl относится к хлориду натрия; MM относится к молекулярной массе; $cSiO_2$ относится к коллоидному диоксиду кремния; АЦ относится к ацетату целлюлозы; RR относится к скорости высвобождения; SRC означает стандартное круглое вогнутое; SEM относится к сканирующей электронной микроскопии, inWC относится к дюймам водного столба; $AUC_{0-\infty}$ относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, рассчитанной от нулевого момента времени до бесконечности; AUC_{0-t} относится к площади под кривой зависимости концентрации от времени, рассчитанной от нулевого момента времени до последнего измеренного момента времени; CL/F означает кажущийся клиренс лекарственного средства из плазмы после внесосудистого введения; C_{max} относится к наблюдаемой максимальной концентрации; C_{trough} относится к наблюдаемой концентрации в плазме в конце интервала дозирования; CI относится к доверительному интервалу; CV% относится к коэффициенту вариации; $t_{1/2}$ относится к конечному периоду полувыведения; t_{lag} относится к задержке между временем введения и временем задержки начала абсорбции; T_{max} относится ко времени до достижения C_{max} ; Vz/F относится к кажущемуся объему распределения в ходе терминальной фазы; F_{rel1} относится к относительной биодоступности каждой исследуемой рецептуры по сравнению с эталонной рецептурой; F_{rel2} относится к относительной биодоступности каждой исследуемой рецептуры с нормализованной дозой по сравнению с таблеткой эталонной рецептуры IR с нормализованной дозой; и RA относится к коэффициенту накопления, основанному на площади в день 1 и день 5 под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в течение 24-часового периода.

Пример 1

[100] Этот пример демонстрирует получение аморфных твердых дисперсий, высушенных распылением, с загрузкой 48 и 52 масс.% апремиласта, полученных на распылительной сушилке масштаба PSD-1 с размером партии 2 кг для каждой загрузки.

[101] Растворы готовили при 48:52 APR:HPMCAS-LG и 52:48 APR:HPMCAS-LG с суммарным содержанием твердых веществ в ацетоне 12% (таблицы 1 и 2). Растворы распыляли в порядке увеличения содержания лекарственного средства, между двумя распылениями выполняли небольшую очистку (например, промывку камеры и воздухопроводов водой и моющим средством (например, щелочным моющим средством; CIP-100) и промывку ацетоном через питающий насос). Кинетику и термодинамику сушки поддерживали в соответствии с историческими экспериментами SDD с 50% апремиласта. При 48%-ной загрузке лекарственного средства в SDD выход влажного продукта составил 82%, за которым следовал выход влажного продукта 67% для SDD с 52%-ной загрузкой

лекарственного средства. Выход влажного продукта рассчитывали по суммарной массе нетто, собранной из распылительной сушилки, без учета количества при запуске/останове и предварительного отбора образцов влажной SDD, в пересчете на 2 кг загружаемых твердых веществ. Усредненные условия эксперимента и выходы влажного продукта для обеих партий SDD приведены в Таблице 3.

Таблица 1. 48:52 APR:HPMCAS-LG SDD

48:52 APR:HPMCAS-LG с содержанием твердых веществ 12% в ацетоне.		
Ингредиент	% от смеси	мг/г в SDD
апремилласт	5,76	480,0
HPMCAS-LG	6,24	520,0
Ацетон	88,00	0,0

Таблица 2. 52:48 APR:HPMCAS-LG SDD

52:48 APR:HPMCAS-LG с содержанием твердых веществ 12% в ацетоне.		
Ингредиент	% от смеси	мг/г SDD
апремилласт	6,24	520,0
HPMCAS-LG	5,76	480,0
Ацетон	88,00	0,0

Таблица 3. Усредненные условия эксперимента и выход во влажном состоянии для 48%-ной и 52%-ной APR SDD

Состав SDD	48:52 APR: HPMCAS-LG	48:52 APR: HPMCAS-LG
Расход N ₂ (г/мин)	1850	1854
Расход раствора (г/мин)	201	200
Давление распыления (фунт на кв. дюйм)	496	517
Температура на входе (°C)	106	106
Температура на выходе (°C)	41	41
Перепад давления в циклоне (inWC)	11	11
Перепад давления на фильтре (inWC)	5	5
Выход влажного продукта	82%	67%

[102] После того, как все влажные образцы SDD были собраны, всю SDD обеих загрузок лекарственного средства сушили повторно в конвекционной лотковой сушилке при 40°C и относительной влажности (RH) 15%. SDD с 48% APR сушили в течение 1100 минут, а SDD с 52% APR сушили в течение 505 минут. Выходы сухого продукта для SDD с загрузкой лекарственного средства 48% и 52% составили 78% и 64%, соответственно, в пересчете на суммарную массу нетто, собранную из лотковой сушилки, включая сухие

образцы SDD, а также влажные образцы SDD, принимая потери растворителя за 5%, и в расчете на 2 кг загружаемых твердых веществ.

[103] Затем сухую SDD из каждой загрузки лекарственного средства охарактеризовывали на предмет распределения частиц по размерам с использованием лазерной дифракции на Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Panalytical; Малверн, Великобритания). Данные о среднем размере частиц приведены в Таблице 4. Обе загрузки лекарственного средства имели одинаковый размер частиц 33 мкм ($D[4,3]$), что указывает на то, что небольшая разница в составе не влияет на размер частиц.

Таблица 4. Данные о размере частиц для SDD с 48% и 52% апремиласта.

Образец	Средние значения					
	$D(v\ 0,1)$ мкм	$D(v\ 0,5)$ мкм	$D(v\ 0,9)$ мкм	$D[3,2]$ мкм	$D[4,3]$ мкм	Диапазон измерений
Сухая SDD 48:52 APR:HPMCAS-LG	8	30	63	13	33	1,9
Сухая SDD 52:48 APR:HPMCAS-LG	7	29	64	13	33	2,0

*значения получены при дисперсионном давлении воздуха 1 бар и скорости вибрационной подачи 65%.

[104] Характеристики SDD приведены в таблице 5 и включают содержание остаточного ацетона по данным газовой хроматографии (ГХ), кристалличность по данным порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), термические свойства по данным модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (МДСК), количественный анализ и анализ на родственные вещества по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), эффективность по растворения в микроцентрифуге и морфологию по данным сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

Таблица 5. Физические характеристики SDD с 48% и 52% апремиласта

Состав SDD	48:52 APR:HPMCAS-LG	52:48 APR:HPMCAS-LG
Остаточный ацетон перед повторной сушкой	(3,7 масс.%)	(3,8 масс.%)
Остаточный ацетон после повторной сушки	(0,07 масс.%)	(0,17 масс.%)
Остаточная влага после повторной сушки (KF)	0,81 масс.%, 6,0% относительное стандартное отклонение	0,72 масс.%, 4,7% относительное стандартное отклонение
Внешний вид по данным СЭМ	Гладкие сплюснутые и несплюснутые сферы, нет свидетельства	Гладкие сплюснутые и несплюснутые сферы, нет свидетельства

	кристалличности	кристалличности
Кристалличность по данным PXRD	Не обнаружена	Не обнаружена
Температура стеклования по данным МДСК	79,7°C	80,5°C
Анализ методом ВЭЖХ (масс.% APR)	(47,1 масс.%)	(50,8 масс.%)
Родственные соединения	Не обнаружены	Не обнаружены
Растворение в микроцентрифуге	$C_{\max SIF1200}=504$ мкг/мл, $AUC_{SIF}=43180$ мин*мкг/мл	$C_{\max SIF1200}=479$ мкг/мл, $AUC_{SIF}=40780$ мин* мкг/мл

[105] Как видно из Таблицы 5, значительной разницы в остаточном содержании ацетона для SDD с 48% и 52% APR после распылительной сушки и перед вторичной сушкой не было обнаружено. SDD с 52% APR имела немного более высокий уровень остаточного ацетона после повторной сушки из-за более короткого времени сушки, но остаточное содержание в обеих партиях было ниже 5000 м.д предела ICH. SDD с 48% APR сушили в течение 1100 минут, а SDD с 52% APR сушили в течение 505 минут. Аналогично, не было измеримой разницы в температурах стеклования.

[106] Анализ с помощью СЭМ показал, что SDD с 48% и 52% APR состоит из гладких сплюснутых и несплюснутых сфер без каких-либо признаков кристалличности. SDD с 52% APR, по-видимому, имел большее количество несплюснутых сфер по сравнению с SDD с 48% APR, а также большее количество разбитых частиц.

Исследования стабильности SDD - исследование допустимого времени хранения влажной SDD

[107] SDD с содержанием лекарственного средства 48% и 52% (по массе) изготавливали с использованием распылительной сушилки PSD-1, как описано в данном документе. Влажную SDD из каждой партии хранили в мешках из ПЭНП в герметичных контейнерах из нержавеющей стали и при температуре 27°C в продолжение до 30 дней. Через 10, 20 и 30 дней из каждой партии отбирали образцы для охарактеризации с помощью СЭМ, МДСК, PXRD, количественного анализа и родственных веществ с помощью ВЭЖХ, содержания остаточного растворителя и растворения без погружения (тест на растворение в микроцентрифуге).

[108] Анализ с помощью СЭМ показал, что SDD с 48% и 52% APR содержат гладкие сплюснутые и несплюснутые сферы без каких-либо признаков сплавления или кристалличности. Никаких изменений в морфологии или физическом состоянии после 30 дней хранения перед повторной сушкой не наблюдали. Анализ PXRD показал, что в течение 30-дневного исследования стабильности кристаллизации не произошло ни в случае SDD с 48% APR, ни в SDD с 52% APR. Более того, никаких морфологических изменений, указывающих на кристаллизацию, в пределах чувствительности анализа СЭМ не

наблюдалось. Термограммы ДСК не выявили измеримой разницы в Tg исследуемых на стабильность образцов по сравнению с сухой SDD. Количественный анализ и анализ на родственные вещества не выявили увеличения содержания примесей в течение 30-дневного периода исследования стабилизации. Аналогичным образом, результаты растворения в микроцентрифуге не показали различий в показателях в период 30 дней.

Пример 2

[109] Этот пример демонстрирует таблетированные лекарственные формы в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

[110] Четырнадцать дозированных составов апремиласта SCT готовили с использованием 8 слоев лекарственного средства (DL) и 6 набухающих слоев (SL), приведенных в таблицах 6 и 7. Сердцевины таблеток были покрыты слоем оболочки, содержащим АЦ и ПЭГ, как указано в Таблице 8. Составы слоев лекарственного средства и составы набухающих слоев приведены в Таблицах 9 и 10.

Таблица 6. Слои лекарственного средства (DL) 1-8

DL	APR:HPMCAS	ПЭО 200 кДа	Стеарат Mg (IG)	Стеарат Mg (EG)
DL-1	50:50	-	-	+
DL-2	50:50	+	-	-
DL-3	50:50	-	+	-
DL-4	50:50	+	+	+
DL-5	50:50	0	0	0
DL-6	50:50	0	0	0
DL-7	48:52	0	0	0
DL-8	52:48	0	0	0
+		105,0%	105,0%	105,0%
-		95,0%	95,0%	95,0%
0		100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 7. Набухающие слои (SL) 1-6

SL	ПЭО 5000 кДа	NaCl	Стеарат Mg
SL-1	-	-	+
SL-2	+	-	-
SL-3	-	+	-
SL-4	+	+	+
SL-5	0	0	0
SL-6	0	0	0
+	105,0%	105,0%	105,0%

-	95,0%	95,0%	95,0%
0	100,0%	100,0%	100,0%
Процентные изменения вследствие добавления формообразующего на базе стандартной рецептуры - таблетки по 75 мг, содержащей DL5-8 и SL5-6.			

Таблица 8. Таблетки 1-14

Таблетка	идентификатор DL	идентификатор SL	Соотношение АЦ:ПЭГ в оболочке
1	DL-6	SL-1	80/20
2	DL-6	SL-2	80/20
3	DL-6	SL-3	80/20
4	DL-6	SL-4	80/20
5	DL-6	SL-5	80/20
6	DL-1	SL-6	80/20
7	DL-2	SL-6	80/20
8	DL-3	SL-6	80/20
9	DL-4	SL-6	80/20
10	DL-5	SL-6	80/20
11	DL-7	SL-6	80/20
12	DL-8	SL-6	80/20
13	DL-6	SL-6	81/19
14	DL-6	SL-6	79/21

*Для всех сердцевин таблеток: DL составляет 491,8 мг; SL составляет 245,9 мг; а масса сердцевины таблетки составляет 737,7 мг.

