

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 495**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2005 E 14172390 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017 EP 2801354**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden un éster del ácido fumárico**

30 Prioridad:

**08.10.2004 DK 200401546**

**10.11.2004 DK 200401736**

**11.02.2005 DK 200500211**

**23.03.2005 DK 200500419**

**16.06.2005 US 691513 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.07.2017**

73 Titular/es:

**FORWARD PHARMA A/S (100.0%)**

**Østergade 24 A 1**

**1100 København K, DK**

72 Inventor/es:

**NILSSON, HENRIK;**

**SCHÖNHARTING, FLORIAN;**

**MÜLLER, BERND W. y**

**ROBINSON, JOSEPH R.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 525 495 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden un éster del ácido fumárico

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación controlada para uso oral tal y como se definen en las reivindicaciones que consisten en dimetilfumarato como sustancia activa. Las composiciones son adecuadas para su uso en el tratamiento de, por ejemplo, psoriasis u otros trastornos hiperproliferativos, inflamatorios o autoinmunes y están diseñadas para liberar el éster del ácido fumárico de forma controlada de tal modo que se puede evitar que haya altas concentraciones locales de la sustancia activa en el tracto gastrointestinal después de su administración oral y, de ese modo, permitir una reducción de los correspondientes efectos secundarios gastrointestinales.

## 15 Antecedentes de la invención

Los ésteres del ácido fumárico, es decir, el dimetilfumarato en combinación con etilhidrogenofumarato se han usado para el tratamiento de la psoriasis durante muchos años. La combinación se comercializa bajo el nombre comercial Fumaderm®. Se presenta en forma de comprimidos destinados para uso oral y está disponible en dos concentraciones de dosificación diferentes (Fumaderm® initial y Fumaderm®):

	Fumaderm® Initial	Fumaderm®
Dimetilfumarato	30 mg	120 mg
Sal de calcio del etilhidrogenofumarato	67 mg	87 mg
Sal de magnesio del etilhidrogenofumarato	5 mg	5 mg
Sal de zinc del etilhidrogenofumarato	3mg	3mg

Las dos concentraciones están destinadas a ser aplicadas en un régimen de dosificación individual, empezando con Fumaderm® initial en una dosis ascendente y, a continuación, después de por ejemplo tres semanas de tratamiento, cambiando a Fumaderm®. Tanto Fumaderm® initial como Fumaderm® son comprimidos recubiertos entéricos.

Otra composición comercializada es Fumaraat 120® que contiene 120 mg de dimetilfumarato y 95 mg de monoetilfumarato cálcico (TioFarma, Oud-Beijerland, Países Bajos). En una reciente publicación (Litjens *et al.* Br. J. Clin. Pharmacol. 2004, vol. 58:4, págs. 429-432), se describe el perfil farmacocinético de Fumaraat 120® en sujetos sanos. Los resultados muestran que después de una dosis oral única de Fumaraat 120® se produce un aumento en la concentración sérica de monometilfumarato y solo se observan concentraciones insignificantes de dimetilfumarato y ácido fumárico. Los resultados indican que el dimetilfumarato se hidroliza rápidamente a monometilfumarato en un ambiente alcalino pero, de acuerdo con los autores, no en un ambiente ácido. Como la composición tiene un recubrimiento entérico, se considera que la absorción del fumarato tiene lugar principalmente en el intestino delgado, donde, antes de su absorción, el dimetilfumarato se hidroliza al monoéster gracias al ambiente alcalino o puede convertirse rápidamente gracias a las esterasas presentes en la circulación. Además, el estudio muestra que  $t_{\text{máx}}$  y  $C_{\text{máx}}$  están sometidos al efecto de los alimentos, es decir,  $t_{\text{máx}}$  se prolonga (la mediana en condiciones de ayuno es 182 min, mientras que la mediana después de ingerir alimentos es 361 min) [el tiempo de retardo es de 90 min en ayuno y de 300 min después de ingerir alimentos] y  $C_{\text{máx}}$  decrece (en ayunas: 0,84 mg/l, después de ingerir alimentos: 0,48 mg/l) por efecto de la ingesta simultánea de alimentos. Otro estudio (Reddingius W.G. Bioanalysis and Pharmacokinetics of Fumarates in Humans. Dissertation ETH Zurich No. 12199 (1997)) en sujetos sanos con dos comprimidos de Fumaderm® P forte arrojó valores de  $C_{\text{máx}}$  (determinados como monoetil- o monometilfumarato) en un rango de 1,0 a 2,4 µg/ml y un  $t_{\text{máx}}$  en un rango de 4,8 a 6,0 horas.

Las patentes US 6277882 y US 6355676 describen, respectivamente, el uso de hidrogenofumaratos de alquilo y el uso de ciertas sales de ésteres monoalquílicos del ácido fumárico en la preparación de microcomprimidos para el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica, la neurodermatitis y la enteritis regional de Crohn. La patente US 6509376 describe el uso de ciertos dialquilfumaratos para la preparación de preparaciones farmacéuticas para uso en la medicina de trasplantes o en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. La patente US 4959389 describe composiciones que contienen diferentes sales de éster monoalquílico del ácido fumárico por sí solas o en combinación con dialquilfumarato. El documento GB 1153927 se refiere a composiciones médicas que comprenden anhídrido dimetilmaleico y/o ácido dimetilmaleico y/o compuestos de un ácido dimetilmaleico. El caso publicado "Treatment of disseminated granuloma annulare with fumaric acid esters" de BMC Dermatology, vol. 2, no.5, 2002, se refiere al tratamiento con ésteres del ácido fumárico.

Sin embargo, el tratamiento con fumaratos como, por ejemplo, Fumaderm® provoca frecuentemente efectos secundarios gastrointestinales tales como, por ejemplo, plenitud, diarrea, calambres en la parte superior del abdomen, flatulencia y náuseas.

- 5 Por consiguiente, hay una necesidad de desarrollar composiciones que comprendan uno o más ésteres del ácido fumárico terapéuticamente o profilácticamente activos que proporcionen un tratamiento mejorado con una reducción de los correspondientes efectos secundarios gastrointestinales después de su administración oral.

- Además, los productos actualmente disponibles en el mercado, contienen una combinación de dos ésteres diferentes, de los cuales, uno de los ésteres (concretamente el etilhidrogenofumarato, que es el éster monoetilico del ácido fumárico) está presente en forma de tres sales diferentes (es decir, la sal de calcio, la de magnesio y la de zinc). Aunque cada forma individual puede tener su propio perfil terapéutico, sería conveniente contar con un producto mucho más sencillo, si es posible, para obtener un efecto terapéutico adecuado.
- 10
- 15 Los presentes inversores consideran que se puede obtener un régimen de tratamiento mejorado mediante la administración de una composición farmacéutica diseñada para aportar la sustancia activa de forma controlada, es decir, de forma prolongada, lenta y/o retardada en comparación con el producto disponible en el mercado. Además, se considera que en lugar de usar una combinación de diferentes ésteres del ácido fumárico, se puede conseguir una respuesta terapéutica adecuada mediante el uso de un solo éster del ácido fumárico por sí solo tal como el
- 20 ácido dimetilfumárico.

#### Breve descripción de las figuras

- La Fig. 1 muestra un ejemplo de un perfil de disolución *in vitro* de una cápsula preparada tal y como se describe en el ejemplo 5.
- 25

La Fig. 2 muestra un ejemplo de un perfil de disolución *in vitro* de una muestra de un comprimido (antes de la aplicación del recubrimiento entérico) preparado tal y como se describe en el ejemplo 16.

La Fig. 3 muestra un ejemplo de un perfil de disolución *in vitro* de una muestra de un comprimido (antes de la aplicación del recubrimiento entérico) preparado tal y como se describe en el ejemplo 17.

30

#### Descripción de la invención

- Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que consiste en dimetilfumarato como sustancia activa, donde la composición farmacéutica se presenta en una
- 35 forma galénica de liberación controlada con recubrimiento entérico, donde la liberación del dimetilfumarato - cuando se somete a un ensayo de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas del ensayo y, a continuación, tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5 como medio de disolución, donde el perfil de la disolución se determina tal y como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos a 37 °C y con una velocidad de rotación de 100 rpm usando una cesta rotatoria para una cápsula y un aparato de disolución de
- 40 palas para un comprimido - es del modo siguiente:
- en el plazo de las primeras 3 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo el 70 % p/p de la cantidad total del dimetilfumarato contenido en la composición, y
- en el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo el 92 % p/p de la cantidad total de dimetilfumarato contenido en la composición,
- 45 el cual, después de su administración oral y en comparación con la obtenida después de la administración oral de comprimidos de Fumaderrn® en una dosis equivalente, proporciona una reducción de los correspondientes efectos secundarios GI (gastrointestinales).

- Como ya se ha mencionado anteriormente, los presentes inventores consideran que una forma adecuada de reducir
- 50 los correspondientes efectos secundarios gastrointestinales es mediante la administración de la sustancia activa en forma de una composición de liberación controlada.

- De acuerdo con una forma de realización preferida, en el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 92 % p/p de la cantidad total de éster del ácido fumárico y/o en el plazo
- 55 de las primeras 5 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 94 % p/p de la cantidad total de éster del ácido fumárico y/o en el plazo de las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 95 % p/p de la cantidad total de éster del ácido fumárico y/o en el plazo de las primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 98 % p/p de la cantidad total de éster del ácido fumárico y/o en el plazo de las primeras 9 horas después del inicio del ensayo se
- 60 libera como máximo aproximadamente el 99 % p/p de la cantidad total de éster del ácido fumárico y/o en el plazo de

las primeras 12 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 99 % p/p de la cantidad total de éster del ácido fumárico.

En el presente contexto, una composición de liberación controlada es una composición diseñada para liberar el éster del ácido fumárico en una forma prolongada, lenta y/o retardada en comparación con la liberación del producto disponible en el mercado Fumaderm®, cuando se ensaya en condiciones comparables (por ejemplo, para estudios *in vivo*: dosis equivalentes, con o sin alimentación estandarizada, etc., o para estudios *in vitro*: dosis equivalentes, aparato de ensayo de disolución y condiciones de trabajo que incluyen, por ejemplo, la composición, el volumen y la temperatura del medio de disolución empleado, la velocidad de rotación, etc.).

La liberación *in vivo* se puede ensayar mediante la medición de la concentración plasmática en periodos de tiempo predeterminados y la obtención, de ese modo, de una curva de concentración plasmática y tiempo para el éster del ácido fumárico en cuestión o, si procede, un metabolito del mismo. (Por ejemplo, en el caso del dimetilfumarato, se prevé que la sustancia activa es el metilhidrogenofumarato, es decir, el éster monometílico del ácido fumárico). Además, se considera que el metabolismo ya tiene lugar en el tracto gastrointestinal, durante el paso por la mucosa gastrointestinal o después del primer paso a través de la circulación hepática. Por consiguiente, cuando se administra el dimetilfumarato, el componente relevante que se debe buscar en el plasma puede ser el éster monometílico y no el éster dimetílico del ácido fumárico.

También se pueden usar otros ensayos para determinar o dar una medida de la liberación de la sustancia activa *in vivo*. Por lo tanto, se pueden utilizar animales (por ejemplo ratones, ratas, perros, etc.) como modelo. Los animales reciben las composiciones en investigación y, después de periodos de tiempo especificados, se sacrifican los animales y se determina el contenido del principio activo (o, si procede, un metabolito del mismo) en el plasma, en órganos específicos o se extrae del contenido intestinal.

Otro ensayo implica el uso de un segmento específico de un intestino animal. El segmento se coloca en un aparato de disolución adecuado que contiene dos compartimentos (uno donante y uno receptor) separados por el segmento y la composición en investigación se coloca en un medio adecuado en un compartimento (el compartimento donante). La composición liberará la sustancia activa que posteriormente será transportada a través del segmento intestinal. Por consiguiente, a intervalos de tiempo adecuados, se mide la concentración de la sustancia activa (o, si procede, el metabolito) en el compartimento receptor.

Un experto en la materia será capaz de adaptar el procedimiento antes mencionado a la composición específica.

Con respecto a los procedimientos *in vitro*, se dispone de procedimientos consolidados, especialmente los procedimientos descritos en monografías oficiales como, por ejemplo, la Farmacopea de Estados Unidos (USP) o la Farmacopea europea. Un experto en la materia sabrá qué procedimiento debe elegir y cómo seleccionar las condiciones específicas para llevar a cabo el ensayo *in vitro*. Por ejemplo, la USP recomienda que los ensayos *in vitro* se lleven a cabo a 37  $\pm$  1,0, tal como 37  $\pm$  0,5 grados Celsius/centígrados. Un ensayo de disolución adecuado es, por ejemplo, tal y como se describe en el ejemplo 29, para cápsulas, donde el perfil de disolución se determina tal y como se describe en la Farmacopea de Estados Unidos a 37 °C usando una cesta rotatoria a 100 rpm y empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas del ensayo y, a continuación, tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5 como medio de disolución durante el resto de periodo de ensayo y, por ejemplo, tal y como se describe en el ejemplo 30, para comprimidos, donde el perfil de disolución se determina tal y como se describe en la Farmacopea de Estados Unidos a 37 °C usando un aparato de disolución de palas a 100 rpm y empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas del ensayo y, a continuación, tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5 como medio de disolución durante el resto del periodo de ensayo.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la liberación *in vivo* de la sustancia activa es prolongada, lenta y/o retardada en comparación con la composición Fumaderm® disponible en el mercado. En el presente contexto, el término "prolongado" pretende indicar que la sustancia activa se libera durante un periodo de tiempo más largo que Fumaderm®, tal como al menos durante un periodo de tiempo que es al menos 1,2 veces, tal como, por ejemplo, al menos 1,5 veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces o al menos 5 veces mayor que el de Fumaderm®. Por lo tanto, si se libera por ejemplo el 100 % del dimetilfumarato contenido en los comprimidos de Fumaderm® después de 3 horas del inicio de un ensayo adecuado, entonces, el 100 % del dimetilfumarato contenido en una composición de acuerdo con la presente invención se libera al menos 3,6 horas después del inicio de un ensayo adecuado.

