

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 860 551**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/225 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2014** **PCT/EP2014/076767**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015** **WO15086467**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2014** **E 14809821 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2021** **EP 3079666**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden fumarato de dimetilo**

30 Prioridad:

12.12.2013 EP 13382504

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
05.10.2021

73 Titular/es:

ALMIRALL S.A. (100.0%)
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

PLANELLS JIMENEZ, MARIA;
DUARTE LOPEZ, BEGOÑA y
GUIRO COLL, PERE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 860 551 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 que comprenden fumarato de dimetilo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene un recubrimiento entérico y comprende (a) fumarato de dimetilo, (b) un diluyente seleccionado de monosacáridos, disacáridos, sales inorgánicas de calcio y magnesio, alcoholes de azúcar y mezclas de los mismos, (c) celulosa microcristalina y (d) croscarmelosa de sodio, en la que el fumarato de dimetilo no está recubierto con un recubrimiento gastrorresistente.

La invención se refiere además al uso de la composición farmacéutica en el tratamiento de algunas enfermedades o trastornos inflamatorios autoinmunitarios.

15 Antecedentes de la invención

Las enfermedades o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia gravis, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA), diabetes tipo I o psoriasis, son una carga sanitaria importante, especialmente en los países industrializados. Estos trastornos en general no se pueden curar, pero la afección se puede controlar o reducir en muchos casos.

Los ésteres de ácido fumárico (FAE) son compuestos químicos derivados de ácido fumárico dicarboxílico insaturado y se han utilizado en el tratamiento de la psoriasis durante años, propuestos originalmente por el químico alemán Walter Schweckendiek.

En 1994, Fumaderm® (Fumapharm AG), una mezcla de fumarato de dimetilo (DMF) y sales de calcio, magnesio y cinc de fumarato de monoetilo (MEF), fue aprobado para el tratamiento de la psoriasis en Alemania. Fumaderm® está disponible en dos concentraciones de dosis diferentes: comprimidos de baja concentración (Fumaderm® inicial) que contienen 30 mg de fumarato de dimetilo, 67 mg de hidrogenofumarato de Ca-etilo, 5 mg de hidrogenofumarato de Mg-etilo y 3 mg de hidrogenofumarato de Zn-etilo; y comprimidos de alta concentración (Fumaderm®) que contienen 120 mg de fumarato de dimetilo, 87 mg de hidrogenofumarato de Ca-etilo, 5 mg de hidrogenofumarato de Mg-etilo y 3 mg de hidrogenofumarato de Zn-etilo.

Tanto Fumaderm® inicial como Fumaderm® son comprimidos con recubrimiento entérico que contienen los siguientes excipientes: croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, agente colorante E171 y E132 (solo en Fumaderm®), copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1), copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), Macrogol 6000, simeticona, povidona, citrato de trietilo, celulosa microcristalina y dióxido de silicio altamente disperso.

Además, los comprimidos deben almacenarse a una temperatura no superior a 25 °C (Fumaderm® inicial/Fumaderm®; Resumen de las características del producto, versión de febrero de 2009).

La terapia con FAE está asociada con eventos adversos tales como molestias gastrointestinales, rubefacción o disminución del recuento de linfocitos. Con el fin de mejorar la seguridad y la eficacia de Fumaderm®, en 1999 se establecieron directrices para el tratamiento de la psoriasis grave con FAE (Mrowietz U. et al, British Journal of Dermatology 1999, 141, 424-429). Las dos concentraciones de Fumaderm® están diseñadas para aplicarse en un régimen de dosis base individual comenzando con Fumaderm® inicial en una dosis creciente, y después de algunas semanas de tratamiento, por ejemplo, tres semanas, cambiando a Fumaderm®.

En marzo de 2013, Tecfidera® (Biogen Idec), cápsulas de liberación retardada de fumarato de dimetilo para uso oral, fue aprobado por la FDA de EE.UU. para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple.