Таблица 9. Составы слоев лекарственного средства

Состав	DL5-8		DL1		DL2		DL3		DL4	
	% смеси	мг/таб.	% смеси	мг/таб.	% смеси	мг/таб.	% смеси	мг/таб.	% смеси	мг/таб.
Внутригранулярный										
APR:HPMC AS	30,50	150,0	30,50	150,0	30,50	150,0	30,50	150,0	30,50	150,0
ПЭО 200 кДа	64,0	314,75	60,80	299,01	67,20	330,49	60,80	299,01	67,20	330,49

Маннит (высушено распыление м)	2,50	12,3	4,28	21,04	0,74	3,62	4,28	21,04	0,71	3,48
стеарат Mg	0,25	1,23	0,24	1,17	0,24	1,17	0,26	1,29	0,26	1,29
Внеграну- лярный										
cSiO ₂ (коллоидны й)	0,50	2,46	0,50	2,46	0,50	2,46	0,50	2,46	0,50	2,46
Маннит (высушено распыление м)	2,0	9,84	3,42	16,83	0,59	2,90	3,42	16,83	0,57	2,79
стеарат Mg	0,25	1,23	0,26	1,29	0,24	1,17	0,24	1,17	0,26	1,29
Всего	100, 0	491,8	100, 0	491,8	100, 0	491,8	100, 0	491,8	100, 0	491,8

Таблица 10. Составы набухающих слоев

Состав	SL5-6		SL1		SL2		SL3		SL4	
	% смес и	мг/та б.	% смес и	мг/таб	% смес и	мг/та б.	% сме си	мг/таб	% смес и	мг/таб
ПЭО 5000 кДа	64,9 0	159,5 9	61,6 6	151,61	68,1 5	167,5 7	61,6 6	151,61	68,1 5	167,57
МКЦ	25,8 0	63,44	29,4 5	72,42	23,0 1	56,58	28,6 4	70,43	22,1 0	54,34
NaCl	8,60	21,15	8,17	20,09	8,17	20,09	9,03	22,21	9,03	22,21
Оксид железа красный	0,20	0,49	0,20	0,49	0,20	0,49	0,20	0,49	0,20	0,49
стеарат Mg	0,50	1,23	0,53	1,29	0,48	1,17	0,48	1,17	0,53	1,29
Всего	100, 0	245,9	100, 0	245,9	100, 0	245,9	100, 0	245,9	100, 0	245,9

Способ

[111] Смеси для слоев лекарственного средства готовили, используя процедуру,

описанную в данном документе, включая смешивание, измельчение и сухую грануляцию с использованием вальцевания. Для расчета объемов заполнения плотность предварительно гранулированной смеси принимали равной 0,48 г/мл. Скорость блендера определяли, поддерживая постоянное число Фруда на уровне примерно 0,05 во всех масштабах.

[112] Для предварительной смеси слоя лекарственного средства в блендер добавляли следующие ингредиенты: полиэтиленоксид (например, PolyOx WSR-N80, ММ 200 кДа), SDD и маннит и смешивали. Затем предварительную смесь пропускали через коническую мельницу на низкой скорости с последующим перемешиванием. Смазывающее вещество (например, стеарат магния) просеивали (20 меш), добавляли в блендер и перемешивали. Эту перемешанную смесь затем гранулировали с использованием вальцевания (параметры см. в Таблице 11). Полученный гранулят выгружали в контейнер. В блендер добавляли внегранулярные формообразующие (например, коллоидный диоксид кремния и маннит) и перемешивали. Затем смесь с внегранулярными формообразующими пропускали через коническую мельницу на низкой скорости. Гранулят и эту просеянную экстрагранулярную смесь затем объединяли в блендере и перемешивали. Смазывающее вещество (например, стеарат магния) просеивали (20 меш), добавляли в блендер и перемешивали. Слой лекарственного средства выгружали после перемешивания.

[113] Набухающий слой готовили с использованием аналогичной процедуры, принимая объемную плотность равной 0,41 г/мл для расчета объемов заполнения. Осмотический агент (например, хлорид натрия) и краситель (например, оксид железа) объединяли и смешивали на низкой скорости. Затем смесь хлорида натрия и оксида железа пропускали через коническую мельницу на низкой скорости. К просеянной смеси добавляли набухающий полимер (например, полиэтиленоксид) и разбавитель (например, микрокристаллическую целлюлозу) и перемешивали. Объединенную смешанную смесь измельчали и снова перемешивали. Смазывающее вещество (например, стеарат магния) просеивали (20 меш), добавляли в блендер и перемешивали. Перемешанную смесь набухающего слоя выгружали.

[114] Вальцевание проводили с использованием параметров процесса, представленных в Таблице 11, с целевой долей твердого вещества 0,65 в диапазоне 0,60-0,70.

Таблица 11. Параметры вальцевания

Параметры	Настройки
Настройки валков	
Рабочий валок (нижнее, левое положение)	с накаткой
Второй валок (верхнее, правое положение)	с накаткой
Сила сжатия	2,0 кН/см
Стартовая скорость прессующего валка	0,5 об/мин
Скорость прессующего валка	4 (± 1) об/мин

Ширина зазора	2 (\pm 0,5) мм
ПИД	3:8000:0 (безразмерный:мсек:мсек)
Фактор подачи	0,7
Коэффициент плотности	0,7
Настройки подачи	
Скорость мешалки (об/мин)	5
Соотношение трамбовки/подачи	300%
Контроль зазора активирован (вкл./выкл.)	Вкл.
Контроль крутящего момента (вкл./выкл.)	Выкл.
Настройки гранулятора	
Тип гранулятора	Звездчатый ротор
Тип сита гранулятора	Квадратная проволочная сетка
Размер сита гранулятора	1,0 мм
Зазор ротора гранулятора	1,0 мм (0,7-1,1 мм)
Скорость гранулятора	60 об/мин
Гранулятор, градусы по часовой/против часовой стрелки	360/400

[115] Твердые фракции ленты для каждой смеси слоев лекарственного средства были в диапазоне 0,62-0,65. Размер частиц гранул измеряли с помощью ситового анализа для каждой смеси слоев лекарственного средства. Грануляция всех слоев лекарственного средства с использованием одних и тех же параметров обработки (скорость валков=4,0 об/мин, прикладываемое усилие на валках=2,0 кН/см, зазор между валками=2,0 мм, размер сита мельницы=1,0 мм) приводила к одинаковому распределению частиц по размерам. Средний размер частиц обычно составлял 75-850 мкм, при этом группы частиц имели размеры частиц, например, 75-106 мкм (масса фракции менее 5%), 106-150 мкм (массовая доля примерно 10%), 150-150 мкм (массовая доля примерно 10%), 250 мкм (массовая доля примерно 15%), 250-500 мкм (массовая доля примерно 30%) и 500-850 мкм (массовая доля примерно 37%).

Двухслойное таблетирование

[116] Конечные смеси прессовали, получая четырнадцать партий таблеток с использованием таблеточного пресса Korsch XM12, параметры процесса приведены в Таблице 12. Четыре инструментальные станции SRC диаметром 12,0 мм использовали, чтобы время обработки каждой рецептуры было 10-20 минут. Все 14 партий таблеток были успешно изготовлены, средний вес, толщина и твердость таблеток находились в пределах 733,8-739,9 мг, 7,10-7,16 мм и 14,0-16,3 кП, соответственно. Средний вес, толщина и

твердость таблетки находились в допустимых пределах.

Таблица 12. Параметры прессования двухслойных таблеток на Korsch XM12

Параметр	Значение
Режим таблетирования (однослойный/двухслойный)	Двухслойный режим
Размеры пуансона	12,00 мм SRC (0,4724 дюйма) в диаметре. STD CUP
Номер пуансона в документации	91558
Число инструментальных станций	4
Скорость вращения	30 об/мин
Масса слоя лекарственного средства	491,8 мг
Масса набухающего слоя	245,9 мг
Масса сердцевинки таблетки	737,7 мг
Заправочный кулачок	[10 мм] или как требуется
Рама подачи первого слоя, лопастной тип	Стандартная квадратная лопасть
Скорость лопастей рамы подачи первого слоя	65 об/мин (скорость регулируется соответственно; вращение по часовой стрелке)
Глубина дозирования слоя лекарственного средства	8,00 мм
Глубина введения слоя лекарственного средства	3,00 мм
Толщина кромки слоя лекарственного средства	4,83 мм
Рама подачи второго слоя, лопастной тип	Лопасть с одинарным скосом 45° (номер детали Korsch 80700345)
Скорость лопастей рамы подачи второго слоя	55 об/мин (скорость регулируется соответственно; вращение по часовой стрелке)
Глубина дозирования набухающего слоя	6,00 мм
Толщина кромки до прессования	4,83 мм (без силы предварительного сжатия)
Толщина основной компрессионной кромки	4,23 мм
Твердость таблетки	15 кП

Принудительная трамбовка слоя лекарственного средства	[1000 Н] (При необходимости отрегулируйте - среднее усилие трамбовки не должно превышать 1,3 кН)
Сила предварительного сжатия	380 Н
Сила сжатия	8,0 кН
Приблизительная толщина таблетки	7,2 мм (от 7,0 до 7,2 мм)
Отсасывание пыли	Да

Слой оболочки

[117] Сердцевины таблеток 1-14 покрывали одной из композиций оболочки А-С, приведенных в Таблице 13. Условия нанесения сведены в Таблицу 14.

[118] Сердцевины таблеток 1-12 покрывали оболочкой состава А, сердцевину таблетки 13 покрывали оболочкой состава В, а сердцевину таблетки 14 покрывали оболочкой состава С. Целевой прирост массы оболочки во влажном состоянии составил 7,5%.

Таблица 13. Составы А-С оболочки

Ингредиент (% вес/вес)	Состав оболочки	Состав оболочки	Состав оболочки
	А	В	С
СА	4,00	4,05	3,95
ПЭГ 3350	1,00	0,95	1,05
Ацетон	91	91	91
Очищенная вода	4	4	4

Таблица 14. Параметры при нанесении оболочек СА/ПЭГ на сердцевины таблеток APR SCT 1-14

Способ	Параметры способа	Цель
Предварительный нагрев таблетки	Расход воздуха	40 кубических футов в минуту
	$T_{\text{на входе}}$	45°C
	$T_{\text{на выходе}}$	35°C
	Скорость вращения барабана	3 об/мин на пробег (пробег: 5 сек включен, 30 сек выключен)
Оболочка СА/ПЭГ	Расход воздуха	40 кубических футов в минуту
	$T_{\text{на выходе}}$	35°C
	Давление воздуха при распылении	10 фунтов на квадратный

		дюйм
	Режим давления воздуха	5 фунтов на квадратный дюйм
	Скорость подачи раствора для опрыскивания на сопло	20 г/мин
	Скорость вращения барабана	22 об/мин (барабан 1,3 л)
	Расстояние С от распылительной форсунки до подложки	2,5 дюйма
	ПЛК Контроль температуры	Входное отверстие
	Увеличение веса за счет мокрой оболочки	(7,5 масс.%)
Ступенчатая сушка	Расход воздуха	40 кубических футов в минуту
	$T_{\text{на выходе}}$	35°C
	$T_{\text{на входе}}$	45°C
	Скорость вращения барабана	3 об/мин на пробег (пробег: 5 сек включен, 30 сек выключен)

[119] Таблетки с оболочкой просверливали с помощью лазерной 1-фазной дрели с отверстием диаметром 1,2 мм, чтобы обеспечить отверстие для высвобождения лекарственного средства, а затем сушили в барабане в течение примерно 15 часов.

Исследования растворения

[120] Растворение ($n=6$) исследовали на таблетках 6-10, каждая из которых имела разный слой лекарственного средства (DL 1-5) и одинаковый набухающий слой (SL-6). Изменение состава и показателей растворения для этих рецептов представлено в Таблице 15. Профили растворения этих рецептов показаны на фигуре 1. Для этих пяти составов существенных различий в растворении не наблюдали. Таблетки имели подходящие профили растворения.

Таблица 15. Растворение таблеток 6-10

Таблетка ¹	DL	ПЭО 200 кДа	Mg стеарат (IG)	Mg стеарат (EG)	RR ²	t_{50} (ч)	Доза доставлен ная через 8 часов (%)	Оста ток (%)	$t_{\text{задержк}}$ и (ч)
6	DL-1	-	-	+	5,3	8,2	49,3	23,2	1,0
7	DL-2	+	-	-	6,0	9,5	41,1	22,8	1,2

8	DL-3	-	+	-	5,7	9,0	44,7	25,0	1,2
9	DL-4	+	+	+	5,7	7,9	50,8	22,3	1,0
10	DL-5	0	0	0	6,1	8,2	48,6	23,7	1,2
	+	105%	105%	105%					
	-	95%	95%	95%					
	0	0	0	0					

¹все таблетки изготовлены с набухающим слоем SL-6.

²скорость высвобождения нулевого порядка (RR) (5-10 ч)

[121] Растворение (n=6) исследовали на таблетках 1-5, каждая из которых имела разный набухающий слой (SL 1-5) и одинаковый слой лекарственного средства (DL-6). Изменение количеств наполнителей и ключевых показателей растворения представлено в Таблице 16. Профили растворения показаны на фигуре 2. Существенной разницы в профиле растворения пяти составов не наблюдали. Таблетки имели подходящие профили растворения.