En el presente contexto, el término "retardado" pretende indicar que la liberación de la sustancia activa comienza en un punto en el tiempo posterior en comparación con la de Fumaderm® (tal como 30 min o más tarde, tal como, por

ejemplo, 45 min o más tarde, 1 hora o más tarde o 1,5 horas o más tarde, alternativamente, que la liberación inicial durante las primeras 2 horas es mucho menor en comparación con la de Fumaderm® (es decir, menos del 80 % p/p, tal como, por ejemplo, menos del 70 % p/p, menos del 60 % p/p o menos del 50 % de la de Fumaderm®).

- 5 Tal y como se usa en la presente invención, un efecto secundario gastrointestinal (GI) puede incluir, pero no se limita a, diarrea, dolor de estómago, malestar estomacal, dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas, flatulencias, tenesmo, meteorismo, incremento en la frecuencia de las deposiciones, sensación de plenitud y calambres en la parte superior del abdomen.
- 10 En el presente contexto, una reducción de los correspondientes efectos secundarios GI pretende denotar una disminución de la gravedad y/o incidencia entre una población dada de pacientes tratados, en comparación con los efectos secundarios GI observados después de la administración de la composición de acuerdo con la invención en comparación con la de Fumaderm®. De acuerdo con esta definición, una reducción de los correspondientes efectos secundarios GI podría, por lo tanto, interpretarse como una reducción sustancial de la incidencia de cualquiera de los
- 15 efectos secundarios GI anteriormente enumerados, tal como al menos un 10 % de reducción de la incidencia o más preferentemente al menos un 20 % de reducción de la incidencia o incluso más preferentemente más de un 30 % de reducción de la incidencia. Una reducción de los correspondientes efectos secundarios GI también se puede expresar como una reducción sustancial de la gravedad de cualquiera de los efectos secundarios GI anteriormente enumerados, tal como una reducción de la gravedad y/o frecuencia de la diarrea, el dolor de estómago, el malestar estomacal, los calambres abdominales, las náuseas, las flatulencias, el tenesmo, el meteorismo, el incremento en la frecuencia de las deposiciones, la sensación de plenitud o los calambres en la parte superior del abdomen. Tal y como se ha descrito anteriormente, la reducción de los correspondientes efectos secundarios GI se puede monitorizar en el entorno de un ensayo clínico, comparando la administración de la composición de acuerdo con la invención con Fumaderm® o con placebo. En el caso de un ensayo controlado mediante placebo, la incidencia de
- 20 correspondientes efectos secundarios GI en pacientes que reciben la composición de acuerdo con la invención en comparación con la del grupo que recibe placebo, se puede comparar con ensayos históricos que comparan Fumaderm® con placebo (véase, por ejemplo, Altmeyer *et al*, J. Am. Acad. Dermatol. 1994; referencia completa: Altmeyer PJ *et al*, Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. 1 Am. Acad. Dermatol, 1994; 30:977-81). Normalmente, se incluyen pacientes que padecen psoriasis en un estudio semejante y, normalmente, más del 10 % del área de la superficie corporal estará afectada por psoriasis (psoriasis grave). Sin embargo, también se pueden incluir pacientes en los que entre un 2 y un 10 por ciento del área de la superficie corporal está afectada (psoriasis moderada). También se pueden seleccionar pacientes en base al índice de gravedad del área de psoriasis (PASI por sus siglas en inglés). Normalmente, se incluyen pacientes con un cierto rango de PASI, tal como entre 10 y 40, o tal como entre 12 y 30, o tal como entre 15
- 35 y 25. Se pueden incluir pacientes con cualquier tipo de psoriasis (de tipo en placa crónica, de tipo en gotas exantemáticas, de tipo pustular, de tipo eritrodérmica o de tipo palmoplantar), pero en algunos casos solo se incluyen pacientes con el tipo en placa crónica. En la mayoría de los casos, son suficientes aproximadamente de 15 a 20 pacientes en cada grupo de tratamiento (composición de acuerdo con la invención y Fumaderm® o placebo), pero más preferentemente se incluyen alrededor de 30 a 50 pacientes en cada rama del estudio. La duración total del estudio puede ser tan corta como de un día a una semana, pero más preferentemente el estudio se realizará durante de 8 semanas a 12 semanas o hasta 16 semanas. Los efectos secundarios se pueden evaluar, por ejemplo, como el número total de veces que se puso en conocimiento un cierto efecto secundario en cada grupo (independientemente de cuántos pacientes han presentado el efecto secundario), o los efectos secundarios se pueden evaluar como el número de pacientes que han presentado un cierto efecto secundario un cierto número de
- 40 veces, tal como al menos una vez, al menos dos veces o al menos tres veces durante la duración del estudio. Además, se puede monitorizar la gravedad de un efecto secundario o se puede necesitar una cierta gravedad de un efecto secundario para calificarlo como un efecto secundario en el estudio. Un modo conveniente de evaluar la gravedad de un efecto secundario es mediante una escala visual analógica (EVA).

## 50 **Sustancia activa**

La sustancia activa de una composición de la invención consiste en dimetilfumarato.

- En una forma de realización específica de la invención, el éster del ácido fumárico es un éster monoalquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) del ácido fumárico que está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Sales adecuadas son, por ejemplo, las sales metálicas tales como una sal seleccionada de entre las sales de metales alcalinos y las sales de metales alcalinotérreos, entre las que se incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio o zinc.
- 55

- El término alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a cinco átomos de carbono, ambos incluidos, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-
- 60

propilo y pentilo.

En otra forma de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende dimetilfumarato como sustancia activa.

5

En una forma de realización adicional, la composición de acuerdo con la invención comprende monometilfumarato como sustancia activa opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc.

10 En otra forma de realización, la composición de acuerdo con la invención consiste esencialmente en dimetilfumarato como sustancia activa.

En otra forma de realización, la composición de acuerdo con la invención consiste en dimetilfumarato como sustancia activa.

15

En una forma de realización adicional, la composición de acuerdo con la invención consiste esencialmente en monometilfumarato como sustancia activa opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc.

20 En una forma de realización adicional, la composición de acuerdo con la invención consiste en monometilfumarato como sustancia activa opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc.

En una forma de realización adicional, la composición de acuerdo con la invención comprende dimetilfumarato y monometilfumarato (opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc) como sustancias activas, en una relación en peso de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1.

En una forma de realización adicional, la composición de acuerdo con la invención consiste esencialmente en dimetilfumarato y monometilfumarato (opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc) como sustancias activas, en una relación en peso de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1.

El problema que resuelve la invención está relacionado con la aparición de efectos secundarios gastrointestinales después de la administración oral de ésteres del ácido fumárico. Mediante la prolongación o el retardo de la liberación de la sustancia activa de la composición se prevé que se reduzca la concentración local de la sustancia activa en zonas específicas del tracto gastrointestinal (en comparación con la de Fumaderm®) lo cual, a su vez, da lugar a una reducción de los efectos secundarios gastrointestinales. Por consiguiente, las composiciones que permiten una liberación prolongada y/o lenta de un éster del ácido fumárico tal y como se ha definido anteriormente se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

40

Tales composiciones son bien conocidas por parte del experto en la materia y entre ellas se incluyen, por ejemplo, los sistemas de administración de fármacos controlados por difusión, los sistemas de administración de fármacos controlados por presión osmótica, los sistemas de administración de fármacos erosionables, etc. Asimismo, hay empresas farmacéuticas que en base a una tecnología específica (tal como las mencionadas anteriormente) pueden proporcionar una composición específica con características de liberación de la sustancia activa específicas. Por consiguiente, un experto en la materia sabrá cómo obtener un producto adecuado una vez que se haya apercibido de una necesidad específica en lo que se refiere a un fármaco en particular. A modo de ejemplo, Eurand es una de tales empresas que ofrecen soluciones tecnológicas para la obtención de una composición farmacéutica de liberación controlada que contenga una sustancia activa específica y que tenga unos requisitos específicos en lo que se refiere a la liberación de la sustancia activa de la composición (véase por ejemplo <http://www.eurand.com>). Otra empresa es MacroMed, Inc., que ha desarrollado una tecnología que implica un, así denominado, SQZgel™ (<http://macromed.com>, el mecanismo de acción del SQZgel™ es una mezcla de polímeros sensibles al pH combinada con un recubrimiento exterior. En el ambiente ácido del estómago, el polímero absorbe agua y se hincha, atrapando el fármaco. Tras entrar en el pH más alto de los intestinos, el polímero se contrae lentamente o “se comprime” a una velocidad “marcada” y libera la composición activa de forma sostenida), o Egalet a/s que tiene una tecnología específica basada en la extrusión (<http://www.egalet.com>, elementos clave de la tecnología Egalet® son un recubrimiento biodegradable y una matriz, que comprende el fármaco activo, que es de superficie erosionable, hidrófoba y está compuesta por estearato de PEG. Una de las tecnologías de Egalet® es el sistema de liberación constante 2K Egalet®, que es un modelo productivo bicomponente que consiste en recubrimiento y matriz. El fármaco se distribuye uniformemente por toda la matriz Egalet® para su liberación constante a lo largo del tiempo.

60

También son de interés en el presente contexto tecnologías como, por ejemplo, las tecnologías de Eurand Diffucaps (se crean perfiles de liberación del fármaco mediante estratificación del fármaco activo sobre un núcleo neutro tal como esferas, cristales o gránulos de azúcar seguida de una membrana funcional que controla la velocidad. Las perlas Diffucaps/Surecaps son de pequeño tamaño, de aproximadamente 1 mm o menos de diámetro. Mediante la incorporación de perlas de diferentes perfiles de liberación del fármaco en cápsulas de gelatina duras, se pueden conseguir perfiles de liberación combinados), Diffutabs (la tecnología Diffutab incorpora una mezcla de polímeros hidrófilos que controlan la liberación del fármaco mediante difusión y erosión de un comprimido de matriz), Minitabs (Eurand Minitabs son comprimidos minúsculos (2 mm x 2 mm) que contienen excipientes formadores de gel que controlan la velocidad de liberación del fármaco. Pueden añadirse membranas adicionales para un conseguir un control adicional de la velocidad de liberación), Orbexa (esta tecnología produce perlas de tamaño y densidad controlados con una técnica de esferonización y extrusión de la granulación de base definida. Las perlas resultantes se pueden recubrir con membranas que controlan la velocidad de liberación para conseguir un control adicional de la velocidad de liberación y se pueden introducir en cápsulas o se pueden proporcionar en forma de sobres) y SDS (la tecnología SDS de Eurand usa polímeros funcionales o una combinación de polímeros funcionales y aditivos específicos, tales como materiales poliméricos compuestos, para aportar el fármaco en una zona del tracto intestinal de óptima absorción. Para conseguir esto, Euran produce en primer lugar formas galénicas multiparticuladas, tales como las Diffucaps o las Minitabs de Euran, que incorporan el fármaco activo. A continuación, estas formas galénicas se recubren con membranas poliméricas dependientes/independientes del pH que liberan el fármaco en la zona deseada. Estas, a continuación, se introducen en cápsulas de gelatina duras).

Otra tecnología interesante para su uso en la formulación de composiciones de acuerdo con la presente invención es la, así denominada, tecnología MeltDose® tal y como se describe en el documento WO 03/004001 (véase <http://www.lifecyclepharma.com>. MeltDose® implica la formulación de moléculas individuales solubilizadas en comprimidos. Mediante la formulación de moléculas individuales, se elimina la limitación principal de la absorción oral de los fármacos con baja solubilidad en agua y se puede obtener una biodisponibilidad superior). Empleando esta tecnología se puede obtener un material particulado adecuado para su procesamiento en diversas formas de dosificación farmacéuticas, por ejemplo, en forma de microesferas o comprimidos. Además, la tecnología es adecuada para su uso ya que se puede obtener un perfil de liberación de la sustancia activa adecuado, por ejemplo, tal como los perfiles de liberación descritos en el presente documento. En una forma de realización, los microesferas adecuadas para su uso pueden tener un tamaño medio de partícula superior a 2000 µm. En otra forma de realización, las microesferas adecuadas para su uso pueden tener un tamaño medio de partícula de desde aproximadamente 0,01 µm hasta aproximadamente 250 µm.

Otro principio de formulación específico adecuado para su uso en el presente contexto es la formulación en un ambiente lipófilo tal como, por ejemplo, las cápsulas de gelatina blandas. Un ejemplo adecuado de este principio de formulación es Vegicaps Soft de Scherer (una tecnología de cápsulas blandas basada en carrageninas y almidón que, a pesar de ser 100 % derivados vegetales, todavía ofrece todos los atributos clave de las cápsulas de gelatina blandas tradicionales. Estas incluyen una forma galénica blanda y flexible que facilita su ingesta. (Para obtener información adicional, véase <http://www.rpscherer.de/page.php?pageID=94>).

Un ejemplo específico adicional de una formulación adecuada comprende la formulación de la sustancia activa junto con concentrado de vitamina E en cápsulas de gelatina duras o blandas. Esta formulación, en una forma modificada, es la base del producto comercial de ciclosporina, Neoral®, que contiene, entre otras cosas, mono-, di- y triglicéridos del aceite de maíz, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 NF, DL- $\alpha$ -tocoferol USP (parte de la familia de la vitamina E), gelatina NF, glicerol, negro de óxido de hierro, propilenglicol USP, dióxido de titanio USP, carmina, y alcohol, además de ciclosporina.

Otro ejemplo específico de una formulación adecuada comprende la formulación de la sustancia activa junto con etanol, succinato de tocoferoletilenglicol 1000 (TPGS por sus siglas en inglés), aceite de maíz y cera en cápsulas de gelatina duras o blandas. Este producto puede ser una forma galénica sólida o semisólida. La velocidad de liberación de esta formulación es dependiente de la degradación por parte de las lipasas intestinales.

Otro ejemplo adicional de una formulación adecuada comprende la formulación de la sustancia activa junto con etanol, succinato de tocoferoletilenglicol 1000 (TPGS), aceite de maíz y glicéridos poliglicolizados (por ejemplo, Gelucire) en cápsulas de gelatina duras o blandas. Este producto puede ser una forma galénica sólida o semisólida. La velocidad de liberación de esta formulación es dependiente de la degradación por parte de las lipasas intestinales.

Un ejemplo adicional de una formulación adecuada es un sistema de administración de fármacos oral de dosis pulsada. Esta forma galénica se puede considerar una forma modificada de los comprimidos Repetab de Schering.

Una parte de la composición de la presente invención se coloca en el núcleo de un comprimido.