Tecfidera® se presenta como cápsulas de gelatina dura de liberación retardada para administración oral, que contienen 120 mg o 240 mg de fumarato de dimetilo y que contienen los siguientes excipientes: celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa de sodio, talco, sílice coloidal dióxido de silicio, estearato de magnesio, citrato de trietilo, copolímero de ácido metacrílico - Tipo A, dispersión de copolímero de ácido metacrílico, simeticona (emulsión al 30 %), laurilsulfato de sodio y polisorbato 80. Además, las cápsulas deben almacenarse entre 15 y 25 °C (Tecfidera® texto de etiquetado aprobado con fecha de 27 de marzo de 2013).

Tecfidera® debe administrarse en una dosis creciente, 120 mg durante los 7 primeros días dos veces al día y, posteriormente, la dosis de 240 mg dos veces al día.

El aspecto de una forma de dosificación sólida, es decir, comprimido, cápsula, etc., es de gran importancia para la

forma en que la percibe el paciente. El aspecto macroscópico de un comprimido, su forma, tamaño, color y marcas pueden contribuir a las expectativas de los pacientes de un medicamento, mientras que el aspecto microscópico, tal como la rugosidad de la superficie y la homogeneidad del color, se perciben fácilmente como medidas de calidad. Típicamente, los productos nuevos se identifican por su aspecto único logrado mediante una combinación de forma, tamaño, color y marcas superficiales.

Fumaderm® y Tecfidera® tienen un régimen de dosificación que parte de la dosis más baja y después de algunos días/semanas de tratamiento, se cambia a la dosis más alta. En ambos casos, las composiciones de las dos concentraciones son cualitativa y cuantitativamente diferentes y, por lo tanto, tienen un proceso de fabricación independiente, lo que aumenta el coste de fabricación.

Además, la única forma de que los pacientes distingan las dosis altas y bajas es a través del color, lo que constituye una limitación para las personas con discapacidad visual.

Además, Fumaderm® y Tecfidera® presentan unas condiciones de almacenamiento restrictivas. Las especificaciones de almacenamiento que son restrictivas pueden aumentar el coste económico del producto, reducir su vida útil, incomodar al farmacéutico, disuadir a las farmacias de almacenar un producto y afectar negativamente el rendimiento del producto una vez que está en el hogar del paciente.

Por lo tanto, existe la necesidad de superar los inconvenientes mencionados anteriormente de tener composiciones farmacéuticas que comprendan ésteres de ácido fumárico, en particular fumarato de dimetilo, con condiciones de almacenamiento restrictivas y con diferentes concentraciones, que sean cualitativa y cuantitativamente diferentes y, que solo puedan distinguirse por el paciente en términos de color.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden fumarato de dimetilo son conocidas en la técnica. Por ejemplo, el documento EP 0 312 697 describe composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos con recubrimiento entérico que comprenden fumarato de dimetilo y las sales de calcio, magnesio y cinc de fumarato de monoetilo.

Los documentos US 6.355.676 y US 6.509.376 describen composiciones farmacéuticas en forma de microcomprimidos o microgránulos con recubrimiento entérico que comprenden fumarato de dimetilo, donde el tamaño o el diámetro medio, respectivamente, de los gránulos o microcomprimidos está en el intervalo de 300 a 2.000 µm, especialmente en el intervalo de 500 o 1.000 µm. De acuerdo con los documentos US 6.355.676 y US 6.509.376, los microcomprimidos pueden presentar una tolerancia mejorada en el tracto gastrointestinal frente a los comprimidos convencionales.

El documento WO 2010/126605 describe composiciones farmacéuticas que comprenden fumarato de dimetilo en forma de cápsulas que contienen microcomprimidos con recubrimiento entérico.