Таблица 16. Растворение таблеток 1-5

Таблетка ¹	SL	ПЭО 5000 кДа	Стеара т Mg (IG)	Стеарат Mg (EG)	RR ²	t ₅₀ (ч)	Доза Доставленная через 8 часов (%)	Остаток (%)	t _{lag} (ч)
1	SL-1	-	-	+	6,2	9,5	40,9	20,4	1,4
2	SL-2	+	-	-	6,5	9,3	41,9	22,0	1,3
3	SL-3	-	+	-	6,3	8,5	46,7	22,9	1,3
4	SL-4	+	+	+	6,3	8,5	47,4	21,9	1,2
5	SL-5	0	0	0	6,3	8,8	45,1	23,3	1,3
	+	105%	105%	105%					
	-	95%	95%	95%					
	0	0	0	0					

¹все таблетки приготовлены с лекарственным слоем DL-6

²скорость высвобождения нулевого порядка (RR) (5-10 ч)

[122] Таблетку 5 покрывали тремя различными составами раствора оболочки путем изменения соотношения ацетата целлюлозы и полиэтиленгликоля (ПЭГ 3350) для получения таблеток 5, 5А и 5В. Конкретные исследованные соотношения, а также ключевые показатели растворения можно найти в Таблице 17. Профили растворения

показаны на фигуре 3. Различия в профиле растворения трех составов не наблюдали.

Таблица 17. Оболочка СА/ПЭГ Таблетки 5

Таблетка	DL	SL	АЦ:ПЭГ соотношение	RR ¹	t ₅₀ (ч)	Доза Доставленная через 8 часов (%)	Остаток (%)	t _{lag} (ч)
5A	DL-6	SL-5	81:19	5,5	7,7	52,2	21,2	1,0
5	DL-6	SL-5	80:20	6,3	8,8	45,1	23,3	1,3
5B	DL-6	SL-5	79:21	5,6	7,8	51,4	21,2	1,1

¹скорость высвобождения нулевого порядка (RR) (5-10 ч)

[123] Таблетки 10-12 изготавливали с использованием SDD с различным содержанием апремиласта и HPMCAS-L, как показано в Таблице 18, которая также включает ключевые показатели растворения из исследования. Профили растворения представлены на фигуре 4. Более медленный профиль высвобождения с небольшим увеличением остаточного содержания наблюдали в случае рецептуры, содержащей SDD с повышенным количеством апремиласта (52%) по сравнению с 50% апремиласта SDD. В этом анализе дозу в каждой таблетке для этих рецептур не нормализовали по фактическим количествам, определенным для соответствующих партий SDD, и для расчета использовали дозу при 50%-ном содержании.

Таблица 18. Результаты растворения таблеток 10-12

Таблетка	DL	SL	APR:HPM CAS-L Соотноше ние в SDD	RR ¹	t ₅₀ (ч)	Доза Доставленная через 8 часов (%)	Остаточ ное (%)	t _{lag} (ч)
10	DL-5	SL-6	50:50	6,1	8,2	48,6	23,7	1,2
11	DL-7	SL-6	48:52	5,4	8,8	46,1	23,6	1,0
12	DL-8	SL-6	52:48	4,9	10,8	39,9	26,2	1,3

¹скорость высвобождения нулевого порядка (RR) (5-10 ч)

Пример 3

[124] Этот пример демонстрирует пероральные лекарственные формы в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

[125] Восемь таблеток (таблетки 15-22) готовили, как описано в данном документе, они содержали ингредиенты, представленные в Таблице 19. Лекарственные слои каждой таблетки содержали апремиласт и ГПМЦАС в массовом соотношении 50:50. Кроме того,

слой лекарственного средства Таблетки 15 дополнительно содержит экстрагранулярный маннит в качестве разбавителя. Кроме того, лекарственные формы 21 и 22 дополнительно содержат подслой, содержащий гидроксипропилметилцеллюлозу.

Таблица 19. Таблетки 15-22

Таблетка	15	16	17	18	19	20	21	22
Ингредиент	(мг/таблетка)							
СЛОЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА								
Внутригранулярный								
Апремиласт (мг)	75,0	60,0	60,0	65,0	65,0	70,0	75,0	75,0
ГПМЦАС (мг)	75,0	60,0	60,0	65,0	65,0	70,0	75,0	75,0
ПЭО 200 кДа (мг)	314,8	307,2	307,2	332,8	332,8	358,4	314,8	314,8
Маннит (мг)	12,3	48,0	48,0	52,0	52,0	56,0	22,1	22,1
Стеарат магния (мг)	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	1,2	1,2
Внегранулярный								
cSiO ₂ (мг)	2,5	2,4	2,4	2,6	2,6	2,8	2,5	2,5
Маннит (мг)	9,8	---	---	---	---	---	---	---
Стеарат магния (мг)	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	1,2	1,2
НАБУХАЮЩИЙ СЛОЙ								
ПЭО 5000 кДа (мг)	159,6	155,8	155,8	168,7	168,7	181,7	159,6	159,6
МКЦ (мг)	63,4	61,9	61,9	67,1	67,1	72,3	63,4	63,4
NaCl (мг)	21,1	20,6	20,6	22,4	22,4	24,1	21,1	21,1
Оксид железа красный (мг)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Стеарат магния (мг)	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	1,2	1,2
Сердцевина таблетки	737,7	720,0	720,0	780,0	780,0	840,0	737,7	737,7

Суммарный вес (мг)									
СЛОЙ ОБОЛОЧКИ									
ГПМЦ (мг)	---	---	---	---	---	---	18,4	18,4	
Очищенная вода*	---	---	---	---	---	---	---	---	
Таблетка, покрытая пленочной оболочкой Суммарный вес (мг)	---	---	---	---	---	---	756,1	756,1	
АЦ (мг)	41,3	37,4	72,0	37,4	74,9	40,3	36,3	49,6	
ПЭГ (мг)	10,3	9,4	18,0	9,4	18,7	10,1	9,1	12,4	
Ацетон*	---	---	---	---	---	---	---	---	
Очищенная вода*	---	---	---	---	---	---	---	---	
Таблетка с оболочкой из АЦ Суммарный вес (мг)	789,2	766,8	810	826,8	873,6	890,4	756,1	756,1	
Ораджу розовый (мг)	27,6	---	---	---	---	---	---	---	
Очищенная вода*	---	---	---	---	---	---	---	---	
Суммарная масса таблетки (мг)	816,8	766,8	810	826,8	873,6	890,4	801,5	818,1	

*удалена в ходе обработки

[126] Субъекты принимали одну из таблеток 16-22 после еды (например, через 30 минут после приема пищи с умеренным или высоким содержанием жиров).

Таблица 20. Таблетки 16-22

Таблетка	Содержание лекарственного средства (SDD ¹)%	Слой оболочки (АЦ:ПЭГ)%	Относительная AUC _∞ (%) ¹	Относительная C _{max} (%) ²
Суточная доза (натощак)				

16	16,7	6,5	77,4	93,2
17	16,7	12,5	66,1	68,7
18	16,7	6,0	90,1	91,4
19	16,7	12,0	58,8	64,3
20	16,7	6,0	73,1	99,3
21	20,3	6,1	66,6	91,7
22	20,3	8,4	80,2	91,6
Суточная доза (стандартная пища)				
21	20,3	6,1	94 ³	108,9
Многokратные дозы в течение 14 дней (пища с умеренным содержанием жира)				
20	16,7	6,0	80,2 ³	89,8
21	20,3	6,1	88,8 ³	93,4
22	20,3	8,4	125,3 ³	127,4

¹SDD: APR:HPMCAS 1:1

²Соотношение (%) скорректированных средних геометрических (тест/IR BID)

³AUC₀₋₂₄

Пример 4

[127] Этот пример демонстрирует пероральные лекарственные формы в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

[128] Были приготовлены две таблетки по 75 мг апремиласта SCT QD рецептуры 15 (таблетки А и В). Во время исследования субъектам давали таблетку А (лечение А) и таблетку В (лечение В). Лечение сопровождалось примерно 240 мл (или 8 унций) негазированной воды комнатной температуры. Субъекты голодали не менее 10 часов в течение ночи перед каждым периодом введения дозы и в течение по меньшей мере 4 часов после утренней дозы. В течение как минимум 4 часов после введения дозы не разрешалось принимать еду или напитки (за исключением воды). Воду разрешали пить по желанию, кроме 1 часа до введения дозы и 1 часа после введения дозы.

[129] Образцы крови брали в определенные моменты времени для фармакокинетического (ФК) и клинического лабораторного обследования. Безопасность контролировали на протяжении всего исследования. Средние (\pm стандартное отклонение) концентрации апремиласта в плазме в зависимости от времени представлены на фигуре 5. Все оценки фармакокинетики рассчитывали с использованием фактического зарегистрированного времени взятия крови. Фармакокинетические параметры плазмы в зависимости от лечения сведены в Таблицу 21.

Таблица 21. Среднее геометрическое (геометрическое CV%) оценки фармакокинетических параметров апремиласта

Параметр	Лечение А	Лечение В
AUC _{0-t} (ч*нг/мл)	6040 (53,5)	5650 (55,2)
AUC _{0-∞} (ч*нг/мл)	6080 (53,5)	5680 (55,2)
C _{max} (нг/мл)	382 (28,1)	357 (28,2)
t _{1/2} (ч)	7,2 (29,7)	7,0 (25,6)
T _{max} (ч) ^a	6,0 (3,0-14,0)	8,0 (3,0-14,0)
t _{lag} (ч) ^a	0,50 (0,00, 1,00)	0,50 (0,50, 1,00)
CL/F (л/ч)	12,3 (53,5)	13,2 (55,2)
V _z /F (л)	128 (49,8)	134 (47,4)

[130] После приема однократной пероральной дозы рецептуры апремиласта по 75 мг SCT (лечение А или лечение В) апреиласт медленно всасывался, при этом максимальные концентрации в плазме наблюдали за медианное время до достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}), составлявшее примерно 6 и 8 часов, соответственно. Воздействие при лечении В немного ниже, но считается сопоставимым с воздействием, наблюдаемым при лечении А (C_{max}: 357 нг/мл по сравнению с 382 нг/мл, AUC_{0-t}: 5650 ч*нг/мл по сравнению с 6040 ч*нг/мл и AUC_{0-∞}: 5680 ч*нг/мл по сравнению с 6080 ч*нг/мл). После достижения C_{max} концентрации апреиласта снижались в ходе примерно 7-часового конечного периода полувыведения (t_{1/2}), как в случае лечения А, так и в случае лечения В.

Пример 5

[131] Этот пример демонстрирует пероральные лекарственные формы в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

[132] Во время исследования субъекты принимали таблетку 21 один раз в сутки и сравнивали с рецептурой IR по 30 мг апреиласта и гастроретентивной рецептурой (GR) по 75 мг. Лечение сопровождалось примерно 240 мл (или 8 унций) негазированной воды комнатной температуры. В дни приема субъекты голодали не менее 8 часов перед каждым утренним приемом пищи и в течение как минимум 4 часов после утренней дозы. Во время периодов голодания разрешалось пить воду в неограниченном количестве, за исключением периода между 1 часом до введения и 1 часом после введения дозы (за исключением воды, вводимой внутривенно). Стандартный прием пищи осуществляли за 30 минут до приема утренней дозы. Стандартный прием пищи состоял примерно из 450 калорий, 25% калорий приходилось на жиры. Состав стандартной пищи был эквивалентен 8 унциям молока с жирностью 1%, одному большому сваренному вкрутую яйцу, двум ломтикам цельнозернового тоста, одному кусочку сливочного масла (5 г) и одному банану среднего размера. Содержание (в отношении калорий, жиров, белков и углеводов) и время обеда, ужина и всех перекусов было одинаковым во все периоды и во все дни дозирования. Обед, ужин и перекус давали примерно через 4, 9 и 13 часов после утренней дозы, соответственно.

[133] Образцы крови брали в определенные моменты времени для фармакокинетического (ФК) и клинического лабораторного обследования. Безопасность

контролировали на протяжении всего исследования. Средние (\pm стандартное отклонение) концентрации апремиласта в плазме в зависимости от времени для обоих дней 1 и 5 представлены на фигурах 6 и 7, соответственно. Все оценки фармакокинетики рассчитывали с использованием фактического зарегистрированного времени взятия крови. Фармакокинетические параметры плазмы для всех субъектов, завершивших лечение, сведены в Таблицу 22.