El núcleo se puede fabricar, por ejemplo, mediante granulación en húmedo convencional o mediante granulación en continuo tal como la extrusión seguida de compactación del granulado para formar comprimidos. A continuación, se recubre el núcleo con una tecnología adecuada, preferentemente mediante suspensión en aire con un polímero de recubrimiento entérico tal como Eudragits.

La primera dosis de liberación se recubre con el recubrimiento entérico o en la parte superior del recubrimiento entérico mediante compresión sobre el núcleo o mediante suspensión en aire. En una forma de realización de la invención la primera dosis de liberación se recubre con el recubrimiento entérico mediante suspensión en aire. En una forma de realización adicional de la invención, la primera dosis de liberación se recubre mediante compresión sobre el núcleo, para evitar que se produzca la liberación de la composición de acuerdo a la invención antes de la degradación del recubrimiento entérico, tal degradación se produce normalmente a valores de pH superiores a los que se encuentran en el ventrículo gástrico, es decir, la degradación del recubrimiento entérico se produce normalmente después del paso por el ventrículo gástrico.

Un ejemplo adicional de una formulación adecuada es un sistema de administración de fármacos oral sostenida. Una parte de la composición de la presente invención se coloca en el núcleo de un comprimido.

El núcleo se puede fabricar, por ejemplo, mediante granulación en húmedo convencional o mediante granulación en continuo tal como la extrusión seguida de compactación del granulado para formar comprimidos. El núcleo se recubre con una tecnología adecuada, preferentemente mediante suspensión en aire con etilcelulosa y un excipiente hidrófilo tal como la hidroxipropilcelulosa (HPC).

La primera dosis de liberación se recubre con el recubrimiento entérico o en la parte superior del recubrimiento entérico mediante compresión sobre el núcleo o mediante suspensión en aire. En una forma de realización preferida de la invención, la primera dosis de liberación se recubre con el recubrimiento entérico mediante suspensión en aire. En una forma de realización adicional de la invención, la primera dosis de liberación se recubre mediante compresión sobre el núcleo para evitar que se produzca la liberación de la composición de acuerdo a la invención antes de la degradación del recubrimiento entérico, tal degradación se produce normalmente a valores de pH superiores a los que se encuentran en el ventrículo gástrico, es decir, la degradación del recubrimiento entérico se produce normalmente después del paso por el ventrículo gástrico.

Un ejemplo adicional de una formulación adecuada se obtiene mediante ingeniería cristalina tal como, por ejemplo, se describe en el documento WO 03/080034, que se incorpora en el presente documento como referencia.

Por consiguiente, en otra forma de realización, la composición de la invención comprende la sustancia activa en forma de microcristales con superficies hidrófilas. Además, en otra forma de realización de la invención, los microcristales se recubren directamente con una película para lograr una formulación de liberación sostenida.

Otro ejemplo específico de una formulación adecuada comprende la complejación de la composición de acuerdo con la presente invención con ciclodextrinas auténticas y derivados de ciclodextrinas (por ejemplo, derivados de alquilo e hidroxialquilo o derivados de sulfobutilo). La complejación se consigue de acuerdo con procedimientos ampliamente conocidos. Se considera que tal complejación conduce a una mayor solubilidad y una mayor velocidad de disolución de la composición de acuerdo con la invención, en comparación con la composición antes de la complejación. Además, se considera que tal complejación conduce a una mayor biodisponibilidad de la composición de acuerdo con la invención, en comparación con la composición antes de la complejación.

En formas de realización específicas, la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada que se puede administrar una, dos o más veces al día, tal como una, dos o tres veces al día. Además, la composición se puede diseñar de modo que libere el éster del ácido fumárico de forma relativamente independiente del pH, es decir la liberación no es dependiente del pH del tracto gastrointestinal. Ejemplos de tales composiciones son, por ejemplo, composiciones en forma de formas galénicas sólidas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, microesferas, perlas, etc.) que estén recubiertas con un recubrimiento de liberación controlada. Materiales de recubrimiento de liberación controlada adecuados son, por ejemplo, la celulosa y los derivados de la celulosa, entre los que se incluyen la metilcelulosa, la etilcelulosa y el acetato de celulosa, el poli(etilen-co-vinil)acetato y el policloruro de vinilo.

La liberación del éster del ácido fumárico a partir de una composición recubierta con una membrana controlada por difusión tiene lugar normalmente en tres etapas:

- i) en primer lugar, el agua (procedente del tracto GI) pasa por difusión a la forma galénica de los alrededores,
- ii) en segundo lugar, al menos algo del éster del ácido fumárico presente en la forma galénica se disuelve por acción del agua,
- iii) el éster del ácido fumárico sale de la forma galénica por difusión y pasa a los alrededores (es decir, al tracto GI).

5

Entre otros ejemplos se incluyen, por ejemplo, comprimidos de matriz o formas galénicas que contienen una multiplicidad de unidades cada una en forma de un sistema de matriz. La sustancia activa se integra en una matriz que contiene, por ejemplo, celulosa y derivados de la celulosa, entre los que se incluyen la celulosa microcristalina, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la metilcelulosa, la povidona, el óxido de polietileno (PEO), el polietilenglicol (PEG), el alcohol polivinílico (PVA), la goma xantana, la carragenina y otros materiales sintéticos. Se pueden añadir sustancias habitualmente utilizadas como excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables a una composición de matriz.

10

Otros ejemplos de composiciones adecuadas son, por ejemplo, los hidrogeles, es decir, los sistemas monolíticos donde la sustancia activa está integrada en un polímero de red que se hincha con el agua. Entre los materiales adecuados para su uso se incluyen, por ejemplo, los polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, los polisacáridos como los alginatos y el óxido de polietileno.

15

En formas de realización específicas, una composición de acuerdo con la invención tiene una liberación controlada por pH (también conocida con liberación dependiente del pH) del éster del ácido fumárico. Habitualmente, la liberación se diseña de tal modo que solo se libere una pequeña cantidad, si la hubiera, del éster del ácido fumárico en el estómago (pH hasta aproximadamente 3), mientras que el éster del ácido fumárico se libera en los intestinos (el pH cambia a aproximadamente 6-7). Tal liberación controlada por pH se puede conseguir dotando a una composición de la invención de un recubrimiento entérico (toda la composición o, si la composición es una composición multiparticulada, las unidades individuales), proporcionando una composición que libere el ácido fumárico mediante un mecanismo osmótico dependiente del pH o mediante el empleo de enzimas adecuadas.

20

25

Entre los ejemplos de sustancias adecuadas para su uso como materiales de recubrimiento entérico se incluyen las poliacrilamidas, los derivados del ftalato tales como los ftalatos ácidos de carbohidratos, el acetato-ftalato de amilosa, el acetato-ftalato de celulosa, otros ftalatos de éster de celulosa, los ftalatos de éter de celulosa, el ftalato de hidroxipropilcelulosa, el ftalato de hidroxipropilcelulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el ftalato de metilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, los copolímeros poli(ácido acrílico-metacrílico), la goma laca y los copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, etc.

30

Las composiciones anteriormente mencionadas que tienen una liberación independiente del pH también se pueden formular de forma que liberen el éster del ácido fumárico, por ejemplo, dotando a la composición de una capa externa de un recubrimiento entérico.

35

Además, las composiciones se pueden formular de tal forma que se consiga un retardo inicial en la liberación del éster del ácido fumárico. Tal retardo se puede conseguir, por ejemplo, seleccionando un recubrimiento más externo que se degrade de forma controlada en el tiempo (por ejemplo, que se erosione), y que solo una vez que este recubrimiento más externo se haya erosionado, comience la liberación del éster del ácido fumárico.

40

A continuación se facilita una descripción de diversas composiciones de acuerdo con la invención diseñadas para conseguir una liberación adecuada del éster del ácido fumárico. Basándose en la descripción anterior y en los manuales del campo de liberación controlada de productos farmacéuticos, un experto en la materia sabrá cómo elegir diferentes principios de formulación para conseguir el perfil de liberación necesario.

45

#### **Composiciones diseñadas para ser administradas dos o más veces al día**

50

##### ***Liberación independiente del pH***

A continuación se facilita una descripción de formas de realización específicas, donde el éster del ácido fumárico se libera independientemente del pH y donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran dos o más veces al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son, por ejemplo, composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de difusión de liberación controlada, partículas de matriz o comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada, coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera, etc. incluyendo cualquiera de los principios de formulación anteriormente mencionados.

55

60

De acuerdo con una forma de realización preferida la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que consiste en dimetilfumarato como sustancia activa, donde la liberación del éster del ácido fumárico, cuando se somete a un ensayo de disolución *in vitro* empleando agua como medio de disolución, es como sigue:

5 en el plazo de las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 60 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 60 % p/p, desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 55 % p/p, o aproximadamente el 50 % de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición y/o

10 en el plazo de las primeras 9 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 85 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 80 % p/p, o aproximadamente el 75% de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición y/o

15 en el plazo de las primeras 12 horas después del inicio del ensayo se libera al menos aproximadamente el 80 % p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente el 80 % p/p o más, aproximadamente el 85 % p/p o más, aproximadamente el 90 % p/p o más o aproximadamente el 95 % p/p o más de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición y/o

20 la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición se libera en el plazo de las primeras 12 horas después del inicio del ensayo.

#### **Liberación controlada por pH**

25 A continuación se facilita una descripción de formas de realización específicas, donde el éster del ácido fumárico se libera dependiendo del pH y donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran dos o más veces al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son, por ejemplo, composiciones dotadas de un recubrimiento entérico o hidrogeles de un tipo descrito por Zentner *et al* (US 6537584) y Bae (US 5484610), que  
30 se incorporan en el presente documento a modo de referencia. Ejemplos adicionales de principios de formulación adecuados son, por ejemplo, composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de difusión de liberación controlada, partículas de matriz o comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada, coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera, etc. incluyendo cualquiera de los principios de formulación anteriormente mencionados,  
35 opcionalmente con un recubrimiento entérico.

De acuerdo con una forma de realización preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que consiste en dimetilfumarato como sustancia activa, donde la liberación del éster del ácido fumárico, cuando se somete a un ensayo de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N  
40 como medio de disolución durante las 2 primeras horas del ensayo y, a continuación, tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5 como medio de disolución, es como sigue:

en el plazo de las primeras 2 horas después del inicio del ensayo se libera al menos aproximadamente el 1 % p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente el 2 % p/p, al menos aproximadamente el 3 % p/p, o al menos  
45 aproximadamente el 5 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o

en el plazo de las primeras 3 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 35 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 35 % p/p, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 30 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p de la cantidad total  
50 del éster del ácido fumárico, y/o

en el plazo de las primeras 3 horas después del inicio del ensayo se libera desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 70 % p/p, desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 65 % p/p, desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 60 % p/p, desde aproximadamente el 15 % hasta  
55 aproximadamente el 50 % p/p, desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 35 % p/p, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 30 % p/p, o aproximadamente el 20 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o

en el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 92 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 92 % p/p, desde  
60

aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 80 % p/p, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 70 % p/p, desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 60 % p/p, desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 55 % p/p, desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 50 % p/p, o aproximadamente el 35 % p/p, o aproximadamente el 40 % p/p, o aproximadamente el 45 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o

en el plazo de las primeras 5 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 94 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 94 % p/p, desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 90 % p/p, desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 35 % hasta aproximadamente el 80 % p/p, desde aproximadamente el 35 % hasta aproximadamente el 75 % p/p, desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 70 % p/p, desde aproximadamente el 45 % hasta aproximadamente el 70 % p/p, desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 70 % p/p, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 70 % p/p, o aproximadamente el 45 % p/p, o aproximadamente el 50 % p/p, o aproximadamente el 55 % p/p, o aproximadamente el 60 % p/p, o aproximadamente el 65 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o

en el plazo de las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 60 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 60 % p/p, desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 55 % p/p, o aproximadamente el 50 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 95 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 35 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 90 % p/p, desde aproximadamente el 45 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 65 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 75 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, o aproximadamente el 65 % p/p, o aproximadamente el 70 % p/p, o aproximadamente el 75 % p/p, o aproximadamente el 80 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 98 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 45 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 65 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 75 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, desde aproximadamente el 85 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, o aproximadamente el 75 % p/p, o aproximadamente el 80 % p/p, o aproximadamente el 85 % p/p, o aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 9 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 85 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 80 % p/p o aproximadamente el 75 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 9 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 99 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 99 % p/p, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 99 % p/p, desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 99 % p/p, desde aproximadamente el 90 % hasta aproximadamente el 99 % p/p, o aproximadamente el 95 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición.

De acuerdo con una forma de realización preferida, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que consiste en dimetilfumarato como sustancia activa caracterizada porque consiste en una forma galénica de liberación controlada adaptada para liberar dimetilfumarato a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, de acuerdo con un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide de acuerdo con la USP en ácido clorhídrico 0,1 N durante las primeras 2 horas y, a continuación, tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5, donde se libera

como máximo el 5 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 2 horas después del inicio del ensayo, y/o donde se libera desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo, y/o donde se libera desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 5 horas después del inicio del ensayo, y/o donde se libera desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 95 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 6 horas después del inicio del ensayo y/o donde se libera desde aproximadamente el 75 % hasta aproximadamente el 97 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 7 horas después del inicio del ensayo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que consiste en dimetilfumarato como sustancia activa, caracterizada porque consiste en una forma galénica de liberación controlada adaptada para liberar dimetilfumarato a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, de acuerdo con un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide de acuerdo con la USP en ácido clorhídrico 0,1 N durante las primeras 2 horas y, a continuación, tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5, donde se libera como máximo el 5 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 2 horas después del inicio del ensayo, y/o donde se libera desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 50 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 3 horas después del inicio del ensayo, y/o donde se libera desde aproximadamente el 45 % hasta aproximadamente el 70 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo, y/o donde se libera desde aproximadamente el 65 % hasta aproximadamente el 85 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 5 horas después del inicio del ensayo, y/o donde se libera desde aproximadamente el 75 % hasta aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 6 horas después del inicio del ensayo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que consiste en dimetilfumarato como sustancia activa, caracterizada porque consiste en una forma galénica de liberación controlada adaptada para liberar dimetilfumarato a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, de acuerdo con un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide de acuerdo con la USP en ácido clorhídrico 0,1 N durante las primeras 2 horas y, a continuación, tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5, donde se libera como máximo el 5 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 2 horas después del inicio del ensayo, donde se libera desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 50 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 3 horas después del inicio del ensayo, donde se libera desde aproximadamente el 45 % hasta aproximadamente el 70 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo, donde se libera desde aproximadamente el 65 % hasta aproximadamente el 85 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 5 horas después del inicio del ensayo, donde se libera desde aproximadamente el 75 % hasta aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 6 horas después del inicio del ensayo y donde se libera al menos el 80 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 7 horas después del inicio del ensayo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que consiste en dimetilfumarato como sustancia activa a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, de acuerdo con un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide de acuerdo con la USP en ácido clorhídrico 0,1 N durante las primeras 2 horas y, a continuación, tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5, donde se libera como máximo el 5 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 2 horas después del inicio del ensayo, y/o donde se libera desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo, y/o donde se libera desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 5 horas después del inicio del ensayo.