Los documentos WO 2006/037342, WO 2007/042034, WO 2010/079221 y WO 2010/079222 describen composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de di-alquil (C₁-C₅) ésteres de ácido fumárico, es decir, fumarato de dimetilo y mono-alquil (C₁-C₅) ésteres de ácido fumárico. En particular, estos documentos describen que los ésteres de ácido fumárico, en particular fumarato de dimetilo, se encuentran en forma de gránulos, partículas o (micro)cristales que se recubren con un recubrimiento gastrorresistente antes de fabricarse como comprimidos o cápsulas, que por último tienen un recubrimiento entérico. Este recubrimiento de los gránulos, partículas o (micro)cristales de fumarato de dimetilo permite que el principio activo se administre de una manera prolongada, lenta y/o retardada en comparación con Fumaderm®.

El documento WO 2013/076216 describe partículas de fumarato de dimetilo recubiertas por al menos una capa que comprende un polímero entérico-resistente dependiente del pH farmacéuticamente aceptable.

El documento WO 2013/119677 describe composiciones farmacéuticas que comprenden fumarato de dimetilo en las que la cantidad total de fumarato de dimetilo en la composición varía del 43 al 95 % en peso.

Sin embargo, ninguno de estos documentos describe una composición farmacéutica básica que pueda usarse para obtener diferentes composiciones farmacéuticas con diferentes concentraciones de fumarato de dimetilo, es decir, comprimidos homotéticos, que tengan la misma composición cualitativa y que mantengan el mismo % en peso de todos los componentes, variando únicamente la masa del comprimido.

Sumario de la invención

La presente solicitud proporciona una composición farmacéutica en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene recubrimiento entérico y comprende, basándose en el peso total del comprimido antes del recubrimiento:

(a) 20-30 % en peso de fumarato de dimetilo;

(b) 25-35 % en peso de un diluyente seleccionado de lactosa, D-glucosa (dextrosa), sacarosa, fructosa, galactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, isomaltitol, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos;

(c) 35-45 % en peso de celulosa microcristalina;

5 (d) 1-10 % en peso de croscarmelosa de sodio; y en la que el fumarato de dimetilo no está recubierto con un revestimiento gastrorresistente.

Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que, una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente se puede utilizar como una composición farmacéutica básica que permite obtener
10 composiciones farmacéuticas para administración oral con diferente concentración de fumarato de dimetilo, es decir, núcleos de comprimidos homotéticos (antes del recubrimiento), que tienen la misma composición cualitativa y que mantienen el mismo % en peso de todos los componentes, variando únicamente la masa del núcleo del comprimido. Esto es de especial interés para diferenciar las diferentes concentraciones por el tamaño del comprimido y no solo por el color, lo que favorece a las personas con discapacidad visual.

15 Además, una composición farmacéutica básica es útil en términos de reducir los procesos de fabricación y, al mismo tiempo, los costes de fabricación.

20 Además, la composición farmacéutica de la invención presenta mejores condiciones de almacenamiento, es decir, las condiciones de almacenamiento de la composición farmacéutica de la invención son menos restrictivas que las condiciones indicadas en la información de prescripción de Fumaderm® y Tecfidera®.

Finalmente, a pesar de haber reducido el número de principios activos de Fumaderm® y tener diferentes excipientes, la composición farmacéutica de la invención presenta un perfil de disolución similar al de Fumaderm®.

25 La invención se refiere además a una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios, en particular, enfermedades o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia gravis, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Sjogren, anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA), diabetes tipo I o psoriasis; en particular para su uso en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple o la psoriasis.

35 Descripción detallada de la invención

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente humano que incluye:

(a) evitar que aparezca la enfermedad o afección médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;

40 (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;

(c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o

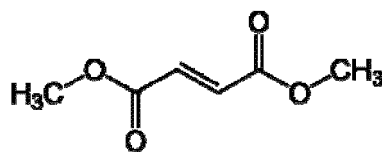
(d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto como se usa en el presente documento significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosis apropiada se puede lograr usando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos en la matriz, todo lo cual está dentro de las capacidades habituales de un médico capacitado.