Таблица 22. Среднее геометрическое (геометрическое CV%) оценки фармакокинетических параметров апремиласта

День	Параметр	30 мг IR BID	Таблетка 21	GR Таблетка по 75 мг
День 1	AUC ₀₋₂₄ (нг•ч/мл)	4090 (26,9)	4190 (30,2)	3620 (27,4)
	AUC _{0-t} (нг•ч/мл)	4080 (26,9)	4180 (30,1)	3610 (27,4)
	C _{max} (нг/мл)	351 (28,4)	358 (27,6)	406 (31,2)
	T _{max} (ч) ^a	3,00 (2,00, 5,00)	6,00 (4,00, 11,80)	6,00 (4,00, 11,80)
	t _{lag} (ч)	0,5 (0,0)	0,89 (46,8)	0,58 (28,3)
День 5	AUC ₀₋₂₄ (нг•ч/мл)	5040 (29,9)	5110 (34,1)	4010 (33,1)
	AUC _{0-t} (нг•ч/мл)	6150 (31,7)	5980 (38,1)	5270 (40,5)
	AUC _{0-∞} (нг•ч/мл)	6210 (31,2)	6020 (38,2)	5410 (42,8)
	C _{max} (нг/мл)	436 (24,9)	398 (30,9)	448 (36,4)
	T _{max} (ч) ^a	2,00 (1,00, 5,00)	6,00 (3,02, 8,00)	6,00 (3,00, 24,00)
	t _{lag} (ч) ^b	НО	НО	НО
	t _{1/2} (ч)	8,11 (28,6)	7,13 (32,0)	10,4 (48,8)
	CL/F (л/ч)	11,0 (26,8)	14,7 (34,1)	18,7 (33,1)
	V _z /F (л)	129 (38,6)	151 (30,9)	280 (47,4)
	F _{rel1} (%)	НО	96,9 (17,2)	87,2 (36,1)
	F _{rel2} (%)	НО	77,5 (17,2)	69,8 (36,1)
	RA	1,23 (11,0)	1,22 (21,0)	1,11 (36,7)

[134] Апремиласт медленно всасывался, при этом максимальные концентрации в плазме наблюдали за медианное время до достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}), составлявшее примерно 6 часов, если таблетку 21 вводили перорально в виде однократной дозы и многократных доз один раз в сутки (фигура 6, фигура 7 и Таблица 22). Пиковые концентрации апремиласта в плазме (C_{max}) были одинаковыми в день 1 между таблеткой 21 и IR BID по 30 мг, но C_{max} было немного ниже для Таблицы 21 в день 5. Из таблицы 21 видны отсроченное медианное время до C_{max} по сравнению с IR BID по 30 мг (2 часа после дозирования) и относительно более низкая C_{max} в случае суточной дозы по 75 мг, что отражает эффект пролонгированного высвобождения типичного препарата с модифицированным высвобождением (фигура 6, фигура 7 и Таблица 22).

[135] После достижения стабильной C_{max} на день 5 концентрация апремиласта после

приема таблетки 21 снижалась с конечным периодом полувыведения ($t_{1/2}$) примерно 7 часов. $t_{1/2}$ апремиласта была одинаковой при приеме таблетки 21 и IR BID 30 мг у здоровых мужчин после многократного дозирования. AUC_{0-24} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ были сравнимыми для таблетки 21 и IR BID по 75 мг по сравнению с IR BID по 30 мг после однократного или многократного перорального приема. Коэффициент накопления в Таблице 21 также был аналогичен коэффициенту накопления IR BID по 30 мг после многократных пероральных доз. C_{trough} в день 5 после перорального приема Таблетки 21 было ниже, чем при приеме IR BID по 30 мг. Относительная биодоступность таблетки 21 и IR BID по 30 мг была сопоставима, но нормализованная по дозе относительная биодоступность таблетки 21 была примерно на 23% ниже, чем у IR BID по 30 мг.

[136] Апремиласт медленно всасывался, при этом максимальные концентрации в плазме наблюдали за медианное время до достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}), составлявшее примерно 6 часов, если таблетку GR по 75 мг вводили перорально в виде однократной дозы и многократных доз (фигура 6, фигура 7 и Таблица 22). Пиковые концентрации апремиласта в плазме (C_{max}) для таблетки GR по 75 мг были выше, чем C_{max} для IR. Таблетка GR по 75 мг продемонстрировала задержку среднего времени достижения C_{max} по сравнению с IR (2 часа после приема) и относительно более низкую C_{max} для суточной дозы по 75 мг, что отражает эффект пролонгированного высвобождения типичного препарата с модифицированным высвобождением (фигура 6, фигура 7 и Таблица 22).

[137] После достижения стабильной C_{max} на день 5 концентрация апремиласта после приема таблетки GR по 75 мг снижалась с конечным периодом полувыведения ($t_{1/2}$) примерно 10 часов. $t_{1/2}$ апремиласта было на 2-3 часа дольше при приеме таблетки GR по 75 мг по сравнению с приемом IR BID по 30 мг у здоровых мужчин после многократного дозирования. AUC_{0-24} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, как правило, были ниже для таблетки GR по 75 мг по сравнению с IR BID по 30 мг после однократного или многократного перорального приема. Коэффициент накопления и C_{trough} в день 5 для таблетки GR по 75 мг были меньше по сравнению с IR BID по 30 мг после многократного перорального приема (Таблица 22). Как относительная биодоступность, так и нормированная по дозе относительная биодоступность таблетки GR по 75 мг были ниже, чем эти показатели для IR BID по 30 мг.

[138] Результаты статистического анализа AUC_{0-24} , C_{max} и C_{trough} биодоступности рецептуры апремиласта в таблетке 21 QD (тест) и рецептуры таблетки GR по 75 мг апремиласта QD (тест) по сравнению с рецептурой IR BID по 30 мг апремиласта (эталонной) сведены в Таблицу 23. Анализ медианной разницы T_{max} в день 1 и день 5 сведены в Таблицу 24.

Таблица 23. Сравнение ФК-параметров апремиласта, относящихся к воздействию после приема таблетки 21 и таблетки GR

Параметр	Лечение	Геометрическое	Сравнение	Соотношение (%)	90% CI Соотношения	Внутрииндивидуальная
----------	---------	----------------	-----------	-----------------	--------------------	----------------------

		среднее		геометрические средние	геометрические средних (%)	вариабельность CV%
AUC ₀₋₂₄ (нг•ч/мл)	Таблетка 21	5068,4	21 по сравнению с IR GR по сравнению с IR	100,8 78,6	(90,2, 112,6) (70,3, 87,9)	19,8
	GR	3953,5				
	IR	5029,0				
C _{max} (нг/мл)	Таблетка 21	399,4	21 по сравнению с IR GR по сравнению с IR	91,4 102,7	(78,2, 106,8) (87,9, 120,1)	28,1
	GR	448,9				
	IR	437,0				
C _{trough} (нг/мл)	Таблетка 21	81,0	21 по сравнению с IR GR по сравнению с IR	64,1 60,0	(52,1, 78,9) (48,7, 74,0)	38,0
	GR	75,8				
	IR	126,3				

Таблица 24. Сравнение T_{max} Таблетки 21 и таблетки GR

День	Параметр	Лечение	Медиана	Сравнение	Медиана Разница	90% CI медианой разницы	р-значение
1	T _{max} (ч)	Таблетка 21	6,02	В по сравнению с А	3,50	(2,01, 4,50)	< 0,0001
		GR	6,00	С по сравнению с А	2,50	(2,00, 3,50)	< 0,0001
		IR	3,00				
5	T _{max} (ч)	Таблетка 21	6,00	В по сравнению с А	3,00	(2,50, 4,00)	< 0,0001
		GR	5,00	С по сравнению с А	2,50	(2,00, 3,50)	< 0,0001
		IR	2,50				

[139] После 5-дневного перорального приема многократной дозы таблетки 21 и таблетки GR один раз в сутки, значения AUC_{0-24} в день 5 составляли примерно 100% и 79% от эталонного значения AUC_{0-24} , соответственно. C_{max} в день 5 для Таблетки 21 и Таблетки GR составляли 91% и 103% от эталонной рецептуры IR BID по 30 мг, соответственно (Таблица 23).

[140] AUC_{0-24} рецептуры апремиласта в таблетке 21 QD и рецептуры апремиласта IR BID по 30 мг сочли эквивалентными, поскольку 90% CI соотношения средних геометрических значений AUC_{0-24} , представленных в Таблице 23, находилось в пределах от 80% до 125% обычных критериев биоэквивалентности. Однако, C_{max} и C_{trough} были примерно на 9% и 36% ниже, соответственно.

[141] AUC_{0-24} для таблетки GR была примерно на 21% ниже по сравнению с IR BID по 30 мг. Однако C_{max} рецептуру апремиласта в таблетке GR QD по 75 мг и рецептуру апремиласта IR BID по 30 мг сочли эквивалентными, поскольку 90% CI соотношения средних геометрических C_{max} , приведенное в Таблице 23, находилось в пределах от 80% до 125% обычных критериев биоэквивалентности. C_{trough} для таблетки GR была примерно на 40% ниже по сравнению с таковой для IR BID по 30 мг.

[142] Медиана анализов T_{max} приведены в Таблице 24. Оба медианных значения T_{max} рецептуры апремиласта таблетки 21 QD и рецептуры апремиласта таблетки GR по 75 мг QD были в значительной степени задержаны со средней разницей от 2,5 часов до 3 часов по сравнению с рецептурой апремиласта IR BID по 30 мг. Медианная разница в T_{max} для обеих исследуемых рецептур по сравнению с эталонной рецептурой была статистически значимой ($p < 0,0001$).

Пример 6

[143] Этот пример демонстрирует рецептуры таблеток и пероральные лекарственные формы согласно вариантам осуществления настоящего изобретения. Были приготовлены рецептуры таблеток 6-1 по 6-13, содержащие ингредиенты, представленные в Таблице 25.

Таблица 25. Рецептуры сердцевин таблеток и пероральные лекарственные формы согласно изобретению.

Таблетка	6-1	6-2	6-3	6-4	6-5	6-6	6-7	6-8	6-9	6-10	6-11	6-12	6-13
Компонент	(мг/таблетка)												
СЛОЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА													
Внутригранулярный													
Апремиласт	100	100	75	75	75	75	55	55	27,5	27,5	75	55	27,5
ГПМЦАС)	100	100	75	75	75	75	55	55	27,5	27,5	75	55	27,5
ПЭО (300 кДа)	150,7	274,6	113	206	274,6	274,6	82,9	151,1	41,4	75,5	---	---	---
ПЭО (200 кДа)	150,7	---	113	---	---	---	82,9	---	41,4	---	314,8	230,9	115,6
NaCl	26,7	53,3	20	40	40	40	14,7	29,3	7,3	14,7	---	---	---
Маннит	---	---	---	---	---	25	---	---	---	---	12,3	9	4,5
Mg стеарат	1,3	1,3	1	1	1	1	0,7	0,7	0,4	0,4	1,2	0,9	0,5
Внегранулярный													
cSiO ₂	2,7	2,7	2	2	2	2	1,5	1,5	0,7	0,7	2,5	1,8	0,9
Маннит	---	---	---	---	50	25	---	---	---	---	9,8	7,2	3,6
Mg стеарат	1,3	1,3	1	1	1	1	0,7	0,7	0,4	0,4	1,2	0,8	0,5
НАБУХАЮЩИЙ СЛОЙ													
ПЭО (5000 кДа)	173,1	173,1	129,8	129,8	173,1	173,1	95,2	95,2	47,6	47,6	159,6	117	58,6
МКЦ	68,8	68,8	51,6	51,6	68,8	68,8	37,8	37,8	18,9	18,9	63,4	46,5	23,3
NaCl	22,9	22,9	17,2	17,2	22,9	22,9	12,6	12,6	6,3	6,3	21,1	15,5	7,8
Оксид железа красный	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5	0,3	0,3	0,1	0,1	0,5	0,4	0,2

Мг стеарат	1,3	1,3	1	1	1,3	1,3	0,7	0,7	0,4	0,4	1,2	0,9	0,5
Сердцевина таблетки	800,0	799,8	600,0	600,0	785,2	785,2	440,0	439,9	219,9	220,0	737,6	540,9	271,0
СЛОЙ ОБОЛОЧКИ													
СА	41,6	37,8	36,0	36,0	47,1	47,1	26,4	26,4	13,2	13,2	41,3	30,3	15,2
PEG	10,4	9,4	9,0	9,0	11,8	11,8	6,6	6,6	3,3	3,3	10,3	7,6	3,8
Ацетон*	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Очищенная вода*	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Таблетка с оболочкой из АЦ Общий вес. (мг)	852,0	847,0	645,0	645,0	844,1	844,1	473,0	472,9	236,4	236,5	789,2	578,8	290,0
Opadry® pink	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	27,6	20,2	10,1
Очищенная вода*	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Общая масса таблетки (мг)	852,0	847,0	645,0	645,0	844,1	844,1	473,0	472,9	236,4	236,5	816,8	599,0	300,1

Пример 7

[144] Этот пример демонстрирует рецептуры сердцевин таблетки по 100 мг согласно вариантам осуществления изобретения. Были приготовлены сердцевин таблеток по 100 мг согласно рецептурам с 7-1 по 7-6, содержащие компоненты слоя лекарственного средства, представленные в Таблице 26. Каждая рецептура с 7-1 по 7-6 содержала один и тот же набухающий слой, содержащий следующие компоненты (масс.% набухающего слоя): 64,9% ПЭО, 25,8% МКЦ, 8,6% NaCl, 0,2% оксида железа красного и 0,5% стеарата магния. Общая масса каждого слоя лекарственного средства в рецептурах с 7-1 по 7-6 составляла 533,3 мг, а масса набухающего слоя составляла 266,7 мг, что обеспечивало общую массу без оболочки в размере 800 мг для каждого состава сердцевин таблетки.