#### **Liberación a lo largo de un cambio gradual de pH (procedimiento del "semicambio")**

A continuación se facilita una descripción de formas de realización específicas, donde el éster del ácido fumárico se libera dependiendo del pH y donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran dos o más veces al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son, por ejemplo, composiciones dotadas de

un recubrimiento entérico o hidrogeles de un tipo descrito por Zentner *et al* (US 6537584) y Bae (US 5484610), que se incorporan en el presente documento a modo de referencia. Ejemplos adicionales de principios de formulación adecuados son, por ejemplo, composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de difusión de liberación controlada, partículas de matriz o comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada, coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera, etc. incluyendo cualquiera de los principios de formulación anteriormente mencionados, opcionalmente con un recubrimiento entérico.

El procedimiento del "semicambio" ha sido específicamente desarrollado para preparaciones de liberación sostenida o con recubrimiento entérico. Este procedimiento abarca el reemplazo, una vez cada hora, de la mitad del medio de disolución por una alícuota de medio de disolución neutro (para simular el paso GI con respecto al ligero cambio de los valores de pH desde el duodeno al íleon). El planteamiento se describe en la siguiente tabla:

Tiempo desde el inicio (horas)	Relación de fluido gástrico simulado/fluido intestinal simulado (%)	Valor de pH
0-1	100/0	1,3
1-2	50/50	2,4
2-3	25/75	6,2
3-4	12,5/87,5	6,8
4-5	6,25/93,75	7,1
5-6	~3/97	7,2
6-7	~1/99	7,3
7-8	~0/100	7,3

La composición del fluido gástrico simulado se puede encontrar, por ejemplo, en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) 2005:

se disuelven 2,0 g de NaCl y 3,2 g de pepsina purificada, procedente de mucosa gástrica porcina, con una actividad de 800 a 2500 unidades por mg de proteína, en 7,0 mL de ácido clorhídrico y agua suficiente para preparar 1000 mL.

La solución de ensayo resultante tiene un pH de aproximadamente 1,2.

Otra composición del fluido gástrico simulado se encuentra en la norma alemana E DIN 19738 (Deutsche Industrie Norm):

100 mL de fluido gástrico sintético/simulado contienen 290 mg de NaCl, 70 mg de KCl, 27 mg de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y suficiente HCl para ajustar el pH a 2, 0. Además, contiene 100 mg de pepsina y 300 mg de mucina.

La composición del fluido intestinal simulado se puede encontrar, por ejemplo, en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) 2005:

se disuelven 6,8 g fosfato potásico monobásico en 250 mL de agua. Se mezclan y se añaden 77 mL de hidróxido sódico 0,2 N y 500 mL de agua. Se añaden 10,0 g de pancreatina, se mezcla la solución y se ajusta el pH a  $6,8 \pm 0,1$  mediante adición de hidróxido sódico 0,2 N o ácido clorhídrico 0,2 N. La solución resultante se diluye con agua hasta 1000 mL.

Otra composición del fluido intestinal simulado se encuentra en la norma alemana E DIN 19738 (Deutsche Industrie Norm):

100 mL de fluido intestinal sintético/simulado contienen 30 mg de KCl, 50 mg de  $\text{CaCl}_2$ , 20 mg de  $\text{MgCl}_2$  y suficiente  $\text{NaHCO}_3$  para ajustar el pH a 7,5. Además, contiene 30 mg de tripsina, 900 mg de pancreatina, 900 mg de bilis liofilizada y 30 mg de urea.

En una forma de realización preferida de la presente invención, se lleva a cabo el procedimiento del "semicambio" con el fluido gástrico simulado y con el fluido intestinal simulado tal y como se define en la USP 2005.

En otra forma de realización de la presente invención, se lleva a cabo el procedimiento del "semicambio" con el fluido gástrico simulado y con el fluido intestinal simulado tal y como se define en la USP 2005 pero sin las proteínas (es decir, sin la pepsina en el fluido gástrico simulado y sin la pancreatina en el fluido intestinal simulado). En el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera desde aproximadamente el 25 % hasta

- aproximadamente el 40 % p/p, desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 40 % p/p, o aproximadamente el 40 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o en el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera aproximadamente al menos el 76 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 76 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, desde aproximadamente el 80 % hasta
- 5 aproximadamente el 90 % p/p, o aproximadamente el 80 % p/p, o aproximadamente el 85 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o en el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 40 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 40 % p/p, desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 35 % p/p, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 30 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p, o aproximadamente
- 10 el 30 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o en el plazo de las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera al menos aproximadamente el 81 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 81 % hasta aproximadamente el 96 % p/p, desde aproximadamente el 85 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, desde aproximadamente el 85 % hasta aproximadamente el 90 % p/p, o aproximadamente el 80 % p/p, o aproximadamente el 85 % p/p, o aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico
- 15 contenido en la composición, y/o en el plazo de las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 50 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 50 % p/p, desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 45 % p/p, desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 45 % p/p, o aproximadamente el 40 % p/p, o aproximadamente el 45 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición, y/o en el plazo de las
- 20 primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera al menos aproximadamente el 82 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 82 % hasta aproximadamente el 99 % p/p, desde aproximadamente el 85 % hasta aproximadamente el 99 % p/p, desde aproximadamente el 85 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, o aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición, y/o en el plazo de las primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 65 % p/p tal
- 25 como, por ejemplo, desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 65 % p/p, desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 65 % p/p, desde aproximadamente el 35 % hasta aproximadamente el 60 % p/p, desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 60 % p/p, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 60 % p/p, o aproximadamente el 55 % p/p, o aproximadamente el 60 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición, y/o en el plazo de las primeras 8 horas después del inicio
- 30 del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 85 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 80 % p/p, o aproximadamente el 75 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición, y/o

#### ***Liberación lenta***

- 35 A continuación se facilita una descripción de formas de realización específicas, donde el éster del ácido fumárico se libera de forma lenta o retardada y donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran dos o más veces al día. Cualquiera de los anteriormente descritos son ejemplos de principios de formulación adecuados.

#### **Composiciones diseñadas para ser administradas una vez al día**

##### ***Liberación independiente del pH***

- 45 A continuación se facilita una descripción de formas de realización específicas, donde el éster del ácido fumárico se libera independientemente del pH y donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son, por ejemplo, composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de difusión de liberación controlada, partículas de matriz o comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada,
- 50 coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera, etc. incluyendo cualquiera de los principios de formulación anteriormente mencionados.

##### ***Liberación controlada por pH***

- 55 A continuación se facilita una descripción de formas de realización específicas, donde el éster del ácido fumárico se libera dependientemente del pH y donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son, por ejemplo, las composiciones dotadas de un recubrimiento entérico o los hidrogeles de un tipo descrito por Zentner *et al* (US 6537584) y Bae (US 5484610). Ejemplos adicionales de principios de formulación adecuados son, por ejemplo, composiciones dotadas
- 60 de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de difusión de liberación controlada, partículas de matriz o

comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada, coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera, etc. incluyendo cualquiera de los principios de formulación anteriormente mencionados, opcionalmente con un recubrimiento entérico.

- 5 De acuerdo con una forma de realización preferida, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende dimetilfumarato como sustancia activa, donde la liberación del éster del ácido fumárico, cuando se somete a un ensayo de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas del ensayo y, a continuación, tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5 como medio de disolución, es como sigue:
- 10 en el plazo de las primeras 2 horas después del inicio del ensayo se libera al menos aproximadamente el 1 % p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente el 2 % p/p, al menos aproximadamente el 3 % p/p, o al menos aproximadamente el 5 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o
- 15 en el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 90 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 90 % p/p, desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 80 % p/p, desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 70 % p/p, desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 65 % p/p, desde aproximadamente el 10 % hasta
- 20 aproximadamente el 60 % p/p, desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 50 % p/p, desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 35 % p/p, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 30 % p/p, o aproximadamente el 20 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o
- 25 en el plazo de las primeras 4,5 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 35 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 35 % p/p, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 30 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o
- 30 en el plazo de las primeras 5 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 92 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 92 % p/p, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 80 % p/p, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 70 % p/p, desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 60 % p/p, desde aproximadamente el 25 % hasta
- 35 aproximadamente el 55 % p/p, desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 50 % p/p, o aproximadamente el 35% p/p, o aproximadamente el 40 % p/p, o aproximadamente el 45 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o
- en el plazo de las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 94 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 94 % p/p, desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 90 % p/p, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 35 % hasta aproximadamente el 80 % p/p, desde aproximadamente el 35 % hasta aproximadamente el 75 % p/p, desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 70 % p/p, desde aproximadamente el 45 % hasta aproximadamente el 70 % p/p, desde
- 45 aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 70 % p/p, desde aproximadamente el 60 hasta aproximadamente el 70 % p/p, o aproximadamente el 45 % p/p, o aproximadamente el 50 % p/p, o aproximadamente el 55 % p/p, o aproximadamente el 60 % p/p, o aproximadamente el 65 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico, y/o
- 50 en el plazo de las primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 95 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 35 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 90% p/p, desde aproximadamente el 45 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 60 % hasta
- 55 aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 65 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 75 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, o aproximadamente el 65 % p/p, o aproximadamente el 70 % p/p, o aproximadamente el 75 % p/p, o aproximadamente el 80 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición, y/o

60

en el plazo de las primeras 9 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 98 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 45 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 55 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 65 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 98 % p/p, desde aproximadamente el 75 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, desde aproximadamente el 85 % hasta aproximadamente el 95 % p/p, o aproximadamente el 75 % p/p, o aproximadamente el 80 % p/p, o aproximadamente el 85 % p/p, o aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 9 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 60 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 60 % p/p, desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 55 % p/p o aproximadamente el 50 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 12 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 99 % p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 99 % p/p, desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 99 % p/p, desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 99 % p/p, desde aproximadamente el 90 % hasta aproximadamente el 99 % p/p, o aproximadamente el 95 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición y/o

en el plazo de las primeras 13,5 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 85 % p/p tal como, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 80 % p/p, o aproximadamente el 75 % p/p de la cantidad total del éster del ácido fumárico contenido en la composición.

#### ***Liberación a lo largo de un cambio gradual de pH (procedimiento del “semicambio”)***

A continuación se facilita una descripción de formas de realización específicas, donde el éster del ácido fumárico se libera dependientemente del pH y donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son, por ejemplo, composiciones dotadas de un recubrimiento entérico o los hidrogeles de un tipo descrito por Zentner *et al* (US 6537584) y Bae (US 5484610), que se incorporan en el presente documento a modo de referencia. Ejemplos adicionales de principios de formulación adecuados son, por ejemplo, las composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de difusión de liberación controlada, partículas de matriz o comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada, coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera, etc. incluyendo cualquiera de los principios de formulación anteriormente mencionados, opcionalmente con un recubrimiento entérico.

#### ***Liberación lenta***

A continuación se facilita una descripción de formas de realización específicas, donde el éster del ácido fumárico se libera de forma lenta o retardada y donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Cualquiera de los anteriormente descritos son ejemplos de principios de formulación adecuados.

Normalmente, tal y como se ha descrito anteriormente, las composiciones de acuerdo con la invención están diseñadas para aportar la sustancia activa (es decir, el éster monoalquílico del ácido fumárico, el cual, a su vez, se metaboliza y se convierte en ácido fumárico, el cual se somete posteriormente a un procedimiento de eliminación rápido) de forma prolongada. Aparte de los patrones característicos de liberación *in vitro* descritos en el presente documento, tal liberación prolongada también se refleja en los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras un estudio clínico. Por consiguiente, se considera que la  $C_{\text{máx}}$  del éster monoalquílico del ácido fumárico (que aparece en el plasma tras la hidrólisis o metabolismo del éster dialquílico administrado) es del mismo orden de magnitud que la descrita previamente en la bibliografía siempre que se administre una dosis similar o equivalente (es decir, la  $C_{\text{máx}}$  del monometilfumarato se encuentra en un rango desde aproximadamente 0,4 hasta aproximadamente 2,0 mg/l que corresponden a una dosis oral de 120 a 240 mg dimetilturnerato). Sin embargo, para evitar muchas administraciones diarias frecuentes (2-4 comprimidos 1-3 veces al día), el objetivo es prolongar el periodo de tiempo en el que la concentración se encuentra dentro de la ventana terapéutica. Por consiguiente, se considera que  $W_{50}$  (es decir, el periodo de tiempo en el que la concentración plasmática es del 50 % de la  $C_{\text{máx}}$  o superior) se

prolongue en comparación con el tratamiento comercializado al menos el 10 % tal como, por ejemplo, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 % o al menos el 50 %. Se cree que una  $W_{50}$  adecuada es de al menos 2 horas, tal como en un rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 horas o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 horas o de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas.

5

Además, se considera que una composición de liberación controlada de acuerdo con la invención puede dar lugar a una reducción de la variación interindividual y/o intraindividual del perfil plasmático y a una reducción de la dependencia en función de si la composición se toma con o sin alimentos (una reducción de la variación del perfil de la concentración plasmática del monometilfumarato cuando la composición farmacéutica se administra simultáneamente con o sin ingesta de alimentos). Por lo tanto, la composición de liberación controlada de acuerdo con la invención puede dar lugar a una reducción de la frecuencia de dosificación y/o a una reducción de la dosis diaria total promedio, y/o a un incremento de la eficacia de la sustancia activa para una misma dosis diaria total en comparación con Fumaderm®.