55 La expresión "no recubierto con un recubrimiento gastrorresistente", como se usa en el presente documento, significa que las partículas de fumarato de dimetilo no están previamente recubiertas con polímeros farmacéuticamente aceptables tales como etilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico/acrílico o copolímeros de metacrilato de amonio (tales como copolímero de metacrilato de amonio tipo A o B, o copolímero de ácido metacrílico A o B), polímero de acetato de polivinilo, polímero de acetato de metacril-eto; o excipientes hidrófilos tales como polietilenglicol (PEG), povidona, hidroxilpropilcelulosa (HPC), hidroxietilalmidón (HES) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

60 (a) Fumarato de dimetilo

Fumarato de dimetilo ((E)-butenodioato de dimetilo; CAS RN 624-49-7) es el éster metílico del ácido fumárico, que presenta la fórmula molecular $C_6H_8O_4$ y la masa molecular 144,13 g/mol y la siguiente fórmula química



Según el German Medicines Codex 2004 (DAC 2004), es un polvo cristalino de color blanco que tiene un punto de fusión en el intervalo de 102-105 °C.

Las propiedades cristalográficas del fumarato de dimetilo se describen Kooijman H et al, Acta Cryst. (2004), E60, o917-o918.

El fumarato de dimetilo se puede obtener haciendo reaccionar ácido fumárico y metanol en presencia de ácido sulfúrico concentrado como catalizador (Ma Hongfei, Chemical industry Times, 2005, Vol. 19, N.º 4, 18-19)

Típicamente, el fumarato de dimetilo se tamiza y/o se muele para controlar su tamaño de partícula. En una realización preferida, el fumarato de dimetilo tiene una distribución de tamaño de partícula d(10) entre 5-20 µm, una d(50) entre 30-70 µm, y una d(90) entre 80-150 µm, medidas usando el analizador del tamaño de partícula de difracción láser Mastersizer 2000 (Malvern Instruments).

(b) El diluyente

Los diluyentes son cargas designadas para constituir el volumen requerido de la forma de dosificación, es decir, el comprimido, cuando la propia dosis del fármaco no es adecuada para producir este volumen (The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª edición, 1986, ISBN 0-8121-0977-5).

El diluyente (b) se selecciona de lactosa, D-glucosa (dextrosa), sacarosa (D-sacarosa), fructosa (D-fructosa), galactosa (D-galactosa), carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, isomaltitol, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el diluyente (b) se selecciona de fructosa, lactosa, fosfato de calcio dibásico, manitol y mezclas de los mismos. En una realización más preferida, el diluyente (b) es lactosa.

Fructosa

La fructosa (D-fructosa) es un monosacárido que se presenta como cristales inodoros e incoloros o un polvo cristalino de color blanco con un sabor muy dulce (CAS RN 57-48-7; fórmula molecular C₆H₁₂O₆; peso molecular 180,16 g/m). La fructosa se encuentra naturalmente en la miel y en una gran cantidad de frutas. Puede prepararse a partir de inulina, dextrosa o sacarosa mediante varios métodos. Comercialmente, la fructosa se fabrica principalmente por cristalización a partir de jarabe con alto contenido de fructosa derivado de almidón de cereal hidrolizado e isomerizado o azúcar de caña y remolacha (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edición, 2009).

Lactosa

La lactosa es un monosacárido natural, obtenido de la leche, que consiste en un resto de galactosa y un resto de glucosa. La lactosa se presenta en forma de polvo o partículas cristalinas de color blanco a blanquecino. Es inodora y ligeramente dulce y sabrosa. El Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edición, 2009, describe diferentes tipos de lactosa que son adecuados de acuerdo con la presente invención: lactosa anhidra (CAS RN 63-42-3; fórmula molecular C₁₂H₂₂O₁₁; peso molecular 342,30 g/m), lactosa por inhalación, lactosa monohidrato (CAS RN 5989-81-1; fórmula molecular C₁₂H₂₂O₁₁.H₂O; peso molecular 360,31 g/m), y lactosa secada por pulverización, que es una mezcla de lactosa amorfa (mezcla 1:1 de lactosa α y β) y lactosa monohidrato.

En una realización preferida, la lactosa se selecciona de lactosa monohidrato o lactosa secada por pulverización, preferentemente lactosa secada por pulverización.