Таблица 26. Составы сердцевин таблеток с 7-1 по 7-6 (100 мг)

Сердцевина таблетки рецептура	7-1	7-2	7-3	7-4	7-5	7-6
	Слой лекарственного средства					
Ингредиент	Внутригранулярный (% смеси)					
50% АРМ: НРМСАС- L SDD	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5
ПЭО (200 кДа)	61,50	30,75	---	51,50	25,75	---
ПЭО (600 кДа)	---	30,75	61,50	---	25,75	51,50
NaCl	---	---	---	10,0	10,0	10,0
Mg стеарат	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Компонент	Внегранулированный (% смеси)					
cSiO ₂	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Mg стеарат	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

[145] Растворение рецептур сердцевин таблеток с 7-1 по 7-6 анализировали при следующих условиях: Используемый прибор: USP Apparatus 2 (лопастной); емкость: емкость для растворения объемом 1 л с крышками, снижающими испарение; скорость перемешивания лопастями: 75 ± 2 об/мин; температура среды для растворения: $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$; размер образца: одна таблетка на емкость; состав среды для растворения: 0,5% Tween® 80 в натрий-ацетатном буфере, pH 5,5; объем среды для растворения: 900 мл; объем образца: 1,5 мл (автоматический пробоотборник) или 5 мл (отбор проб вручную).

[146] Результаты приведены в таблице 27 и на фигуре 8.

Таблица 27. Растворение составов сердцевин таблеток, описанных в Таблице 26

Сердцевина таблетки Состав	Время задержки (ч)	Остаток (%)	t ₇₀ (ч)	RR нулевого порядка (%/ч) ¹
-------------------------------	-----------------------	-------------	---------------------	---

7-1	1,0	38	НО	3,8
7-2	2,4	22	19,5	4,9
7-3	4,3	33	НО	4,5
7-4	0,4	59	НО	2,2
7-5	2,2	19	9,8	9,3
7-6	3,4	12	11,3	9,5

¹скорость высвобождения рассчитывали в пределах 5-10 часов

[147] Как показано в таблице 27 и на фигуре 8, растворение через 24 часа увеличивается с увеличением доли высокомолекулярного ПЭО в присутствии осмотического агента в слое лекарственного средства. Кроме того, время задержки увеличивается с увеличением ММ ПЭО и сокращается в присутствии осмотического агента в слое лекарственного средства. Остаточное содержание апремиласта является самым высоким для состава сердцевинки таблетки 7-4 и уменьшается для составов сердцевинки таблетки 7-5 и 7-6 с увеличением фракции высокомолекулярного ПЭО (600 кДа) и осмотического агента (например, NaCl). У рецептов с высоким молекулярным весом PWO в присутствии осмотического агента (7-2 по сравнению с 7-5 и 7-3 по сравнению с 7-6) наблюдали общее улучшение характеристик растворения.

[148] Затем готовили составы сердцевинки таблеток с 7-7 по 7-12, включающие слои лекарственного средства, приведенные в Таблице 28, и такой же набухающий слой, как указано выше.

Таблица 28. Составы сердцевинки таблеток с 7-7 по 7-12 (100 мг)

сердцевинка таблетки рецептура	7-7	7-8	7-9	7-10	7-11	7-12
	Слой лекарственного средства					
Ингредиент	Внутригранулярный (% смеси)					
50% АРМ: НРМСАS-L SDD	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5
ПЭО (300 кДа)	30,75	28,25	25,75	61,50	56,50	51,50
ПЭО (200 кДа)	30,75	28,25	25,75	---	---	---
NaCl	---	5,0	10,0	---	5,0	10,0
стеарат Mg	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
	Внегранулированный (% смеси)					
Ингредиент	Внегранулированный (% смеси)					
cSiO ₂	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
стеарат Mg	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

[149] Растворение составов с 7-7 по 7-12 оценивали с использованием тех же условий, что и приведенные выше.

[150] Результаты приведены в таблице 29 и на фигуре 9.

Таблица 29. Растворение составов сердцевины таблеток, описанных в Таблице 28

Сердцевина таблетки Состав	Время задержки (ч)	Остаток (%)	t_{70} (ч)	RR нулевого порядка (%/ч) ¹
7-7	1,4	16	15,2	5,8
7-8	1,9	19	11,5	7,5
7-9	2	27	13,7	7,0
7-10	2,9	20	17,7	5,2
7-11	2,7	14	11,0	7,6
7-12	1,9	14	10,3	8,3

¹скорость высвобождения рассчитывали в пределах 5-10 часов

[151] Как видно из таблицы 29 и на фигуре 9, и время задержки, и процент остаточного апремиласта увеличиваются с увеличением содержания осмотического агента в слое лекарственного средства у композиций с 7-7 по 7-9, содержащих смесь двух марок ПЭО. Время задержки и остаточный апремиласт уменьшаются или остаются неизменными при увеличении содержания осмотического агента у композиций с ПЭО с высокой молекулярной массой (с 7-10 по 7-12). Состав 7-12 продемонстрировал желаемые характеристики с наименьшим количеством остаточного апремиласта и коротким временем задержки, в то время как она содержала один сорт ПЭО и 10% NaCl.

[152] В целом, минимизация остаточного содержания при растворении зависела как от концентрации хлорида натрия, так и от молекулярной массы ПЭО в слое лекарственного средства, при этом наименьшее остаточное содержание было обнаружено в рецептуре с 10% хлорида натрия и ПЭО с самой высокой молекулярной массой (PolyOx WSR 205, ММ=600кДа). Повышенные содержания хлорида натрия (5% и 10% от слоя лекарственного средства) уменьшают время задержки и увеличивают скорость высвобождения для составов с высокой молекулярной массой ПЭО (7-3 по сравнению с 7-6 и с 7-10 по 7-12). Наименьшее время задержки наблюдали в рецептуре с 10% NaCl и ПЭО с наименьшей молекулярной массой (PolyOx WSR N80, молекулярная масса=200 кДа). Желаемая рецептура позволит уменьшить остаточное содержание и время задержки при самой простой рецептуре; следовательно, рецептура 7-12 показала лучшие общие результаты как в раунде 1, так и в раунде 2 с временем задержки 1,9 часа, остаточном содержании 14% и использованием только одной марки ПЭО (PolyOx WSR N750 LEO) с 10% хлорида натрия.

[153] В исследованиях стабильности рецептура сердцевины таблетки 7-8 показала некоторую степень кристалличности по данным PXRD и снижение растворения через 3 месяца и 6 месяцев при 40°C/относительной влажности 75% (фигуры 10А и 10В). В отличие от этого, состав сердцевины таблетки 7-12 не показал какой-либо кристалличности или изменений растворения через 6 месяцев при 40°C/75% относительной влажности (фигуры 11А и 11В). Состав сердцевины таблетки 7-8 не показал никаких изменений при 30°C/65% относительной влажности через 3 месяца или 6 месяцев (фигуры 10В и 11В). Чтобы

гарантировать чувствительность метода PXRD в отношении обнаружения кристаллического лекарственного средства в образцах рецептуры после испытания стабильности, в качестве эталона в этих измерениях использовали 0,5% измельченного API в стандартной SDD (рис. 10B и 11B).

[154] Никаких изменений в растворении или кристалличности не наблюдалось у 7-8 и 7-12 при 25°C/60% относительной влажности и 30°C/65% относительной влажности, в то время как 7-12 оставался стабильным в этих условиях. Было установлено, что нерастворенное лекарственное средство в среде растворения в сочетании с остатком в таблетке обуславливает разницу в % растворенной дозы для образцов с пониженной эффективностью (для этого состава ожидается примерно 10-15% остаточного содержания лекарственного средства в оболочке таблетки) (фигура 10A). Ацетонитрил (ACN) добавляли через 24 часа и гомогенизировали ванны, чтобы гарантировать полное растворение остаточного лекарственного средства в таблетке (фигуры 10A и 11A).

[155] Эти данные демонстрируют, что ПЭО с высокой молекулярной массой в слое лекарственного средства полезен для обеспечения адекватных характеристик растворения в условиях ускоренного испытания стабильности - 30°C/65% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности. Присутствие NaCl в слое лекарственного средства в таких ситуациях обеспечивает адекватное время задержки.

[156] Вышеизложенные примеры являются лишь иллюстрацией вариантов осуществления раскрываемых способов, описанных в настоящем документе, и не предназначены для ограничения раскрываемых способов. Предполагается, что вариации и изменения, которые являются очевидными для специалиста в данной области техники, находятся в пределах объема и сущности настоящего изобретения, которые определены в прилагаемой формуле изобретения.

[157] Все литературные источники, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитируемые в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки в той же мере, как если бы каждый документ был отдельно и конкретно указан как включенный посредством ссылки и был представлен во всей своей полноте в данном документе.

[158] Использование терминов в единственном числе, множественном числе, выражения «по меньшей мере один» и подобных определений в контексте описания вариантов осуществления настоящего изобретения (особенно в контексте нижеследующей формулы изобретения) должны толковаться как охватывающие как единственное число, так и множественное число, если в данном документе не указано иное или иное явно не противоречит контексту. Применение термина «по меньшей мере один» с последующим перечнем из одного или нескольких элементов (например, «по меньшей мере один из А и В») следует рассматривать как означающий один элемент, выбранный из перечисленных элементов (А или В) или любой комбинации из двух или нескольких перечисленных элементов (А и В), если иное не указано в данном документе или явно не противоречит контексту. Термины «предусматривающий», «имеющий», «включающий» и «содержащий»

следует толковать как открытые термины (т. е., означающие «включающий без ограничения»), если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено лишь для того, чтобы служить кратким способом обращения по отдельности к каждому отдельному значению, попадающему в данный диапазон, если не указано иное в данном документе, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в данном документе, или иное явно не противоречит контексту. Использование любых и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, «такой как»), предусмотренных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего разъяснения вариантов осуществления настоящего изобретения и не накладывает ограничений на объем настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одна формулировка в настоящем описании не должна истолковываться как указывающая на какой-либо незаявленный элемент как существенный для практического осуществления настоящего изобретения

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная лекарственная форма, включающая:
сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий апремиласт и ацетат-сукцинат гипромеллозы (ГПМЦАС) в аморфной твердой дисперсии, и (ii) набухающий слой, содержащий один или несколько набухающих полимеров, и
слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки,
где поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.
2. Пероральная лекарственная форма по п. 1, где содержание апремиласта составляет 6-15 масс.% от сердцевины таблетки.
3. Пероральная лекарственная форма по п. 1 или п. 2, где твердую дисперсию получают с помощью распылительной сушки.
4. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-3, где содержание ГПМЦАС составляет 6-15 масс.% от сердцевины таблетки.
5. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-4, где массовое соотношение апремиласта и ГПМЦАС в сердцевине таблетки составляет от 45:55 до 55:45.
6. Пероральная лекарственная форма по п. 5, где массовое соотношение апремиласта и ГПМЦАС составляет от 48:52 до 52:48.
7. Пероральная лекарственная форма по п. 5, где массовое соотношение апремиласта и ГПМЦАС составляет 50:50.
8. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-7, где слой лекарственного средства дополнительно содержит одно или несколько из следующего: водорастворимый полимер, разбавитель, осмотический агент и смазывающее вещество.
9. Пероральная лекарственная форма по п. 8, где содержание водорастворимого полимера составляет 30-55 масс.% от сердцевины таблетки.
10. Пероральная лекарственная форма по п. 8 или п. 9, где водорастворимый полимер включает полиэтиленоксид.
11. Пероральная лекарственная форма по п. 10, где средняя молекулярная масса этиленоксида составляет 200000-600000 Да.
12. Пероральная лекарственная форма по п. 11, где слой лекарственного средства содержит полиэтиленоксид со средней молекулярной массой 200000 Да.
13. Пероральная лекарственная форма по п. 11, где слой лекарственного средства содержит полиэтиленоксид со средней молекулярной массой 300000 Да.
14. Пероральная лекарственная форма по п. 11, где слой лекарственного средства содержит полиэтиленоксид со средней молекулярной массой 600000 Да.
15. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 8-14, где массовое соотношение водорастворимого полимера и апремиласта в слое лекарственного средства составляет 2-6:1.
16. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 8-15, где разбавитель включает маннит.

17. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 8-16, где содержание разбавителя составляет 2-7 масс.% от сердцевины таблетки.

18. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 8-17, где слой лекарственного средства содержит внутригранулярный разбавитель и внегранулярный разбавитель.

19. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 8-18, где содержание осмотического агента в слое лекарственного средства составляет 3-8 масс.% от сердцевины таблетки.

20. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 8-19, где осмотический агент в слое лекарственного средства включает хлорид натрия.

21. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 8-20, где смазывающее вещество включает стеарат магния.

22. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 8-21, где содержание смазывающего вещества в слое лекарственного средства составляет 0,05-0,5 масс.% от сердцевины таблетки.

23. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-22, где слой лекарственного средства дополнительно содержит внегранулярное вещество, улучшающее скольжение, внегранулярное смазывающее вещество или и то, и другое.

24. Пероральная лекарственная форма по п. 23, где внегранулярное вещество, улучшающее скольжение, содержит диоксид кремния.

25. Пероральная лекарственная форма по п. 23 или п. 24, где внегранулярное смазывающее вещество включает стеарат магния.

26. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-25, где массовое соотношение слоя лекарственного средства и набухающего слоя в сердцевине таблетки составляет 2:1.

27. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-26, где набухающий полимер содержит полиэтиленоксид.

28. Пероральная лекарственная форма по п. 27, где средняя молекулярная масса этиленоксида составляет 5000000 Да.

29. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-28, где набухающий слой дополнительно содержит одно или несколько из следующего: осмотический агент, разбавитель, смазывающее вещество и краситель.

30. Пероральная лекарственная форма по п. 29, где осмотический агент в набухающем слое включает хлорид натрия.

31. Пероральная лекарственная форма по п. 29 или п. 30, где содержание осмотического агента в набухающем слое составляет 2,5-3,5 масс.% от сердцевины таблетки.

32. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 29-31, где разбавитель в набухающем слое включает микрокристаллическую целлюлозу.

33. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 29-32, где содержание

разбавителя в набухающем слое составляет 7-10 масс.% от сердцевины таблетки.

34. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 29-33, где смазывающее вещество в набухающем слое включает стеарат магния.

35. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 29-34, где содержание смазывающего вещества в набухающем слое составляет 0,05-0,5 масс.% от сердцевины таблетки.

36. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 29-35, где краситель включает оксид железа красный.

37. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 29-36, где содержание красителя составляет 0,05-0,5 масс.% от сердцевины таблетки.

38. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-37, где оболочка содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль.

39. Пероральная лекарственная форма по п. 38, где массовое соотношение ацетата целлюлозы и полиэтиленгликоля в оболочке составляет 3,5-4,5:1.

40. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-39, где оболочка составляет 6,5-8,5 масс.% от общей массы пероральной лекарственной формы.

41. Пероральная лекарственная форма по п. 40, где оболочка составляет 7,5 масс.% от общей массы пероральной лекарственной формы.

42. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-41, дополнительно содержащая подслоем между сердцевиной таблетки и слоем оболочки.

43. Пероральная лекарственная форма по п. 42, где подслоем содержит гидроксипропилметилцеллюлозу.

44. Пероральная лекарственная форма по п. 42 или п. 43, где массовая доля подслоя составляет 2-4 масс.% от пероральной лекарственной формы.

45. Пероральная лекарственная форма по п. 44, где массовая доля подслоя составляет 2,3 масс.% от пероральной лекарственной формы.

46. Пероральная лекарственная форма по п. 44, где массовая доля подслоя составляет 3,4 масс.% от пероральной лекарственной формы.

47. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-46, где слой лекарственного средства содержит внутригранулярную составляющую и внегранулярную составляющую.

48. Пероральная лекарственная форма по п. 47, где внегранулярная составляющая включает смазывающее вещество и вещество, улучшающее скольжение.

49. Пероральная лекарственная форма по п. 48, где внегранулярная составляющая дополнительно включает разбавитель.

50. Пероральная лекарственная форма по п. 49, где смазывающее вещество содержит стеарат магния, вещество, улучшающее скольжение, содержит диоксид кремния, и разбавитель содержит маннит.

51. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 47-50, где внутригранулярная составляющая содержит апремилласт, НРМСАС, полиэтиленоксид и

маннит, а также внутригранулярное смазывающее вещество.

52. Пероральная лекарственная форма по п. 51, где внутригранулярное смазывающее вещество содержит стеарат магния.

53. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 49-52, где маннит присутствует как во внутригранулярной составляющей, так и во внегранулярной составляющей.

54. Пероральная лекарственная форма по п. 53, содержащая 55-57% общего количества присутствующего маннита во внутригранулярной составляющей и 43-45% общего количества присутствующего маннита во внегранулярной составляющей.

55. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 47-54, где набухающий слой дополнительно содержит смазывающее вещество.

56. Пероральная лекарственная форма по п. 55, где смазывающее вещество набухающего слоя содержит стеарат магния.

57. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 47-56, где внутригранулярная составляющая слоя лекарственного средства содержит хлорид натрия.

58. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 47-57, дополнительно содержащая слой окрашенной оболочки, который составляет 3-5 масс.% от пероральной лекарственной формы.

59. Пероральная лекарственная форма по п. 58, где массовая доля окрашенной оболочки составляет 3,4 масс.% от пероральной лекарственной формы.

60. Пероральная лекарственная форма, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий апремилласт в количестве 8-11 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS) в количестве 8-11 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, маннит в количестве 2-7 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, полиэтиленоксид с молекулярной массой 200 000 в количестве 40-45 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, стеарат магния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и коллоидный диоксид кремния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, где апремилласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий полиэтиленоксид с молекулярной массой 5000000 Да в количестве 18-25 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, микрокристаллическую целлюлозу в количестве 7-10 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 1,5-3,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, оксид железа в количестве 0,01-0,2 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и стеарат магния в количестве 0,05-0,3 масс.% от общей массы сердцевины таблетки; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; где поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

61. Пероральная лекарственная форма по п. 60, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий

75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 22,1 мг маннита, 314,8 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 200000 Да, 2,4 мг стеарата магния и 2,5 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 159,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 63,4 мг микрокристаллической целлюлозы, 21,1 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,2 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; где поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

62. Пероральная лекарственная форма по п. 60, включающая:

серцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 55 мг апремиласта, 55 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 16,2 мг маннита, 230,9 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 200000 Да, 1,7 мг стеарата магния и 1,8 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 117 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 46,5 мг микрокристаллической целлюлозы, 15,5 мг хлорида натрия, 0,4 мг оксида железа и 0,9 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

63. Пероральная лекарственная форма по п. 60, включающая:

серцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 27,5 мг апремиласта, 27,5 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 8,1 мг маннита, 115,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 200000 Да, 1,0 мг стеарата магния и 0,9 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 58,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 23,3 мг микрокристаллической целлюлозы, 7,8 мг хлорида натрия, 0,2 мг оксида железа и 0,5 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

64. Пероральная лекарственная форма, включающая:

серцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий апремиласт в количестве 9-15 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS) в количестве 10-15 масс.% от общей массы сердцевины

таблетки, маннит в количестве 0-27 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, полиэтиленоксид с молекулярной массой от 200 000 до 300 000 Да или его смесь в количестве 30-40 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 2-8 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, стеарат магния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и коллоидный диоксид кремния в количестве 0,1-0,5 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий полиэтиленоксид с молекулярной массой 5000000 Да в количестве 15-25 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, микрокристаллическую целлюлозу в количестве 5-10,0 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, хлорид натрия в количестве 2-4 масс.% от общей массы сердцевины таблетки, оксид железа в количестве 0,01-0,1 масс.% от общей массы сердцевины таблетки и стеарат магния в количестве 0,05-0,3 масс.% от общей массы сердцевины таблетки; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

65. Пероральная лекарственная форма по п. 64, включающая:

серцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 100 мг апремиласта, 100 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 301,4 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой от 200 000 до 300 000 Да или его смеси, 26,7 мг хлорида натрия, 2,6 мг стеарата магния и 2,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 173,1 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 68,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,9 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

66. Пероральная лекарственная форма по п. 64, включающая:

серцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 100 мг апремиласта, 100 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 274,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 300 000 Да, 53,3 мг хлорида натрия, 2,6 мг стеарата магния и 2,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 173,1 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 68,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 22,9 мг хлорида натрия, 0,5 мг оксида железа и 1,3 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат

целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

67. Пероральная лекарственная форма по п. 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 226,0 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой от 200 000 до 300 000 Да или его смеси, 20,0 мг хлорида натрия, 2,0 мг стеарата магния и 2,0 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 129,8 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 51,6 мг микрокристаллической целлюлозы, 17,2 мг хлорида натрия, 0,4 мг оксида железа и 1,0 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

68. Пероральная лекарственная форма по п. 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 75 мг апремиласта, 75 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 206,0 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 300 000 Да, 40,0 мг хлорида натрия, 2,0 мг стеарата магния и 2,0 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 129,8 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 51,6 мг микрокристаллической целлюлозы, 17,2 мг хлорида натрия, 0,4 мг оксида железа и 1,0 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

69. Пероральная лекарственная форма по п. 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 55 мг апремиласта, 55 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 165,7 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой от 200 000 до 300 000 Да или его смеси, 14,7 мг хлорида натрия, 1,4 мг стеарата магния и 1,5 мг коллоидного диоксида кремния, где апреиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 95,2 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 37,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 12,6 мг хлорида натрия, 0,3 мг оксида железа и 0,7 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной

формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

70. Пероральная лекарственная форма по п. 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 55 мг апремиласта, 55 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 151,1 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 300 000 Да, 29,3 мг хлорида натрия, 1,4 мг стеарата магния и 1,5 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 95,2 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 37,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 12,6 мг хлорида натрия, 0,3 мг оксида железа и 0,7 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

71. Пероральная лекарственная форма по п. 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 27,5 мг апремиласта, 27,5 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 82,9 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой от 200 000 до 300 000 Да или его смеси, 7,3 мг хлорида натрия, 0,8 мг стеарата магния и 0,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 47,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 18,9 мг микрокристаллической целлюлозы, 6,3 мг хлорида натрия, 0,1 мг оксида железа и 0,4 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного средства.

72. Пероральная лекарственная форма по п. 64, включающая:

сердцевину таблетки, включающую (i) слой лекарственного средства, содержащий 27,5 мг апремиласта, 27,5 мг ацетат-сукцината гипромеллозы (ГПМЦАС), 75,5 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 300 000 Да, 14,7 мг хлорида натрия, 0,4 мг стеарата магния и 0,7 мг коллоидного диоксида кремния, где апремиласт и ГПМЦАС находятся в твердой дисперсии;

(ii) набухающий слой, содержащий 47,6 мг полиэтиленоксида с молекулярной массой 5000000 Да, 18,9 мг микрокристаллической целлюлозы, 6,3 мг хлорида натрия, 0,1 мг оксида железа и 0,4 мг стеарата магния; и

слой оболочки, нанесенный на сердцевину таблетки и содержащий ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль; при этом поверхность пероральной лекарственной формы содержит по меньшей мере одно отверстие для высвобождения лекарственного

средства.

73. Способ лечения пациента, страдающего заболеванием или расстройством, улучшение которого происходит благодаря ингибированию PDE4, включающий введение пациенту пероральной лекарственной формы по любому из пп. 1-72 один раз в сутки после еды.

74. Способ по п. 73, где заболевание или расстройство представляет собой псориаз, псориатический артрит или болезнь Бехчета.

75. Способ по п. 73, где заболевание или расстройство представляет собой колит, воспалительное заболевание кишечника или гнойный гидраденит.

76. Способ по п. 75, где заболевание или расстройство представляет собой колит.

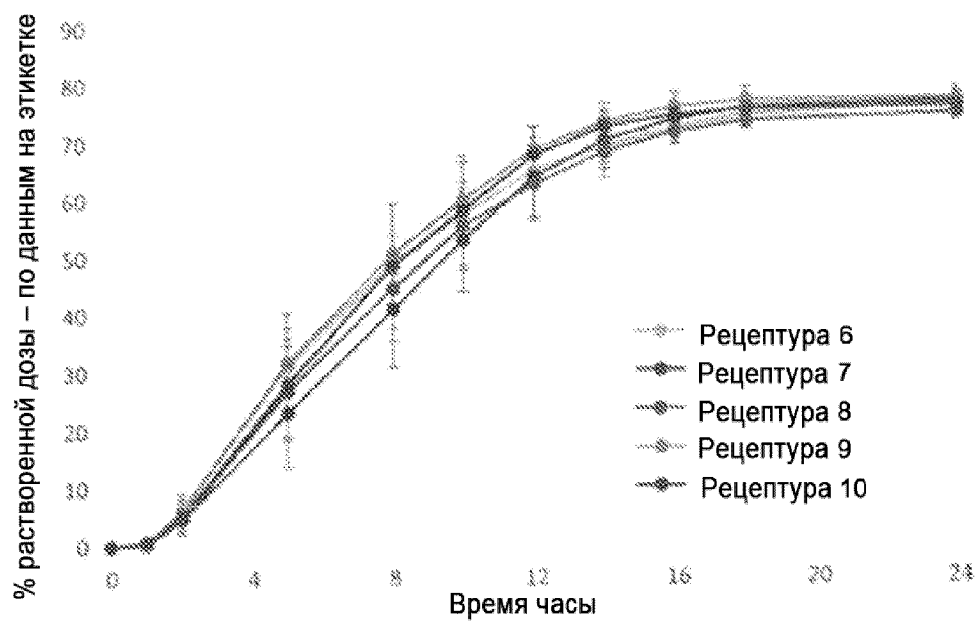
77. Способ по п. 76, где колит представляет собой язвенный колит.