10

15 Se pueden aplicar diferentes modelos cinéticos, tales como de orden cero (1), de primer orden (2), raíz cuadrada (ecuación de Higuchi) (3) para la interpretación de la cinética de liberación del fármaco.

$$\begin{array}{ll} 1: & M_t = M_0 + k_0 \cdot t \\ 2: & \ln M_t = \ln M_0 + k_1 \cdot t \\ 3: & M_t = M_0 + k_H \cdot t^{1/2} \end{array}$$

20

En estas ecuaciones,  $M_t$  es la cantidad acumulada del fármaco liberada en cualquier momento determinado y  $M_0$  es la dosis de sustancia activa incorporada en la composición farmacéutica.  $k_0$ ,  $k_1$  y  $k_H$  son las constantes de velocidad para el orden cero, el primer orden y la ecuación de Higuchi, respectivamente.

25

Un aspecto de la invención se refiere al perfil de disolución de una disolución de orden cero. Otro aspecto se refiere al perfil de liberación para una disolución de primer orden. Un aspecto adicional se refiere al perfil de liberación de una disolución de raíz cuadrada (ecuación de Higuchi).

30 En un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la invención que comprende como sustancia activa desde un 10 % hasta un 90 % en peso de dimetilfumarato, desde un 2 % hasta un 40 % en peso de polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s) y desde un 1 % hasta un 40 % en peso de excipiente(s) hidrófilo(s) y, opcionalmente, excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

35 En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la invención que comprende como sustancia activa desde un 40 % hasta un 60 % en peso de dimetilfumarato, desde un 15 % hasta un 25 % en peso de polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s) y desde un 2 % hasta un 15 % en peso de excipiente(s) hidrófilo(s) y, opcionalmente, excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

40 En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la invención que comprende como sustancia activa desde un 65 % hasta un 80 % en peso de dimetilfumarato, desde un 10 % hasta un 25 % en peso de polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s) y desde un 2 % hasta un 15 % en peso de excipiente(s) hidrófilo(s) y, opcionalmente, excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

45

Los ejemplos de "polímero (s) farmacéuticamente aceptable(s)" comprenden, pero no se limitan a la etilcelulosa o copolímeros del ácido metacrílico/acrílico, tales como el copolímero de metacrilato de amonio tipo A y B o el copolímero del ácido metacrílico tipo A y B.

50 Los ejemplos de "excipiente(s) hidrófilo(s)" comprenden, pero no se limitan a, el polietilenglicol (PEG), la povidona, la hidroxipropilcelulosa (HPC), el hidroxietilalmidón (HES) o la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o un material con propiedades similares, o una combinación de los mismos.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada donde el polímero farmacéuticamente aceptable es la etilcelulosa.

55

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada donde el excipiente hidrófilo es la hidroxipropilcelulosa.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada donde el excipiente hidrófilo es el polietilenglicol.

En otro aspecto más de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa como sustancia activa desde un 10 % hasta un 90 % en peso de dimetilfumurato, desde un 2 % hasta un 40 % en peso de copolímero del ácido metacrílico tipo A y B en una proporción en peso comprendida entre 1:9 y 9:1 y, opcionalmente, excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende desde un 50 % hasta un 90 % de dimetilfumurato.

En lo sucesivo, se describen diversas formulaciones de liberación controlada, que no limitan el alcance de la invención, que ilustran la invención (todas las concentraciones se basan en el comprimido final):

### 15 1) Gránulos

Los gránulos se pueden preparar mezclando y/o granulando la sustancia activa en una concentración de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90 %, especialmente de aproximadamente el 50 aproximadamente el 70 %, con excipientes de granulación tales como polímeros farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etilcelulosa tal como Ethocel® NF premium, o copolímeros del ácido metacrílico/acrílico, tales como el copolímero del metacrilato de amonio tipo A y B (en una proporción en peso de 1:9 a 9:1) o el copolímero del ácido metacrílico tipo A y B (en una proporción en peso de 1:9 a 9:1), incorporados en una concentración de entre aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 40 %. Se pueden incorporar excipientes hidrófilos tales como el polietilenglicol (PEG), la povidona, la hidroxipropilcelulosa (HPC), el hidroxietilalmidón (HES) o la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en una concentración de aproximadamente el 1 al 40 % y/o tensioactivos farmacéuticamente aceptables con valores HLB superiores a 8 en una concentración de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 3 %.

### 2) Formulación microcristalina

La cristalización se lleva a cabo en cualquier disolvente orgánico adecuado para la recristalización, tal como isopropanol, a una temperatura apropiada tal como, por ejemplo, entre -170°C y -20 °C. Para manipular el crecimiento de los cristales durante la recristalización se puede usar un hidrocoloide (por ejemplo, HPMC) o un tensioactivo (por ejemplo, polisorbato) en una concentración apropiada. Se puede usar cualquier excipiente de granulación/recubrimiento, tal como polímeros farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etilcelulosa en una concentración de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 50 %, especialmente de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 35 %, polimetacrilatos tales como el copolímero de metacrilato de amonio tipo A y B o el copolímero del ácido metacrílico A y B. Como excipiente hidrófilo, cabe hacer mención, por ejemplo, al PEG 400.

### 3) Cápsulas y sobres

Se puede rellenar una cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina, HPMC o un derivado del almidón) o un sobre con microcristales recubiertos o gránulos recubiertos y, si es necesario, con cantidades apropiadas de excipientes de relleno tales como los azúcares alcohólicos, por ejemplo, el manitol y/o los fluidificantes.

### 45 4) Comprimidos

Los comprimidos pueden ser a base de microcristales o gránulos. A la hora de producir comprimidos a gran escala, especialmente en una máquina rotativa, puede ser necesario utilizar excipientes adicionales para incrementar la fluidez o para mejorar el comportamiento durante la fabricación de los comprimidos. Si es necesario, como excipientes de relleno y ligantes, cabe hacer mención, por ejemplo, a la celulosa microcristalina, tal como Avicel® 102 y a la celulosa en una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 60 % cristalina, a la lactosa monohidratada atomizada o granulada, por ejemplo, Tablettose®, así como a la lactosa monohidratada anhidra, en una concentración de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 60 %, a los azúcares alcohólicos, tales como el sorbitol y el manitol, en una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 40 % y al almidón modificado en una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 40 %. Además, se pueden añadir agentes desintegrantes tales como el almidón y los derivados del almidón tales como el glicolato sódico de almidón (en una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 10 %), la crospovidona (en una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 10 %), la carboximetilcelulosa sódica (en una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 %), fluidificantes tales como la sílice coloidal anhidra e hidratada (en una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 4 %) y

lubricantes, por ejemplo, el estearato de magnesio, el behenato cálcico y el araquinato cálcico (en una concentración de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 3 %) o el estearilfumarato sódico (en una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 8 %).

## 5 Dosificación

Además de proporcionar composiciones que presentan un contenido diferente de ácido fumárico, la invención también proporciona, por ejemplo, kits que contienen dos o más envases, por ejemplo, con composiciones que contienen diversas cantidades de ácido fumárico. Tales kits son adecuados para su uso en situaciones en las que se necesita un incremento de la dosis a lo largo del tiempo. A continuación, se da un desglose de la dosificación normal:

Semana	Mañana	Mediodía	Tarde	Concentración
1	1	-	-	A
2	1	-	1	A
3	1	-	1	B
4	1	-	-	B
5	1	-	1	B
6	1	1	1	B
7	2	1	1	B
8	2	1	2	B
9	2	2	2	B

A corresponde a una concentración baja, tal como de aproximadamente 30 mg de dimetilfumarato (o una dosis eficaz correspondiente de otro éster del ácido fumárico)  
B corresponde a una concentración más alta, tal como de aproximadamente 120 mg de dimetilfumarato (o una dosis eficaz correspondiente de otro éster del ácido fumárico).

En un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada, donde la cantidad de dimetilfumarato en una forma galénica es de 90 mg a 360 mg de sustancia activa, tal como 90, 120, 180, 240 o 360 mg de sustancia activa. En un aspecto adicional de la invención la cantidad de sustancia activa es de 120, 180 o 240 mg de sustancia activa. En un aspecto adicional más de la invención, la cantidad de sustancia activa es de 180 o 360 mg.

La dosificación diaria de la composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la invención que se administra para tratar a un paciente depende de un determinado número de factores entre los que se incluyen, sin limitación, el peso, la edad y las causas subyacentes de la afección o enfermedad que se debe tratar, y es competencia de un médico determinarla. En un aspecto de la invención la dosificación diaria puede ser, por ejemplo, de 240 a 360 mg de sustancia activa administrada en una a tres dosis, en otro aspecto de 360 a 480 mg de sustancia activa administrada en una a tres dosis, en otro aspecto de 480 a 600 mg de sustancia activa administrada en una a tres dosis, en otro aspecto de 600 a 720 mg de sustancia activa administrada en una a tres dosis, en otro aspecto de 720 a 840 mg de sustancia activa administrada en una a tres dosis, en otro aspecto de 840 a 960 mg de sustancia activa administrada en una a tres dosis, y en otro aspecto más de 960 a 1080 mg de sustancia activa administrada en una a tres dosis.

En un aspecto de la invención la composición farmacéutica de liberación controlada se presenta en forma de cápsula.

En otro aspecto de la invención la composición farmacéutica de liberación controlada se proporciona en forma de comprimido, tal comprimido tiene una forma tal que hace que sea fácil y cómodo de tragar por un paciente, por ejemplo, un comprimido con forma redondeada o tubular sin bordes afilados.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada en forma de comprimido diseñada para que se pueda dividir en dos o más partes.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden administrar junto con una comida o en relación a una comida tal como, por ejemplo, en un periodo de tiempo correspondiente a un rango de al menos aproximadamente 30 minutos antes de una comida a aproximadamente 2 horas después de la comida, o la composición se puede administrar en cualquier momento(s) determinado(s) a lo largo del día.

En una forma de realización, la dosis diaria total se administra a la hora de acostarse, tal como hasta o aproximadamente 30 minutos antes de la hora de acostarse, hasta o aproximadamente 60 minutos antes de la hora de acostarse, hasta o aproximadamente 90 minutos antes de la hora de acostarse, hasta o aproximadamente 120 minutos antes de la hora de acostarse o hasta o aproximadamente 180 minutos antes de la hora de acostarse.

5

Las composiciones y kits de acuerdo con la invención se considera que son adecuados para su uso en el tratamiento de una o más de las siguientes afecciones:

1. a. Psoriasis
- 10 2. b. Artritis psoriásica
3. c. Neurodermatitis
4. d. Enfermedad intestinal inflamatoria, tal como
  1. i. Enfermedad de Crohn
  2. ii. Colitis ulcerosa
- 15 5. e. Enfermedades autoinmunes:
  1. i. Poliartritis
  2. ii. Esclerosis múltiple (EM)
  3. iii. Diabetes mellitus juvenil
  4. iv. Tiroiditis de Hashimoto
  - 20 5. v. Enfermedad de Grave
  6. vi. LES (lupus eritematoso sistémico)
  7. vii. Síndrome de Sjögren
  8. viii. Anemia perniciosa
  9. ix. Hepatitis crónica activa (lupoide)
  - 25 10. x. Artritis reumatoide (AR)
  11. xi. Neuritis óptica

Además, la novedosa composición o kit de acuerdo con la invención se puede usar en el tratamiento de

1. 1. Dolor tal como el dolor radicular, dolor asociado a radiculopatía, dolor neuropático o ciática/dolor ciático
- 30 2. 2. Trasplantes de órganos (prevención del rechazo)
3. 3. Sarcoidosis
4. 4. Necrobiosis lipóidica
5. 5. Granuloma anular

- 35 Se ha propuesto que la psoriasis está potencialmente asociada a la enfermedad de Crohn (Najarian DJ, Gottlieb AB, Connections between psoriasis and Crohn's disease. J Am Acad Dermatol. 2003 Jun;48(6):805-21), la enfermedad celíaca (Ojetti V *et al*, High prevalence of celiac disease in psoriasis. Am J Gastroenterol. 2003 Nov;98(11):2574-5.), enfermedades psiquiátricas o psicológicas tales como la depresión o una crisis existencial (Gupta MA, Gupta AK, Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. Am J Clin Dermatol. 2003;4(12):833-42. y Mallbris L *et al*, Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases. J Invest Dermatol. 2005 Mar; 124(3):499-504.), el sobrepeso, la diabetes mellitus, el consumo excesivo de alcohol/alcoholismo, así como a la artritis psoriásica.

- 45 La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la presente invención, por tanto, se puede usar en un procedimiento de tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica, la neurodermatitis, las enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, las enfermedades autoinmunes tales como la poliartritis, la esclerosis múltiple (EM), la diabetes mellitus juvenil, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Grave, el LES (lupus eritematoso sistémico), el síndrome de Sjögren, la anemia perniciosa, la hepatitis crónica activa (lupoide), la artritis reumatoide (AR) y la neuritis óptica, dolores tales como el dolor radicular,
- 50 el dolor asociado a radiculopatía, el dolor neuropático o ciática/dolor ciático, los trasplantes de órganos (prevención del rechazo), la sarcoidosis, la necrobiosis lipóidica o el granuloma anular, procedimiento que comprende la administración oral, a un paciente con necesidad de la misma, de una dosis eficaz de una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la invención.

- 55 La presente invención se refiere en otro aspecto al uso de una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica, la neurodermatitis, las enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, las enfermedades autoinmunes tales como la poliartritis, la esclerosis múltiple (EM), la diabetes mellitus juvenil, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Grave, el LES (lupus eritematoso sistémico), el
- 60 síndrome de Sjögren, la anemia perniciosa, la hepatitis crónica activa (lupoide), la artritis reumatoide (AR) y la

neuritis óptica, dolores tales como el dolor radicular, el dolor asociado a radiculopatía, el dolor neuropático o ciático/dolor ciático, los trasplantes de órganos (prevención del rechazo), la sarcoidosis, la necrobiosis lipóidica o el granuloma anular.