Típicamente, la lactosa secada por pulverización tiene una densidad volumétrica entre 0,55 y 0,68 g/cm³ y una densidad compactada entre 0,65 y 0,75 g/cm³. En una realización preferida, la lactosa secada por pulverización tiene una distribución de tamaño de partícula (retenida en un tamiz de chorro de aire, acumulativa) de 75 µm (estándar de EE.UU. N.º 200) al 60-80 %, 106 µm (estándar de EE.UU. N.º 140) al 30-55 % y 250 µm (estándar de EE.UU. N.º 60) al 0,0-0,5 %.

Fosfato de calcio dibásico

El fosfato de calcio dibásico de acuerdo con la invención se refiere a fosfato de calcio dibásico anhidro y fosfato de calcio dibásico hidrato.

El fosfato de calcio dibásico anhidro (fosfato de calcio, dibásico anhidro; CAS RN 7757-93-9; fórmula molecular CaHPO_4 ; peso molecular 136,06 g/m) es un polvo o sólido cristalino de color blanco, inodoro e insípido, que se presenta como cristales triclinicos (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edición, 2009).

5 El fosfato de calcio dibásico hidrato (fosfato de calcio, dihidrato dibásico; CAS RN 7789-77-7; fórmula molecular $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; peso molecular 172,09 g/m) es un polvo o sólido cristalino de color blanco, inodoro e insípido, que se presenta como cristales monoclinicos (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edición, 2009).

10 En una realización preferida, el fosfato de calcio dibásico es fosfato de calcio dibásico anhidro.

Manitol

15 El manitol (D-manitol; CAS RN 69-65-8; fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$; peso molecular 182,17 g/m) es un alcohol hexahídrico relacionado con la manosa y es isomérico con el sorbitol. El manitol se presenta como un polvo cristalino de color blanco, inodoro o en gránulos de flujo libre. Tiene un sabor dulce, aproximadamente tan dulce como la glucosa y la mitad de dulce que la sacarosa, e imparte una sensación refrescante en la boca. El Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edición, 2009, describe diferentes grados de manitol disponibles comercialmente que son adecuados de acuerdo con la presente invención, tales como Pearlitol 300 DC, Pearlitol 400 DC y Pearlitol 500 DC; todos
20 fabricados por Roquette Frères.

(c) Celulosa microcristalina

25 La celulosa microcristalina (CAS RN 9004-34-6; fórmula molecular $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ donde n es aprox. 220; peso molecular aprox. 36000 g/m) es una celulosa purificada, parcialmente despolimerizada que se presenta como un polvo cristalino de color blanco, inodoro e insípido compuesto por partículas porosas (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edición, 2009).

30 Típicamente, la celulosa microcristalina tiene una densidad volumétrica entre 0,28 y 0,33 g/cm³. En una realización preferida, la celulosa microcristalina tiene una distribución de tamaño de partícula d(10) entre 25-50 µm, una d(50) entre 100-150 µm, y una d(90) entre 195-280 µm, medidas usando un analizador del tamaño de partícula de difracción láser Mastersizer (Malvern Instruments).

(d) Croscarmelosa de sodio

35 La croscarmelosa de sodio (celulosa, carboximetiléter, sal de sodio, reticulada; CAS RN 74811-65-7) es un polímero reticulado de carboximetilcelulosa de sodio. La croscarmelosa de sodio se presenta como un polvo de color blanco o grisáceo inodoro (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edición, 2009).

40 Típicamente, la croscarmelosa de sodio tiene una densidad volumétrica de aproximadamente 0,529 g/cm³ y una densidad compactada entre aproximadamente 0,819 g/cm³. En una realización preferida, la celulosa microcristalina tiene una distribución de tamaño de partícula d(10) de no más de 25 µm, una d(50) entre 25-55 µm, y una d(90) de no menos de 60 µm, medidas usando un analizador del tamaño de partícula de difracción láser Mastersizer (Malvern Instruments).