78. Способ по п. 75, где заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

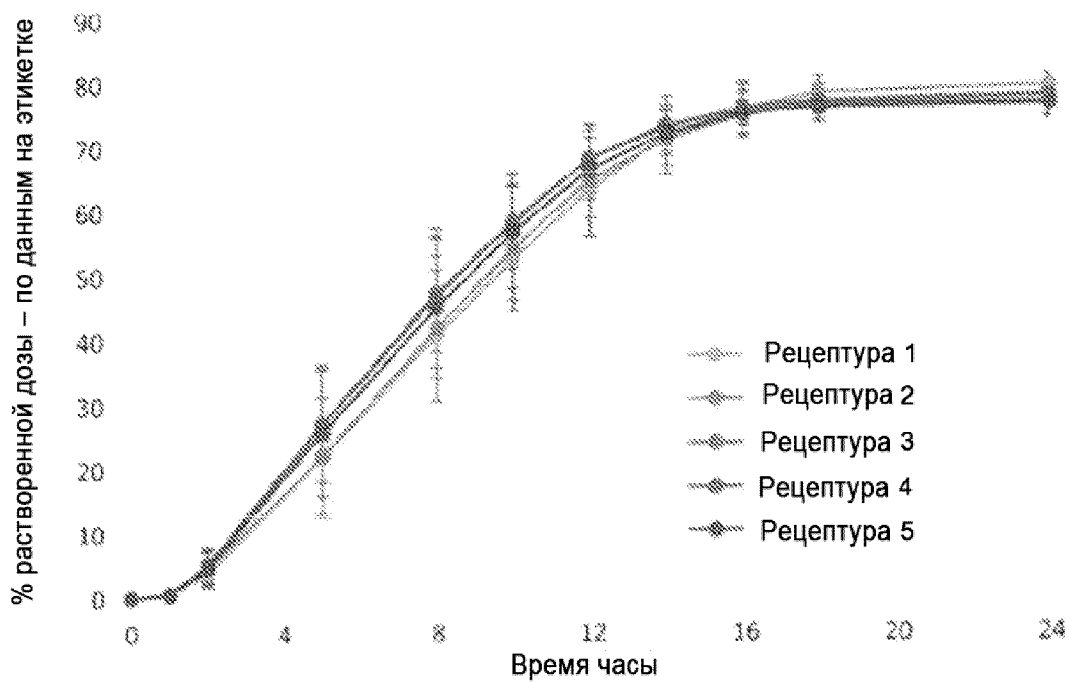
79. Способ по п. 75, где заболевание или расстройство представляет собой гнойный гидраденит.