- 5 Además, la invención también se refiere al tratamiento de un individuo que padezca una de las afecciones de las listas anteriormente citadas, más específicamente la psoriasis o la artritis psoriásica, con una composición o kit de acuerdo con la invención, estando además dicho individuo en tratamiento con
  - a) un fármaco antipsoriásico tópico tal como 1) la vitamina D o derivados de la misma (calcipotriol, calcipotrieno), 2) un corticoesteroide (tal como, por ejemplo, betametasona, desoximetasona, fluocinolona, mometasona, aceponato de hidrocortisona, fluticasona, clobetasol, clobetasona, butirato de hidrocortisona, desonida, triamcinolona o hidrocortisona), 3) tazaroteno, 4) diltanolo, 5) tacrolimus (FK-506) y otros inhibidores de la calcineurina tales como el pimecrolimus o 6) cualquier combinación de 1-5 y/o
  - 15 b) un fármaco antipsoriásico oral tal como 1) un retinoide oral (tal como acitretina o etretinato) combinado o no con PUVA, 2) ciclosporina y otros inhibidores de la calcineurina, tales como ISA247, tacrolimus y pimecrolimus, 3) metotrexato, 4) hidroxiurea, 5) azatioprina, 6) sulfasalazina, 7) un derivado del fumarato (tal como, por ejemplo, Fumaderm® o BG-12), 8) rosiglitazona (Avandia) y otros agonistas o moduladores del receptor y activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR  $\gamma$ ), tales como pioglitazona, farglitazar, GW1929, GW7845, MC-555, MBX-102/MBX-10, MBX-1828, MBX-2044, CLX-0921, R-483, reglitazar, naveglitazar (LY-519818/LY-818), netoglitazona (MCC-555), CS-7017, troglitazona, ciglitazona, tesaglitazar, isaglitazona, balaglitazona, muraglitazar, TAK-654, LBM642, DRF 4158, EML 4156, T-174, TY-51501, TY-12780, VDO-52 o AMG-131(T131) o cualquier combinación de 1-8 y/o
  - 20 c) un fármaco antipsoriásico administrado por vía parenteral tal como 1) alefacept (Amevive), 2) etanercept (Enbrel), 3) efalizumab (Raptiva), 4) onercept, 5) adalimumab (Humira) o cualquier combinación de 1-5 y/o
  - d) un inhibidor del TNF- $\alpha$  no mencionado en la lista de la sección c) anterior (por ejemplo, CDP 870 o infliximab (Remicade)), administrado por vía enteral o parenteral y/o
  - 30 e) tisocalictrato y/o NCX 1022 y/o IDEC-131 y/o MEDI-507, y/o
  - f) un AINE o un inhibidor de la COX o la LOX tal como, por ejemplo, un inhibidor de la COX-2 o un inhibidor de la COX/5-LOX, y/o
  - 35 g) un fármaco antidiabético o antiobesidad, tal como biguanidas tales como metformina; metformina XR; una sulfonilurea tal como clorpropamida, glipizida, gliclazida, gliburida/glibenclamida o glimepirida; Glucovance (metformina + gliburida); Metaglip (glipizida + metformina); un agonista o modulador del receptor y activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR  $\gamma$ ), tal como rosiglitazona (Avandia), pioglitazona, farglitazar, GW1929, GW7845, MC-555, MBX-102/MBX-10, MBX-1828, MBX-2044, CLX-0921, R-483, reglitazar, naveglitazar (LY-519818/LY-818), netoglitazona (MCC-555), CS-7017, troglitazona, ciglitazona, tesaglitazar, isaglitazona, balaglitazona, muraglitazar, TAK-654, LBM642, DRF 4158, EML 4156, T-174, TY-51501, TY-12780, VDO-52 o AMG-131(T131); Avandamet (rosiglitazona + metformina); Actos (pioglitazona + metformina); Avandaryl (maleato de rosiglitazona + glimepirida); un benzoimidazol tal como FK-614; CS-917; TA-1095; ONO-5129; TAK-559; TAK-677/AJ-9667; un inductor de la d-fenilalanina tal como senaglinida, c-3347; NBI-6024; Ingliciforib; BVT 3498; LY 929; inhibidores del SGLT2; CS 011; BIM 51077; R1438; R1439; R1440; R1498; R1499; AVE 0847; AVE 2268; AVE 5688; AVE 8134; TA-6666; AZD 6370; SSR 162369; TLK-17411; NN 2501; MK 431; KGA-2727; MK-767; CS-872; un agonista del receptor beta-3 tal como N-5984; un inhibidor de la alfa-glucosidasa tal como acarbosa, voglibosa o miglitol; un análogo de la glinitida/meglitinida o un derivado del ácido carbamoilmetilbensoeico tal como mitiglinida, repaglinida o nateglinida; un inhibidor de la DPP-IV tal como LAF 237 (vildagliptina), DPP728, P93/01, P32/98, PT-630 o saxagliptina; GLP-1 o análogos del GLP-1, tales como la exenatida, Exenatida-LAR, liraglutida (NN 2211), ZP 10/AVE 0010, LY 307161, betatropina, CJC-1131, GTP-010, SUN E7001 o AZM 134; acetato de pramlinitida; insulina o análogos de la insulina, tales como Humalog (insulina lispro), Humulin, Novolin, Novolog/NovoRapid (insulina aspart), Apidra (insulina glulisina), Lantus (insulina glargina), Exubera, Levemir/NN 304 (insulina detemir), 45 AERx/NN 1998, Insuman, insulina pulmonar o NN 344; sibutramina u otros bloqueantes de la recaptación presináptica de serotonina y noradrenalina; orlistat y otros inhibidores de las lipasas GI; agonistas del receptor  $\beta$ 3-adrenérgico; proteínas desacoplantes; antagonistas (específicos) del PPAR $\gamma$  (receptor y activado por proliferadores de peroxisomas); secretagogos de insulina; rimonabant y otros antagonistas del receptor endocannabinoide CB1; bupropión; topiramato; agonistas de la leptina; factor neurotrófico ciliar; análogos peptídicos del fragmento 177-191 de la hormona de crecimiento humana; agonistas del receptor de la colecistocinina-A; agonistas de la melanocortina-
  - 60

3; fármacos noradrenérgicos tales como la fentermina, el dietilpropión, la fendimetrazina o la benzfetamina; o cualquier combinación de los fármacos antidiabéticos o antiobesidad anteriormente mencionados, y/o

h) un fármaco potencialmente útil en el tratamiento del abuso de sustancias, por ejemplo, del abuso del alcohol tal como naltrexona, acamprosato, disulfiram o Vivitrex (Inyección de acción prolongada de naltrexona), y/o

i) un fármaco potencialmente útil en el tratamiento de la enfermedad de Crohn tal como

1. compuestos 5-ASA tales como la sulfasalazina, formulaciones 5-ASA orales o formulaciones 5-ASA rectales,
2. glucocorticoesteroides tales como los esteroides sistémicos (por ejemplo, budesonida o prednisolona) o esteroides de acción tópica (por ejemplo, budesonida),
3. antibióticos tales como el metronidazol o las quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, levofloxacina o moxifloxacina),
4. inmunosupresores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato,
5. tratamientos nutricionales tales como las fórmulas elementales o poliméricas o los pre- y probióticos,
6. tratamientos biológicos, por ejemplo, inhibidores del TNF- $\alpha$  tales como infliximab, adalimumab, CDP870, CDP571, etanercept u onercept,
7. agentes sintomáticos tales como los antidiarreicos o los antiespasmódicos.

Ejemplos de AINE adecuados son el piroxicam, el diclofenaco, la nabumetona, los ácidos propiónicos incluyendo el naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, los fenamatos incluyendo el ácido mefenámico, el paracetamol, la indometacina, el sulindaco, el meloxicam, la apazona, las pirazonas incluyendo la fenilbutazona y los salicilatos incluyendo la aspirina.

Ejemplos de inhibidores de la COX-2 adecuados son el rofecoxib (Vioxx), valdecoxib (Bextra), celecoxib (Celebrex), etoricoxib (Arcoxia), lumiracoxib (Prexige), parecoxib (Dynastat), deracoxib (Deram), tiracoxib, meloxicam, la nimesolida, el ácido(1,1-dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6dimetil-6H-dibenzo[b,d]piranocarboxílico (CT-3), la 2(5H)-Furanona, 5,5- dimetil (1-metiletoxi) [4(metilsulfonil)fenil]- (IDFP); el carprofeno (RIMADYL), el éster 3-[(nitrooxi)metilfenililico del ácido (acetiloxi)-benzoico (NCX4016), el P54 (nº. de registro. CAS 130996 0) 2,6-Bis(1,1-dimetiletil) [(E)-(2-etil-1,1-dioxo isotiazolidiniliden)metil]fenol (S-2474), la 5(R)-tiosulfonamida-3(2H)-benzofuranona (SVT-2016) y la N-[3-(fonil-amino)oxofeno-4H-benzopirani]metanosulfonamida ("T-614"); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ejemplos de inhibidores de la COX/5-LOX adecuados son la licofelona (ML-3000 o ácido [2,2-dimetil-6-4-clorofenil]-7-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolizina-5-y1]-acético), los di-terc-butilfenoles, tales como el (E)-(5)-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenziliden)-2-etil-1,2-isotiazolidin-1,1-dióxido (S-2474), la darbufelona o tebufelona y metabolitos farmacológicamente activos así como derivados tales como el dihidro-dimetil-benzofurano y PGV-20229, el dihidro-dimetil- benzofurano, compuestos derivados del tiopeno tales como RWJ-63556, la N-hidroxi-N-metil-4-(2,3-bis-(4-metoxifenil)-tiofen-5-il)-butanamida (519812), derivados del metoxitetrahidropirano, xantonas oxigenadas tales como la 1,3,6,7-tetrahidroxixantona (noratriol) - pirazol tiocarbamatos, pirazoles tales como las formas modificadas de la fenidona que contienen compuestos o el derivado de la pirazolina sustituido con tri-fluoro-benzol BW-755C, la tepoxalina y derivados y las di-terc-butilpirimidinas.

Se considera que tal tratamiento combinado da lugar a una mejora de la respuesta terapéutica y/o a una mayor comodidad para el individuo, en comparación con el tratamiento a dicho individuo sin la composición o el kit de acuerdo con la invención.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de la composición farmacéutica en un procedimiento de reducción de los efectos secundarios asociados al tratamiento oral de cualquiera de las afecciones a-e y 1-5 anteriormente enumeradas, procedimiento en el que el principio activo farmacéutico para el tratamiento de dicha afección se usa en combinación con uno o más de los siguientes agentes:

- a) un antiácido tal como 1) hidróxido de magnesio, 2) trisilicato de magnesio, 3) gel de hidróxido de aluminio, 3) hidrogenocarbonato sódico, 4) magaldrato cualquier combinación de 1-5 y/o
- b) un antagonista de la histamina H-2 tal como 1) cimetidina, 2) ranitidina, 3) nizatidina, 4) famotidina, 5) roxatidina, 6) lafutadina o cualquier combinación de 1-6 y/o
- c) un agente citoprotector tal como 1) sucralfato, 2) dictitratobismutato tripotásico, 3) carbenoxolona, 4) análogos de la prostaglandina E-2 tales como misoprostol, 5) ecabet, 6) cetraxato HCl, 7) teprenona, 8) troxipida, 9) clorhidrato de dicitlornina, 10) sofalcon o cualquier combinación de 1-10 y/o
- d) un inhibidor de la bomba de protones (PPI) tal como 1) omeprazol, 2) esomeprazol, 3) lansoprazol, 4) pantoprazol, 5) rabeprazol, 6) CS-526/R-105266, 7) AZD 0865, 8) soraprazán o cualquier combinación de 1-8, y/o
- e) un AINE o un inhibidor de la COX o la LOX tal como, por ejemplo, un inhibidor de la COX-2 o un inhibidor de la

COX/5-LOX, y/o

f) pentoxifilina, por ejemplo, en un rango de dosis de desde 400 a 800 mg/día.

En una forma de realización específica, la sustancia activa es un compuesto que contiene un éster del ácido  
 5 fumárico. En particular, el compuesto que contiene un éster del ácido fumárico es cualquiera de las sales contenidas  
 en Fumaderm<sup>®</sup> o Fumaraat<sup>®</sup> o Panaclar<sup>®</sup> (BG-12) o descritas en los documentos US 6277882, US 6355676 o US  
 6509376 o una formulación de acuerdo con la presente invención. El principio activo farmacéutico se puede  
 proporcionar en una formulación de acuerdo con la presente invención, o en cualquier formulación de Fumaderm<sup>®</sup> o  
 Fumaraat<sup>®</sup> o Panaclar<sup>®</sup> o como se describe, por ejemplo, en los documentos US 6277882, US 6355676 o US  
 10 6509376.

Debe entenderse que esta invención no se limita a las formas de realización particulares descritas, puesto que tales  
 pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento solo  
 tiene la finalidad de describir formas de realización particulares y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la  
 15 presente invención solo se verá limitado por las reivindicaciones adjuntas. Cuando se proporciona un rango de  
 valores, debe entenderse que todos los valores intermedios, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a  
 menos que el contexto dicte claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro  
 valor establecido o intermedio en ese rango establecido quedan abarcados dentro de la invención. Los límites  
 20 superiores e inferiores de estos rangos más pequeños se pueden incluir independientemente en los rangos más  
 pequeños y quedan abarcados dentro de la invención, sometidos a cualquier límite de exclusión específico en el  
 rango establecido. Cuando el rango establecido incluye uno o ambos límites, los rangos que excluyen ambos o uno  
 de esos límites incluidos también están incluidos en la invención. A menos que se defina lo contrario, todos los  
 términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entienden  
 normalmente los expertos en la materia a los que se dirige la presente invención. Aunque cualquier procedimiento y  
 25 materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o ensayo  
 de la presente invención, se describen los procedimientos y materiales preferidos.

Cabe señalar que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en  
 singular “un/o”, “una” y “el/la” incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.  
 30 Las patentes y publicaciones comentadas en el presente documento se proporcionan únicamente para su  
 descripción previa a la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento debe  
 interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anticipar tal patente en virtud de  
 invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de  
 publicación reales que puede ser necesario confirmar independientemente. Las figuras mostradas en el presente  
 35 documento no están necesariamente dibujadas a escala, exágerándose algunos componentes y características para  
 conseguir mayor claridad.

## EJEMPLOS

### 40 Ejemplo 1

#### Preparación de comprimidos

Se mezclan 200 g de gránulos con 150 g de celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel<sup>®</sup> 102), 97,5 g de lactosa (por  
 45 ejemplo, Tablettose<sup>®</sup>), 10 g de carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol<sup>®</sup>) y 25 g de almidón durante 30  
 min. A continuación, se añaden 10 g de estearato de magnesio y 7,5 g de dióxido de silicio amorfo (por ejemplo,  
 Aerosil<sup>®</sup> 200) y se mezcla la mezcla en polvo durante 5 min.