Las composiciones farmacéuticas

50 El diluyente (b) se selecciona de lactosa, D-glucosa (dextrosa), sacarosa, fructosa, galactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, isomaltitol, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el diluyente (b) se selecciona de lactosa, fosfato de calcio dibásico, isomaltitol, manitol y mezclas de los mismos. En una realización más preferida, el diluyente (b) es lactosa.

55 En una realización particular preferida, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (a) fumarato de dimetilo, (b) lactosa, (c) celulosa microcristalina y (d) croscarmelosa de sodio.

En una realización preferida, la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente comprende además (e) al menos un deslizante.

60 Típicamente, el deslizante (e) se selecciona de fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa en polvo, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, laurilsulfato de magnesio, almidón de laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio, talco, sílice coloidal, sílice coloidal anhidra (dióxido de silicio coloidal o dióxido de silicio ahumado) y mezclas de los mismos.

65 Preferentemente, el deslizante (e) se selecciona de sílice coloidal anhidra, talco o una combinación de los mismos,

más preferentemente sílice coloidal anhidra.

En una realización preferida, la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente comprende además (f) al menos un lubricante.

5 Típicamente, el lubricante (f) se selecciona de estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol (en particular polietilenglicol 4000 y 6000), laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, benzoato de sodio, benzoato de potasio, aceite mineral ligero, aceites vegetales hidrogenados (en particular aceite de ricino hidrogenado), monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, ácido esteárico, 10 estearato de cinc y mezclas de los mismos.

Preferentemente, el lubricante (f) es estearato de magnesio.

15 En una realización preferida, en la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, la relación en peso de (c) celulosa microcristalina con respecto a (b) diluyente es 4:3.

En otra realización preferida, en la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, la relación en peso de (c) celulosa microcristalina con respecto a (a) fumarato de dimetilo es 8:5.

20 En otra realización preferida, en la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, la relación en peso de (b) diluyente con respecto a (a) fumarato de dimetilo es 6:5.

En otra realización preferida, en la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, la relación en peso de (c) celulosa microcristalina con respecto a (d) croscarmelosa de sodio es 10:1.

25 En otra realización preferida, en la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, la relación en peso de (b) diluyente con respecto a (d) croscarmelosa de sodio es 15:2.

30 La composición farmacéutica de la invención puede contener opcionalmente otros ingredientes convencionales tales como antioxidantes, colorantes, agentes saporíferos, conservantes y enmascaradores del sabor.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención se administra por vía oral (administración peroral; *per os* (latín)).

35 Típicamente, la composición farmacéutica de la invención es una forma de dosificación sólida, es decir, comprimido de liberación inmediata, cápsula de liberación inmediata, comprimido de liberación retardada, cápsula de liberación retardada, comprimido de liberación sostenida, cápsula de liberación sostenida, comprimido soluble, comprimido dispersable, comprimido efervescente, comprimido masticable, goma de mascar, comprimido bucal, comprimido 40 sublingual, comprimido de desintegración oral, pastilla para chupar, pastilla, cápsula de gelatina dura o cápsula de gelatina blanda.

La composición farmacéutica de la invención está en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene un recubrimiento entérico. Los comprimidos gastrorresistentes son comprimidos de liberación 45 retardada que están destinados a resistir el líquido gástrico y liberar su principio o principios activos en el medio intestinal. Por lo general, se preparan a partir de gránulos o partículas ya recubiertas con un recubrimiento gastrorresistente o, en ciertos casos, recubriendo los núcleos de los comprimidos con un recubrimiento gastrorresistente (comprimidos con recubrimiento entérico) (Farmacopea Europea 6.0, 2007, ISBN 9789287160546). En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención está en forma de comprimido 50 gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene un recubrimiento entérico, preparado recubriendo los núcleos de los comprimidos con un recubrimiento gastrorresistente.

Como se ha indicado previamente, el fumarato de dimetilo no está recubierto con un recubrimiento gastrorresistente, es decir, las partículas de fumarato de dimetilo no se recubren previamente con polímeros farmacéuticamente 55 aceptables o excipientes hidrófilos cuando se prepara el núcleo del comprimido (comprimido antes del recubrimiento).

Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Como alternativa, las mezclas de comprimidos o las porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido o extruirse antes de formar el comprimido. La formulación de comprimidos se analiza en detalle en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, 2005, ISBN 0781746736. 60

Los recubrimientos sobre núcleos de comprimidos normalmente consisten en una mezcla de sustancias, por ejemplo, uno o más plastificantes, uno o más polímeros de núcleo, uno o más copolímeros, uno o más deslizantes, uno o más pigmentos o mezclas de los mismos. El recubrimiento de núcleos de comprimidos se analiza en detalle en el 65 Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes, 2008, ISBN 9780470259580.

Ejemplos de plastificantes adecuados en el recubrimiento (compuestos que reducen las temperaturas mínimas de formación de película, así como la temperatura de transición vítrea) incluyen uno o más de citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrietilo, benzoato de bencilo, acetato ftalato de celulosa, clorbutanol, dextrina, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, dimetil ftalato, glicerina, monoestearato de glicerina, ftalato de hipromelosa, manitol, aceite mineral, alcohol de lanolina, ácido palmítico, polietilenglicol, acetato ftalato de polivinilo, propilenglicol, 2-pirrolidona, sorbitol, ácido esteárico, triacetina, citrato de tributilo, trietanolamina, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol y propilenglicol.

Ejemplos de polímeros adecuados en el recubrimiento incluyen uno o más polímeros de ácido metacrílico, polímeros acrílicos, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetato succinato de hidroxipropilcelulosa (HPMCAS), etilcelulosa (EC), carboximetil etilcelulosa (CMEC), poli(alcohol vinílico) (PVA) y acetato ftalato de polivinilo (PVAP). Estos polímeros están disponibles como dispersiones acuosas, polvos o soluciones orgánicas (por ejemplo, alcoholes, acetona). Un ejemplo de solución orgánica disponible comercialmente es una mezcla de poli(alcohol vinílico), copolímero de ácido metacrílico tipo C, polietilenglicol, talco, un agente neutralizante y pigmento; que se comercializa con el nombre comercial OPADRY® 200 por Colorcon, Inc.

Ejemplos de copolímeros adecuados en el recubrimiento incluyen uno o más de copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (50:50), copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (30:70), copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (50:50), o un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de metilo-metacrilato de metilo. Estos copolímeros están disponibles como dispersiones acuosas, polvos o soluciones orgánicas (por ejemplo, alcoholes, acetona). Ejemplos de copolímeros disponibles comercialmente incluyen los copolímeros de ácido metacrílico comercializados con el nombre comercial EUDRAGIT® por Evonik, que incluyen EUDRAGIT® L 30 D-55 (copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1), dispersión acuosa al 30 %), EUDRAGIT® L 100-55 (copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1), en forma de polvo), EUDRAGIT® L 100 (copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo (1:1), en forma de polvo), EUDRAGIT® L 12,5 (copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo (1:1), solución orgánica al 12,5 %), EUDRAGIT® S 100 (copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo (1:2), en forma de polvo), EUDRAGIT® S 12,5 (copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo (1:1), solución orgánica al 12,5 %) y EUDRAGIT® FS 30 D (copolímero de ácido metacrílico - acrilato de metilo - metacrilato de metilo, dispersión acuosa al 30 %).

Ejemplos de deslizantes adecuados en el recubrimiento incluyen talco o monoestearato de glicerol.

Ejemplos de pigmentos adecuados en el recubrimiento incluyen dióxido de titanio, lacas de aluminio, lacas de carmín de índigo o pigmentos de óxido de hierro.

En una realización particular, el recubrimiento se realiza por medio de una formulación de recubrimiento que comprende i) uno o más polímeros y/o copolímeros, ii) uno o más deslizantes, iii) uno o más plastificantes, y iv) uno o más pigmentos. Opcionalmente, la formulación de recubrimiento puede comprender uno o más agentes antiespumantes.