По доверенности

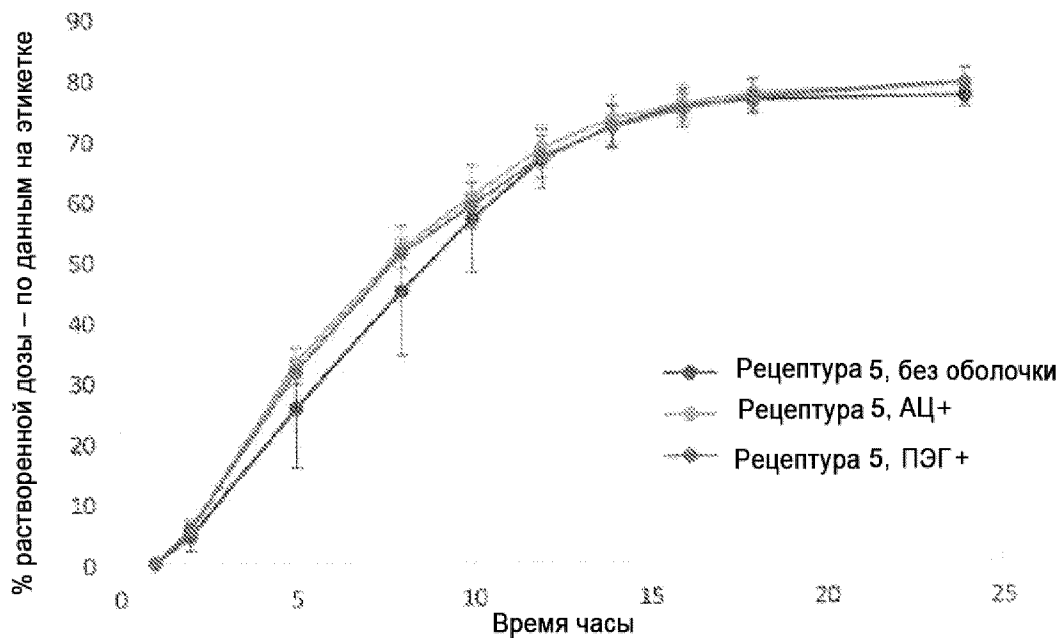
1/7



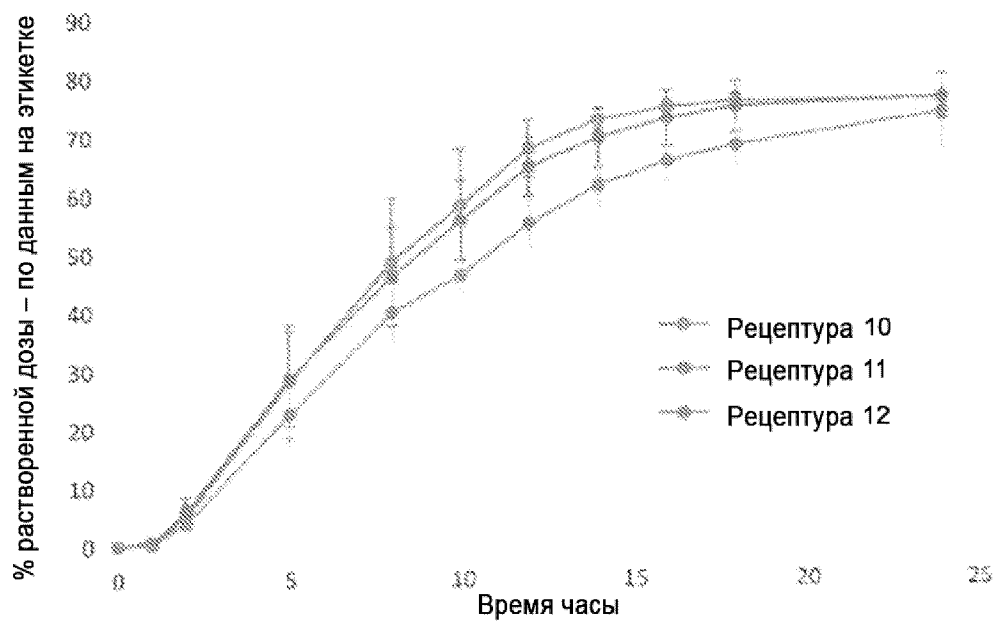
ФИГ.1



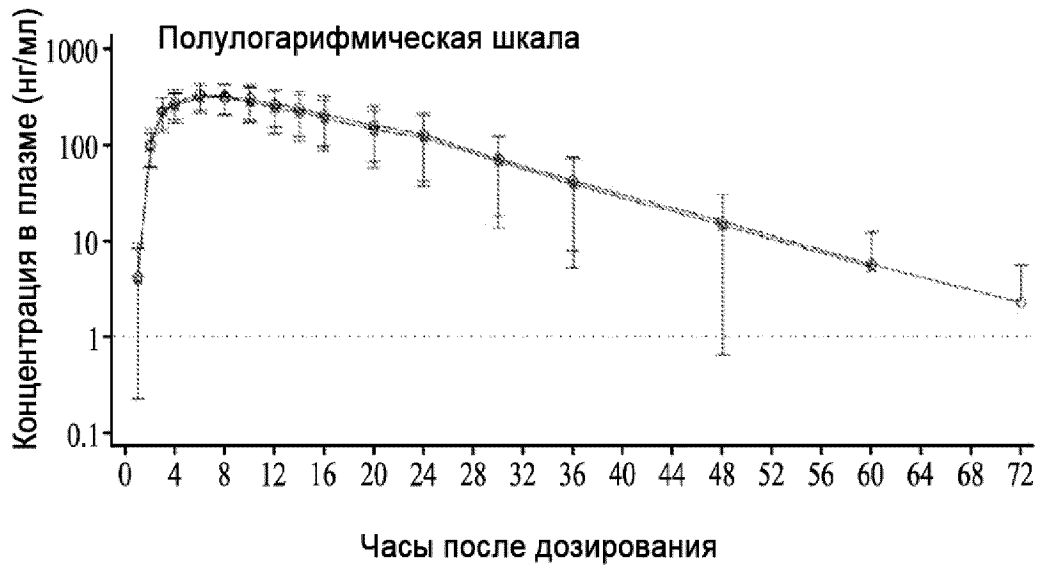
ФИГ.2



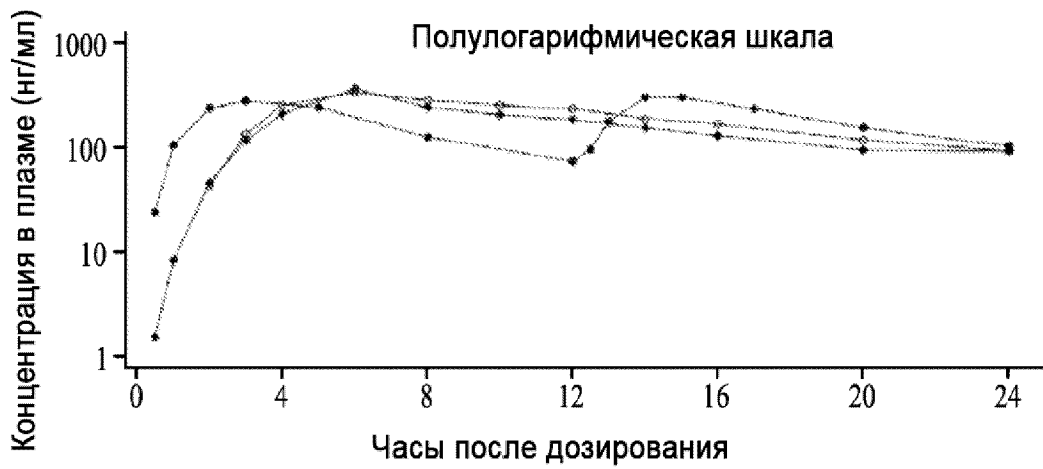
ФИГ.3



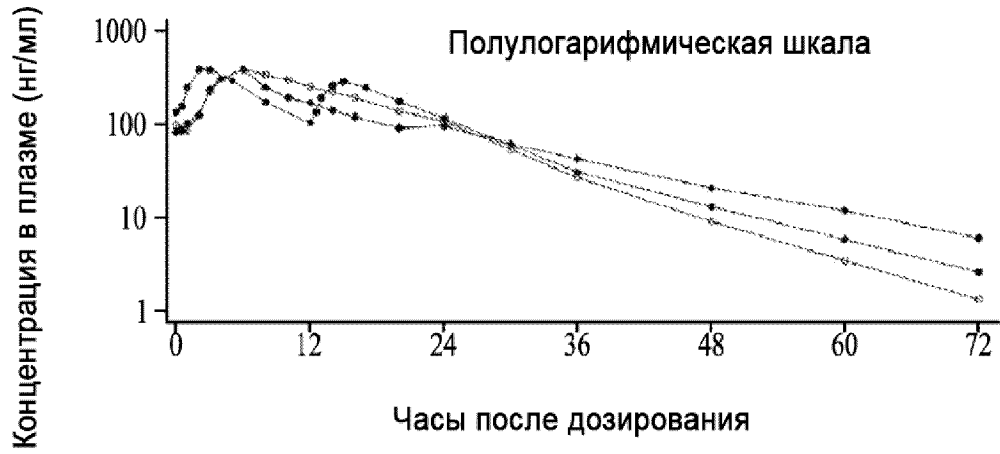
ФИГ.4



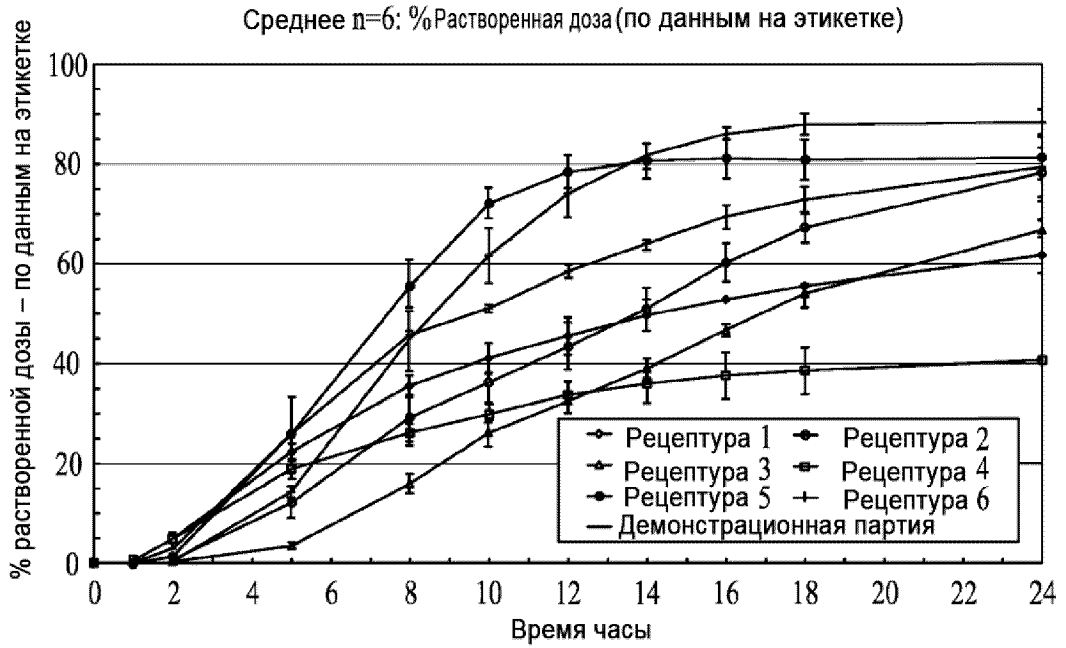
ФИГ.5



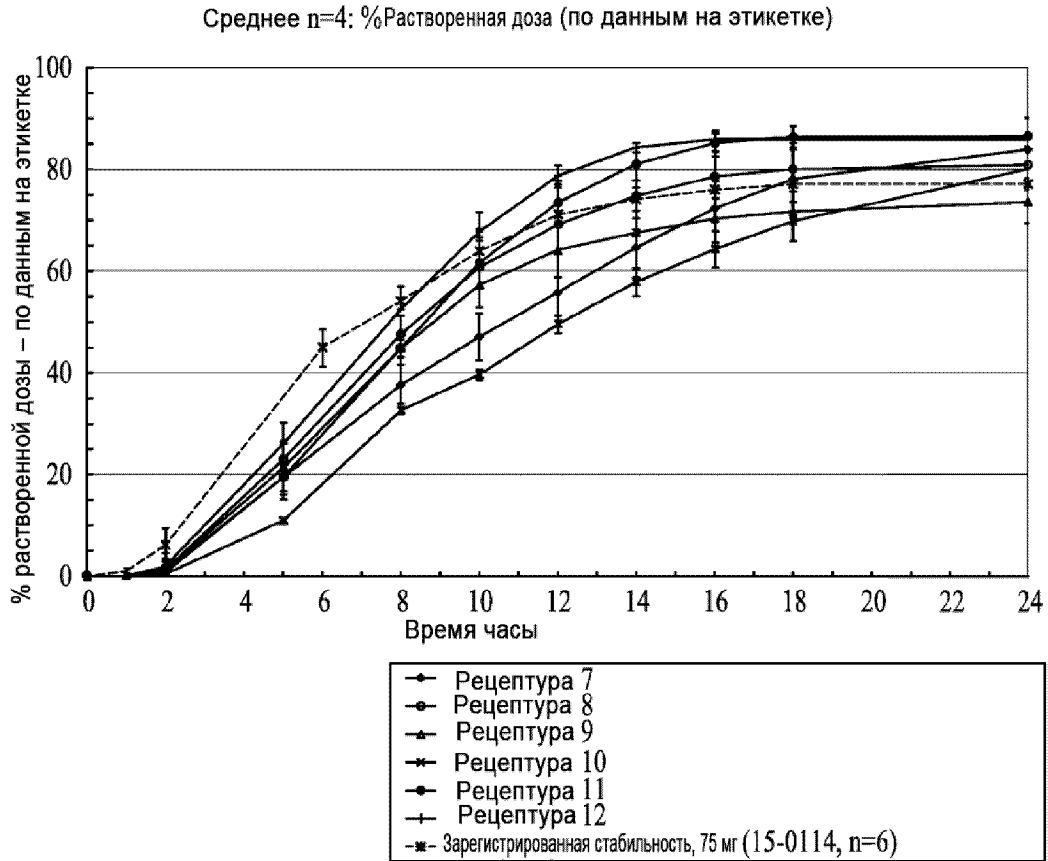
ФИГ.6



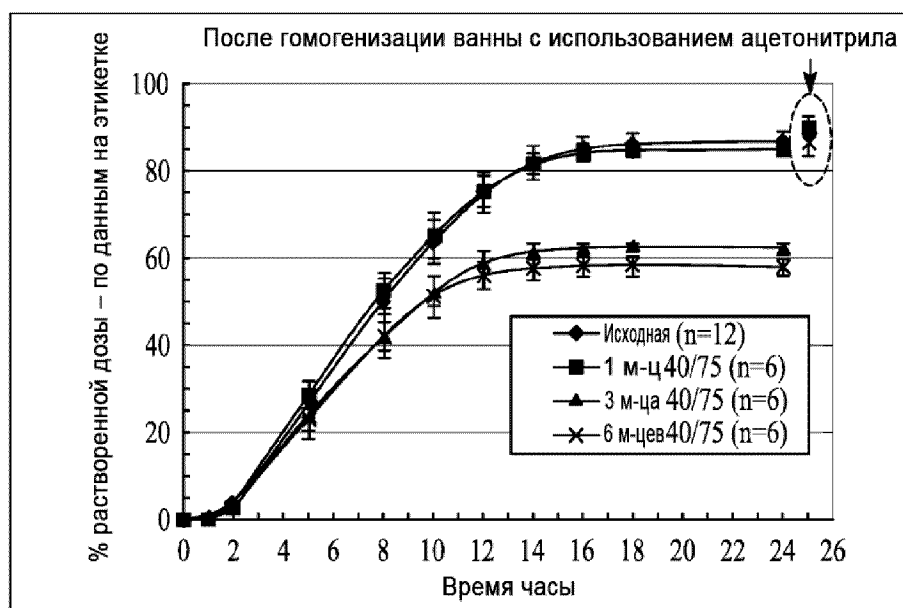
ФИГ.7



ФИГ.8

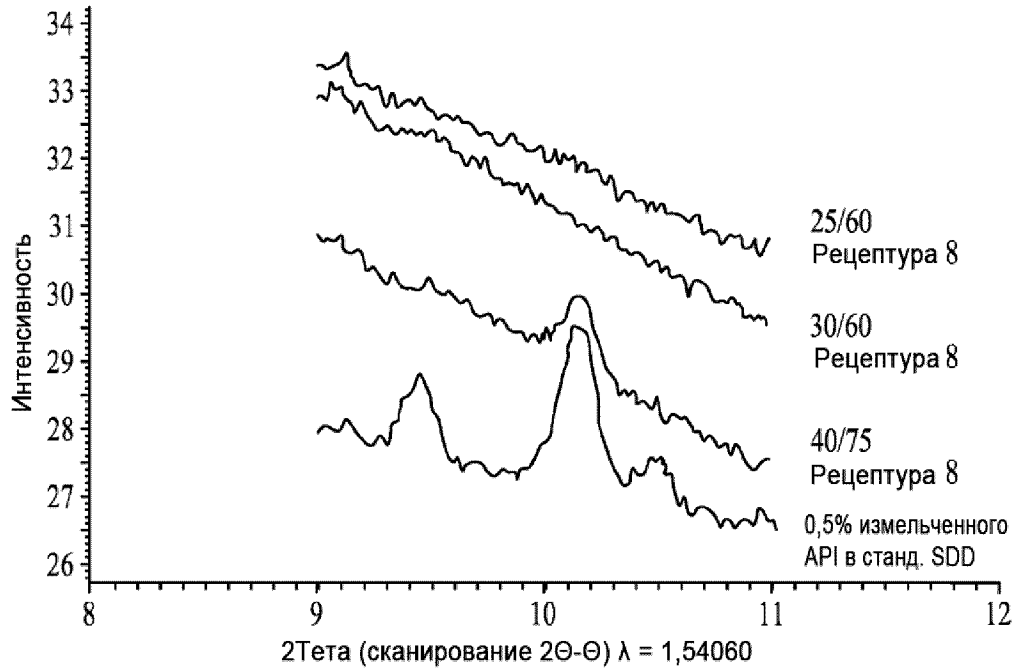


ФИГ.9

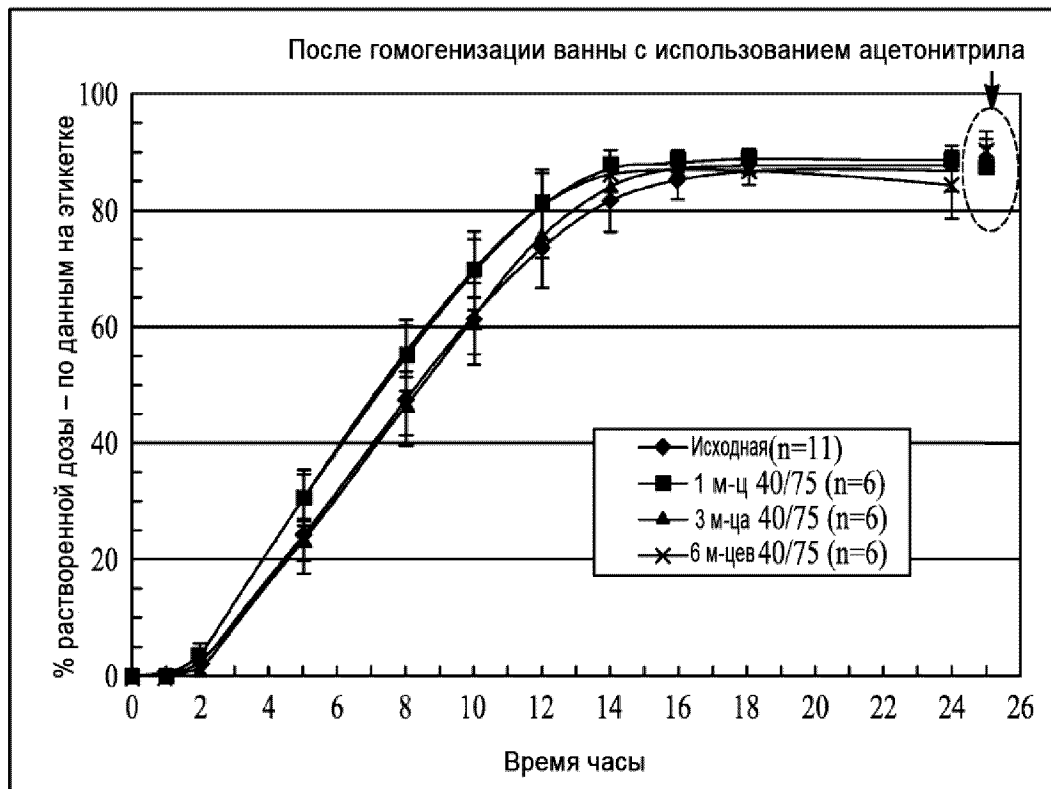


ФИГ.10А

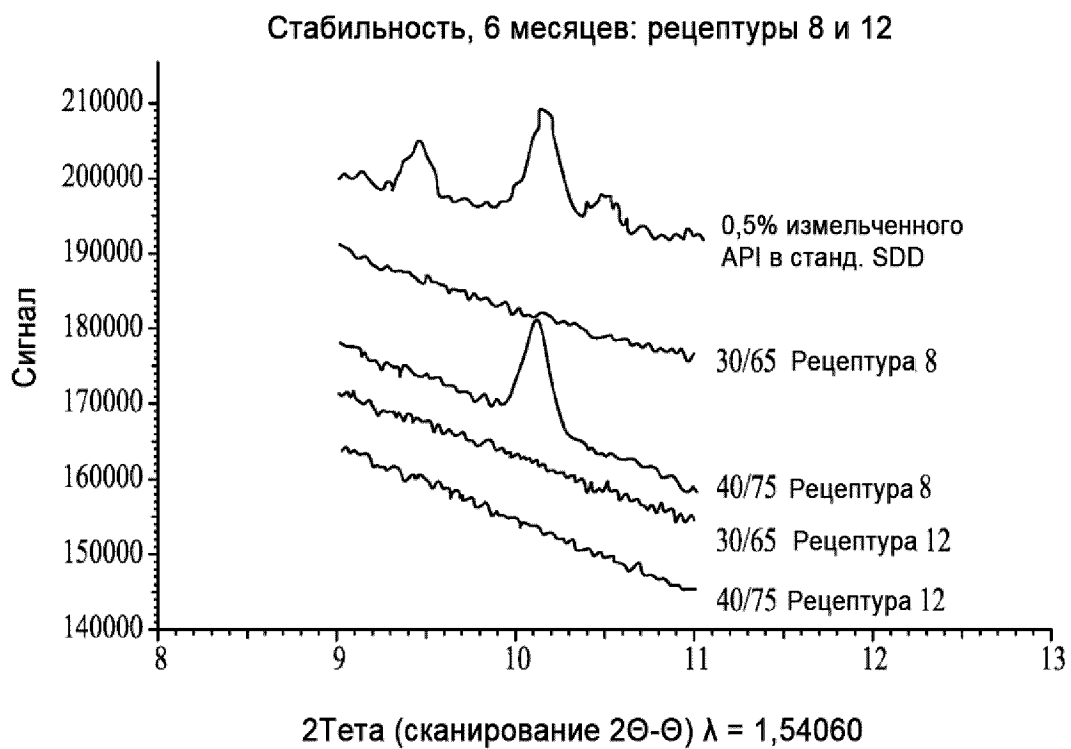
Стабильность, 3 месяца Рецепт 8



ФИГ.10В



ФИГ.11А



ФИГ.11В