Esta mezcla en polvo se comprime para formar comprimidos con un equipo de preparación de comprimidos  
 50 (diámetro del comprimido 10 mm, superficie de aproximadamente 280 - 300 mm<sup>2</sup>). Se aplica un recubrimiento  
 entérico sobre los comprimidos mediante un procedimiento de recubrimiento en paila o en lecho fluido tal y como se  
 describe en el Ejemplo 4.

### Ejemplo 2

55

#### Preparación de comprimidos

Se mezclan 200 g de microcristales con 150 g de celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel<sup>®</sup> 102), 130 g de lactosa  
 (por ejemplo, Tablettose<sup>®</sup>), 10 g de carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol<sup>®</sup>) y 25 mg de almidón  
 60 durante 30 min. A continuación, se añaden 10 g de estearato de magnesio y 7,5 g de dióxido de silicio amorfo y se

mezcla la mezcla en polvo durante 5 min. Esta mezcla en polvo se comprime para formar comprimidos con un equipo de preparación de comprimidos (diámetro del comprimido 10 mm, superficie de aproximadamente 280 - 300 mm<sup>2</sup>). Se aplica un recubrimiento entérico sobre los comprimidos mediante un procedimiento de recubrimiento en paila o en lecho fluido tal y como se describe en el Ejemplo 4.

5

### **Ejemplo 3**

#### **Preparación de cápsulas**

10 Se rellenan cápsulas de HPMC con gránulos o microcristales y se aplica un recubrimiento entérico a estas cápsulas tal y como se describe a continuación. En una paila recubridora, se pulveriza Eudragit<sup>®</sup> L30D-55 a temperaturas de secado de 60 °C a 80 °C sobre las cápsulas en una cantidad de 20 mg de material polimérico por mm<sup>2</sup>. Se añaden pigmentos y talco en una cantidad apropiada.

### **Ejemplo 4**

#### **Recubrimiento entérico de comprimidos**

20 En una paila recubridora, se pulveriza Eudragit<sup>®</sup> L30D-55 a temperaturas de secado de 60 °C a 80 °C sobre los comprimidos en una cantidad de 6 mg de material polimérico por mm<sup>2</sup>. Se añaden pigmentos y talco en una cantidad apropiada.

### **Ejemplo 5**

#### **Preparación de cápsulas**

Se rellena una cápsula de gelatina dura tamaño 0 con 156 mg de microcristales, preparados tal y como se describe en el ejemplo 15. Se aplica un recubrimiento entérico a las cápsulas sumergiéndolas en una solución de HPMCP (Pharmacoat HP 50<sup>®</sup>) al 5 % en acetona, cuatro veces cada lado de la cápsula.

30

### **Ejemplo 6**

#### **Preparación de gránulos**

35 En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de dimetilfumarato (en lo sucesivo DMF) con 1 g de etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel<sup>®</sup> NF premium) que se disuelve en 10 ml de etanol al 96 %, se hacen pasar a través de un tamiz de 1,0 mm y se secan de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Con estos gránulos se fabrican comprimidos y cápsulas usando el mismo procedimiento descrito en los Ejemplos 1 y 3.

### **Ejemplo 7**

#### **Preparación de gránulos**

45 En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con 1 g de acetato de polivinilo (PVA) (por ejemplo, Kollcoat<sup>®</sup> SR30) que se disuelve en 10 ml de etanol al 96 %, se hacen pasar a través de un tamiz de 1,00 mm y se secan de 50 °C a 60 °C durante 30 min.

### **Ejemplo 8**

#### **Preparación de gránulos**

50 En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con 15 g de Eudragit<sup>®</sup> RL 100 en polvo. Después de añadir una cantidad apropiada de 2-propanol y hacerlos pasar a través de un tamiz de 1,00 mm, los gránulos se secan a 60 °C. Con estos gránulos se fabrican comprimidos y cápsulas usando el mismo procedimiento descrito en los Ejemplos 1 y 3.

55

### **Ejemplo 9**

#### **Preparación de gránulos recubiertos**

60

En un procedimiento de granulación, se mezclan directamente 50 g de DMF con 5 g de Eudragit® RL30D en polvo, se hacen pasar a través de un tamiz (1,00 mm) y se secan a 80 °C. Después del tamizado, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con 15 g de una mezcla 1:1 de Eudragit® RL30D/RS30D. Con estos gránulos recubiertos se pueden fabricar comprimidos y cápsulas usando el mismo procedimiento descrito en los Ejemplos 1 y 3.

#### **Ejemplo 10**

##### **Preparación de gránulos recubiertos**

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con etilcelulosa al 20 % (por ejemplo, Ethocel® NF premium) que se disuelve en una cantidad apropiada de etanol al 96 %. Se añade un 15 % de polietilenglicol 6000 al líquido de granulación. La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Después del tamizado, los gránulos se recubren en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con una mezcla 2:1 de etilcelulosa y polietilenglicol 6000 en una cantidad de 20 mg por mm<sup>2</sup> de área superficial de los gránulos. Con estos gránulos recubiertos se pueden fabricar comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 3.

#### **Ejemplo 11**

##### **Preparación de gránulos recubiertos**

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con etilcelulosa al 10 % (por ejemplo, Ethocel® NF premium) que se disuelve en una cantidad apropiada de etanol al 96 %. Se añade un 6 % de povidona (por ejemplo, Kollidon® 25) al líquido de granulación. La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Después del tamizado, los gránulos se recubren en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con una mezcla 3:2 de etilcelulosa y povidona en una cantidad de 20 mg por mm<sup>2</sup> de área superficial de los gránulos.

Con estos gránulos recubiertos se pueden fabricar comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 3.

#### **Ejemplo 12**

##### **Preparación de gránulos recubiertos**

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con etilcelulosa al 10 % (por ejemplo, Ethocel® NF premium) que se disuelve en una cantidad apropiada de etanol al 96 %. Se añade un 5 % de hidroxipropilcelulosa (HPC) (por ejemplo, Klucel®) al líquido de granulación. La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Después del tamizado, los gránulos se recubren en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con una mezcla 2:1 de etilcelulosa y HPC en una cantidad de 20 mg por mm<sup>2</sup> de área superficial de los gránulos.

Con estos gránulos recubiertos se pueden fabricar comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 3.

#### **Ejemplo 13**

##### **Preparación de gránulos recubiertos**

En un procedimiento de granulación, se mezclan directamente 50 g de DMF con una cantidad apropiada de una dispersión acuosa de Eudragit® NE30D, se hacen pasar a través de un tamiz (1,00 mm) y se secan a 80 °C. Después del tamizado, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con 15 g de una mezcla 1:1 de Eudragit® RL30D/RS30D. Con estos gránulos recubiertos se pueden fabricar comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 3.

#### **Ejemplo 14**

##### **Preparación de gránulos recubiertos**

60

En un procedimiento de granulación, se mezclan directamente 50 g de DMF con una cantidad apropiada de una dispersión acuosa de Eudragit® RL30D, se hacen pasar a través de un tamiz (1,00 mm) y se secan a 80 °C. Después del tamizado, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con Eudragit® NE30D. Con estos gránulos recubiertos se pueden fabricar comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 3.

#### **Ejemplo 15**

##### **Preparación de microcristales recubiertos**

Se prepara una solución saturada de 50 g de DMF en 300 ml de 2-propanol a 60 °C y se enfría lentamente bajo agitación constante. Se separan por filtración los cristales precipitados y se secan a 50 °C. Los cristales se tamizan y la fracción de 315 - 710 µm se usa para un procedimiento de recubrimiento en una paila recubridora o en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt). Se pulveriza una solución de 12 g de etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel® NF premium) y 3 g de polietilenglicol 400 en 500 g de etanol a 60 °C sobre la superficie del polvo. Después del secado, se tamizan los cristales recubiertos a través de un tamiz de 1,00 mm. Con estos cristales de DMF recubiertos se pueden fabricar comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 2 y 3.

#### **Ejemplo 16**

##### **Preparación de comprimidos**

En un procedimiento de granulación, se mezclan directamente 50 g de DMF con 12 g de etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel® NF premium) y 3 g de polietilenglicol 400 que se disuelve en 150 ml de etanol al 96 %, se hacen pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se secan de 50° a 60 °C durante 30 min y se vuelven a hacer pasar a través de un tamiz de 1,0 mm. Se prepara un granulado placebo como se indica a continuación: se mezclan Tablettose® y Avicel® 102 en partes iguales y se granulan con un 2 % de povidona (por ejemplo, Kollidon® 25) disuelta en agua (c.s.), se hacen pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se secan de 50° a 60 °C durante 30 min y se vuelven a hacer pasar a través de un tamiz de 1,0 mm. Se mezclan 60 partes del granulado de DMF y 38 partes del granulado placebo durante 30 minutos en una mezcladora Turbula Shaker. Se añade una parte de Aerosil® 200 y una parte de estearato de magnesio y se vuelve a mezclar esta combinación durante 5 minutos. La combinación se comprime para formar comprimidos con un diámetro de 10 mm, un peso de aproximadamente 260 mg y una dureza de aproximadamente 50 N. Se aplica un recubrimiento entérico a los comprimidos usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4.

#### **Ejemplo 17**

##### **Preparación de comprimidos**

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50g de DMF con 12 g de etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel® NF premium) y 3 g de polietilenglicol 400 que se disuelve en 150 ml de etanol al 96 %, se hacen pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se secan de 50° a 60 °C durante 30 min y se vuelven a hacer pasar a través de un tamiz de 1,0 mm. Se prepara un granulado placebo como se indica a continuación: se mezclan Tablettose® y Avicel® 102 en partes iguales y se granulan con un 2 % de povidona (por ejemplo, Kollidon® 25) disuelta en agua (c.s.), se hacen pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se secan de 50° a 60 °C durante 30 min y se vuelven a hacer pasar a través de un tamiz de 1,0 mm. Se mezclan 60 partes del granulado de DMF y 37 partes del granulado placebo durante 30 minutos en una mezcladora Turbula Shaker. Se añade una parte de carboximetilcelulosa (por ejemplo, Ac-Di-Sol®), una parte de Aerosil® 200 y una parte de estearato de magnesio y se vuelve a mezclar esta combinación durante 5 minutos.

La combinación se comprime para formar comprimidos con un diámetro de 10 mm, un peso de aproximadamente 260 mg y una dureza de aproximadamente 50 N. Se aplica un recubrimiento entérico a los comprimidos usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4.

#### **Ejemplo 18**

##### **Preparación de microcristales recubiertos**

Se prepara una solución saturada de 50 g de DMF en 300 ml de 2-propanol a 60 °C y se enfría lentamente bajo agitación constante. Se separan por filtración los cristales precipitados y se secan a 50 °C. Los cristales se tamizan y

la fracción de 315 - 710 µm se usa para un procedimiento de recubrimiento en una paila recubridora o en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt). Se pulveriza una solución de 12 g de etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel® NF premium) y 3 g de povidona (PVP) en 500 g de etanol a 60 °C sobre la superficie de los cristales. Después del secado, se tamizan los cristales recubiertos a través de un tamiz de 1,00 mm.

5

Con los cristales de DMF recubiertos se pueden fabricar comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 2 y 3.

#### **Ejemplo 19**

10

##### **Preparación de microcristales recubiertos**

Se prepara una solución saturada de 50 g de DMF en 300 ml de 2-propanol a 60 °C y se enfría lentamente bajo agitación constante. Se separan por filtración los cristales precipitados y se secan a 50 °C. Los cristales se tamizan y la fracción de 315 - 710 µm se usa para un procedimiento de recubrimiento en una paila recubridora o en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt). Se pulveriza una solución de 12 g de etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel® NF premium) y 3 g de hidroxipropilcelulosa (HPC) en 500 g de etanol a 60 °C sobre la superficie del polvo. Después del secado, se tamizan los cristales recubiertos a través de un tamiz de 1,00 mm. Con estos cristales de DMF recubiertos se pueden fabricar comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 2 y 3.

20

#### **Ejemplo 20**

##### **Preparación de microcristales**

25 Los microcristales de DMF se preparan tal y como se describe en el Ejemplo 15, pero se añade directamente un 2 % de etilcelulosa, en relación con la masa de los cristales, al 2-propanol antes de la precipitación de los cristales.

#### **Ejemplo 21**

##### **Preparación de microcristales recubiertos**

Se recubren 50 g de cristales de DMF preparados tal y como se describe en el Ejemplo 15 en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) a una temperatura de 80 °C con 20 g de una dispersión acuosa de una mezcla 1:1 de Eudragit® RL30D/RS30D. Con estos cristales de DMF recubiertos se fabrican comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 2 y 3.

35

#### **Ejemplo 22**

##### **Preparación de comprimidos**

40

Los cristales de DMF preparados tal y como se describe en el Ejemplo 15 se mezclan directamente con un 25 % de Eudragit® RS PO/RL PO sólido en una proporción de 1:2 y se fabrican comprimidos tal y como se describe en el Ejemplo 2.

#### **Ejemplo 23**

##### **Preparación de microcristales recubiertos**

Los cristales de DMF preparados tal y como se describe en el Ejemplo 15 se recubren en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con una cantidad de un 5 % (en relación con la masa de los cristales) de una dispersión acuosa de acetato de polivinilo (por ejemplo, Kollicoat® SR 30D). Con estos cristales de DMF recubiertos se pueden fabricar comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 2 y 3.

50

#### **Ejemplo 24**

55

##### **Preparación de gránulos**

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con un 15 % de etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel® NF premium) que se disuelve en una cantidad apropiada de etanol al 96 %. Se añade un 10 % de polietilenglicol 6000 al líquido de granulación. La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca de 50 °C a 60 °C

60

durante 30 min. Con estos gránulos recubiertos se pueden fabricar comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 3.

#### **Ejemplo 25**

5

##### **Preparación de gránulos**

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de dietilfumarato (DEF) con un 15 % de etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel® NF premium) que se disuelve en una cantidad apropiada de etanol al 96 %. Se añade un 10 % de polietilenglicol 6000 al líquido de granulación. La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Con estos gránulos recubiertos se pueden fabricar comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 3.

#### **Ejemplo 26**

15

##### **Preparación de comprimidos**

Se prepara un granulado tal y como se describe en el Ejemplo 24, pero en lugar de PEG 6000, se añade un 10 % de povidona (por ejemplo, Kollidon® 25). Con esta mezcla se pueden fabricar comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 3.

#### **Ejemplo 27**

##### **Preparación de comprimidos**

25

Se prepara un granulado tal y como se describe en el Ejemplo 24, pero en lugar de PEG 6000, se añade un 10 % de hidroxipropilmetilcelulosa. Con esta mezcla se pueden fabricar comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 3.

#### **Ejemplo 28**

Se recubren 50 g de cristales de DMF preparados tal y como se describe en el Ejemplo 15 en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) a una temperatura de 80 °C con 20 g de una dispersión acuosa de una mezcla 1:1 de Eudragit® RL30D/RS30D. Se aplica un recubrimiento entérico a los cristales recubiertos en una paila recubridora tal y como se describe a continuación. Se pulveriza Eudragit® L30D-55 a temperaturas de secado de 60 °C a 80 °C sobre los cristales recubiertos en una cantidad de 6 mg de material polimérico por mm<sup>2</sup>.

Con estos cristales de DMF de doble recubrimiento se rellenan cápsulas de gelatina dura o de gelatina blanda o se fabrican comprimidos usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

#### **Ejemplo 29**

##### **Preparación de comprimidos**

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con 12 g de etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel® NF premium) y 3 g de hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel® premium) que se disuelven en 150 ml de etanol al 96 %, se hacen pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se secan de 50° a 60 °C durante 30 min y se vuelven a hacer pasar a través de un tamiz de 1,0 mm. Se mezclan Tablettose® y Avicel® 102 en partes iguales y se granulan con un 2 % de povidona (Kollidon® 25) disuelta en agua (c.s.). Se mezclan 60 partes del granulado de DMF y 38 partes del granulado placebo durante 30 minutos en una mezcladora Turbula Shaker. Se añade una parte de Aerosil® 200 y una parte de estearato de magnesio y se vuelve a mezclar esta combinación durante 5 minutos. La combinación se comprime para formar comprimidos con un diámetro de 10 mm, un peso de aproximadamente 260 mg y una dureza de aproximadamente 50 N. Se aplica un recubrimiento entérico a los comprimidos usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

#### **Ejemplo 30**

##### **Determinación del perfil de disolución de liberación controlada por pH de cápsulas**

Se determina el perfil de disolución tal y como se describe en la Farmacopea de Estados Unidos usando una cesta

rotatoria con 6, así denominados, vasos de Levy con una capacidad de 1 litro y 6 elementos de agitación de la cesta accionados por un motor eléctrico (a 100 rpm). Los vasos de Levy se llenan con HCl 0,1 N (el baño de agua tiene una temperatura de 37 °C +/- 0,5 °C) y se colocan las cápsulas en las cestas. Después de 2 horas, se retira el ácido de los recipientes y se sustituye por un medio de disolución (tampón fosfato USP, pH 6,5) y se ensaya durante otras 5 6 horas. Se toman muestras (5 ml) del medio ácido después de 0, 60 y 120 minutos, y del medio tampón después de 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos después de sustituir el medio de disolución por tampón USP. En lugar de sustituir la cantidad de solución tampón extraída después de cada muestra, se tiene en cuenta la pérdida de tampón a la hora de calcular la cantidad de DMF liberada. Se determina la cantidad de DMF mediante HPLC (Kontron XXX) usando una columna LiChroCART RP8 5 µM de Merck de 20 cm, atemperada a 25 °C. La fase móvil 10 consiste en una mezcla (35:65) de acetonitrilo y 0,0725 mol/l de tampón NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*H<sub>2</sub>O ajustada a pH 3,2 con ácido fosfórico. El detector UV se ajusta a una longitud de onda de 230 nm y una velocidad de flujo de 1,0 ml por minuto. El pico de DMF es detectable después de un tiempo de retención de aproximadamente 5 minutos.

### Ejemplo 31

15 **Determinación del perfil de disolución de liberación controlada por pH de comprimidos sin recubrimiento entérico**

Se determina el perfil de disolución usando 6, así denominados, vasos de Levy con una capacidad de 1 litro y 6 20 palas como elementos de agitación accionadas por un motor eléctrico. La velocidad de rotación de las palas es de 100 rpm. Los vasos de Levy se llenan con tampón fosfato USP a pH 6,5 (el baño de agua tiene una temperatura de 37 °C +/- 0,5 °C) y se colocan los comprimidos en los vasos de Levy. Se toman muestras (5 ml) del medio tampón después de 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos después de sustituir el medio de disolución por tampón USP. En lugar de sustituir la cantidad de solución tampón extraída después de cada muestra, se tiene en cuenta la 25 pérdida de tampón a la hora de calcular la cantidad de DMF liberada. Se determina la cantidad de DMF mediante HPLC (Kontron XXX) usando una columna LiChroCART RP8 5 µM de Merck de 20 cm, atemperada a 25 °C. La fase móvil consiste en una mezcla (35:65) de acetonitrilo y 0,0725 mol/l de tampón NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*H<sub>2</sub>O ajustada a pH 3,2 con ácido fosfórico. El detector UV se ajusta a una longitud de onda de 230 nm y una velocidad de flujo de 1,0 ml por minuto. El pico de DMF es detectable después de un tiempo de retención de aproximadamente 5 minutos.

30 **Ejemplo 32**

El perfil de disolución de cápsulas, preparadas tal y como se describe en el Ejemplo 5, se determina tal y como se describe en el Ejemplo 30. El perfil de disolución se muestra en la Figura 1.

35 **Ejemplo 33**

El perfil de disolución de los comprimidos (antes de la aplicación del recubrimiento entérico), preparados tal como se describe en el Ejemplo 16, se determina tal y como se describe en el Ejemplo 31. El perfil de disolución se muestra 40 en la Figura 2.

### Ejemplo 34

El perfil de disolución de los comprimidos (antes de la aplicación del recubrimiento entérico), preparados tal como se describe en el Ejemplo 17, se determina tal y como se describe en el Ejemplo 31. El perfil de disolución se muestra 45 en la Figura 3.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que consiste en dimetilfumarato como sustancia activa, donde la composición farmacéutica es una forma galénica de liberación controlada con recubrimiento entérico, donde la liberación del dimetilfumarato - cuando se somete a un ensayo de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas del ensayo y a continuación tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5 como medio de disolución, donde el perfil de la disolución se determina tal y como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos a 37 °C y con una velocidad de rotación de 100 rpm usando una cesta rotatoria para una cápsula y un aparato de disolución de palas para un comprimido - es como sigue:
- en el plazo de las primeras 3 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo el 70 % p/p de la cantidad total del dimetilfumarato contenido en la composición, y
- en el plazo de las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo el 92 % p/p de la cantidad total del dimetilfumarato.
2. Composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1 para administración una vez al día.
3. Composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1 para administración dos veces al día.
4. Composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad de dimetilfumarato en una forma galénica es de 90 mg a 360 mg de sustancia activa.
5. Composición de la reivindicación 1, donde la cantidad de dimetilfumarato en una forma galénica es de 90, 120, 180, 240 o 360 mg.

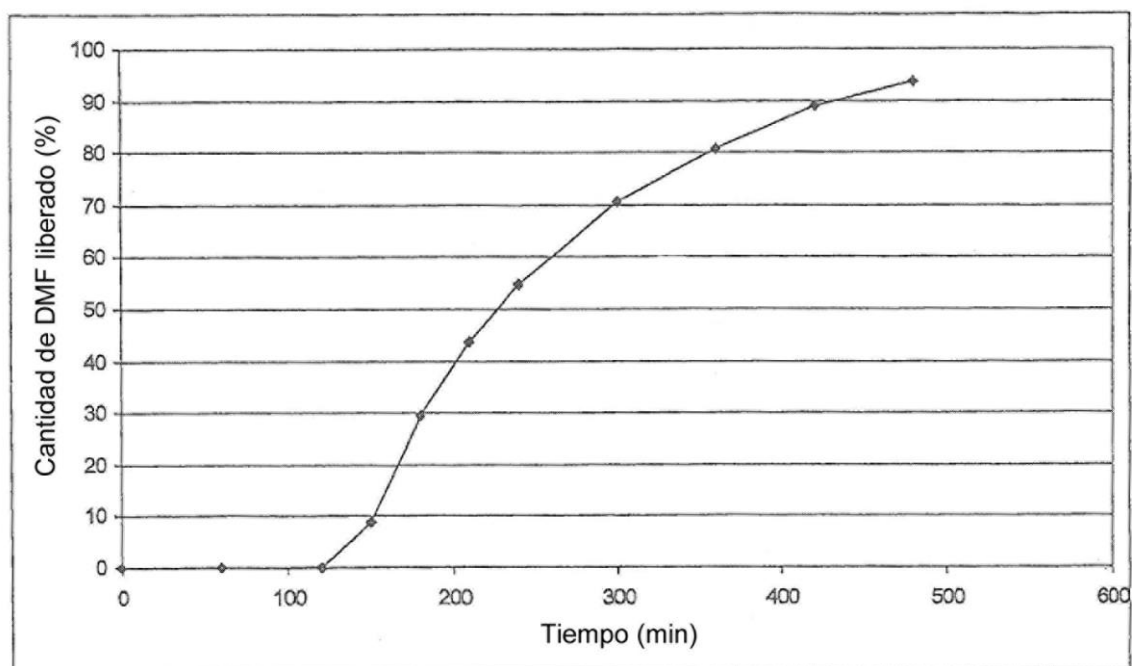


Fig. 1

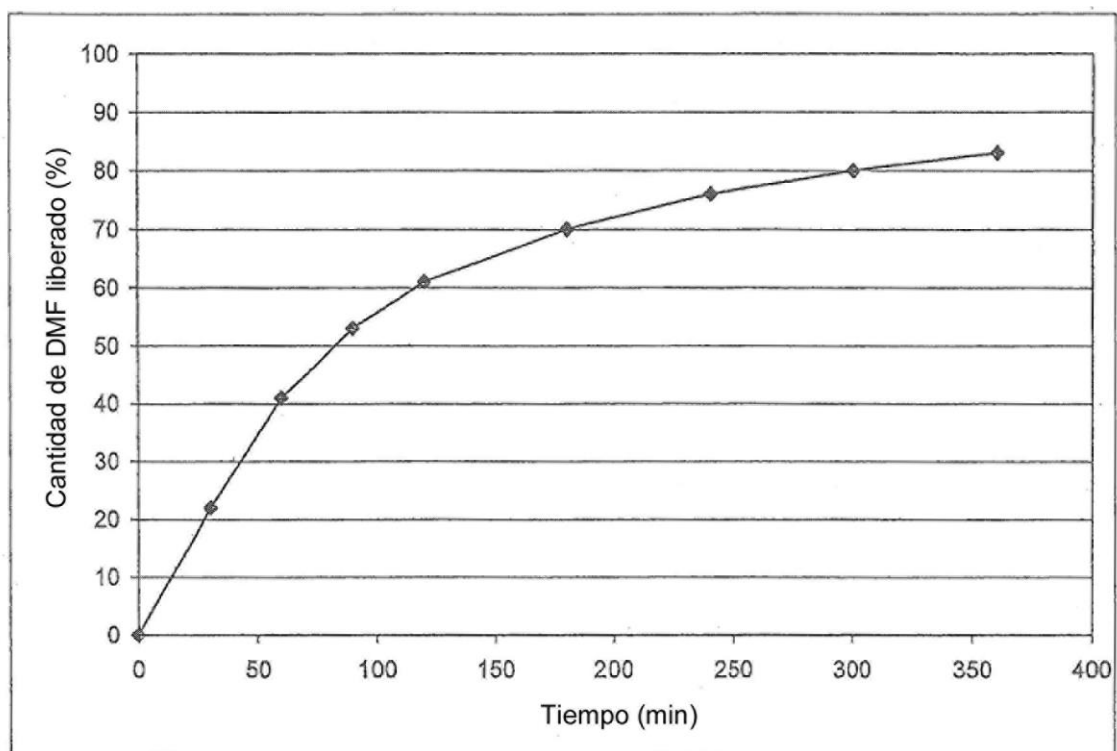


Fig. 2

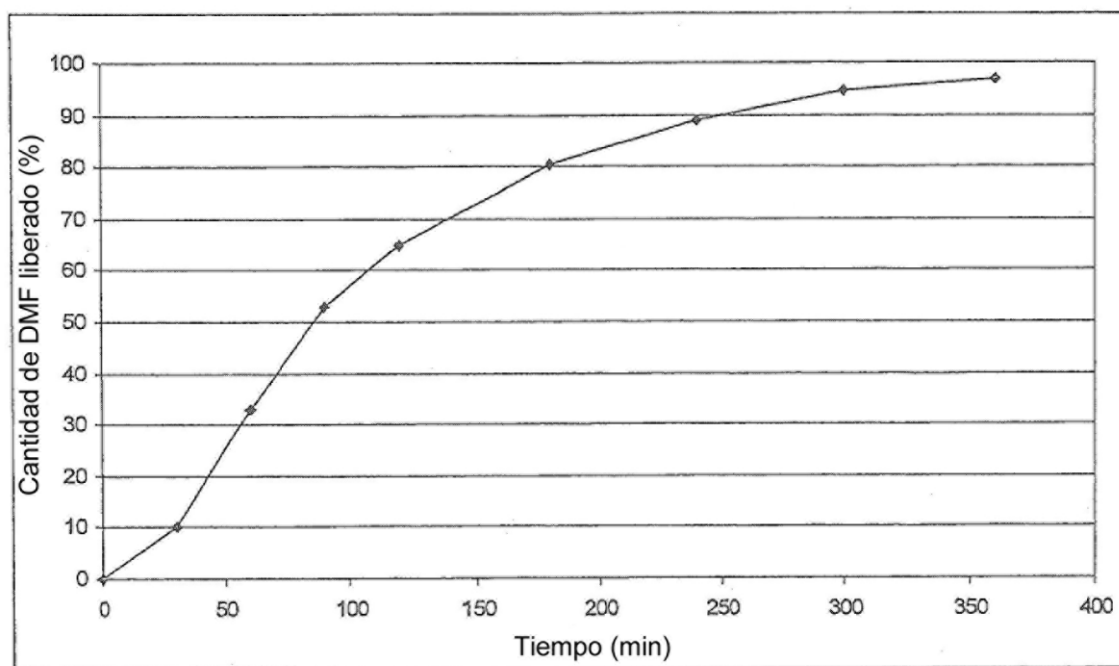


Fig. 3