En otra realización particular, la composición farmacéutica de la invención se encuentra en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene recubrimiento entérico y comprende, basándose en el peso total del comprimido antes del recubrimiento (núcleo del comprimido):

- (a) 20-30 % en peso de fumarato de dimetilo (no recubierto previamente con una capa gastrorresistente);
- (b) 25-35 % en peso de un diluyente seleccionado de lactosa, fosfato de calcio dibásico, isomaltitol, manitol y mezclas de los mismos;
- (c) 35-45 % en peso de celulosa microcristalina;
- (d) 1-10 % en peso de croscarmelosa de sodio.

En una realización particular preferida, la composición farmacéutica de la invención se encuentra en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene recubrimiento entérico y comprende, basándose en el peso total del comprimido antes del recubrimiento (núcleo del comprimido):

- (a) 20-30 % en peso de fumarato de dimetilo (no recubierto previamente con una capa gastrorresistente);
- (b) 25-35 % en peso de lactosa;
- (c) 35-45 % en peso de celulosa microcristalina;
- (d) 1-10 % en peso de croscarmelosa de sodio.

En una realización preferida, la composición farmacéutica en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene un recubrimiento entérico, como se ha definido anteriormente comprende además (e) al menos un deslizante.

Preferentemente, el deslizante (e) se selecciona de sílice coloidal anhidra, talco o una combinación de los mismos, más preferentemente sílice coloidal anhidra.

Cuando el comprimido gastrorresistente (con recubrimiento entérico) como se ha definido anteriormente comprende (e) al menos un deslizante, el deslizante (o combinación de deslizantes) está presente en una cantidad que varía del 0,1 al 5 % en peso, preferentemente de 0,2 al 3 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 1 % en peso, basándose en el peso total del comprimido antes del recubrimiento (núcleo del comprimido).

5 En otra realización preferida, la composición farmacéutica en forma de comprimido gastrorresistente (con recubrimiento entérico) como se ha definido anteriormente comprende además (f) al menos un lubricante.

Preferentemente, el lubricante (f) es estearato de magnesio.

10 Cuando el comprimido gastrorresistente (con recubrimiento entérico) como se ha definido anteriormente comprende (f) al menos un lubricante, el lubricante (o combinación de lubricantes) está presente en una cantidad que varía del 0,1 al 10 % en peso, preferentemente del 0,2 al 5 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 2 % en peso, basándose en el peso total del comprimido antes del recubrimiento (núcleo del comprimido).

15 En una realización particular, la composición farmacéutica de la invención está en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene recubrimiento entérico y comprende, basándose en el peso total del comprimido antes del recubrimiento (núcleo del comprimido):

- 20 (a) 20-30 % en peso de fumarato de dimetilo (no recubierto previamente con una capa gastrorresistente);
- (b) 25-35 % en peso de lactosa;
- (c) 35-45 % en peso de celulosa microcristalina;
- (d) 1-10 % en peso de croscarmelosa de sodio;
- (e) 0,1-5 % en peso de al menos un deslizante; preferentemente seleccionado de sílice coloidal anhidra, talco o
- 25 una combinación de los mismos; más preferentemente sílice coloidal anhidra;
- (f) 0,1-10 % en peso de al menos un lubricante, preferentemente estearato de magnesio.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención está en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene recubrimiento entérico y comprende, basándose en el peso total del comprimido antes del recubrimiento (núcleo del comprimido):

- (a) 25 % en peso de fumarato de dimetilo (no recubierto previamente con una capa gastrorresistente);
- (b) 30 % en peso de lactosa;
- (c) 40 % en peso de celulosa microcristalina;
- 35 (d) 4 % en peso de croscarmelosa de sodio;
- (e) 0,5 % en peso de al menos un deslizante; preferentemente seleccionado de sílice coloidal anhidra, talco o una combinación de los mismos; más preferentemente sílice coloidal anhidra;
- (f) 0,5 % en peso de al menos un lubricante, preferentemente estearato de magnesio.

40 En una realización particular preferida, la composición farmacéutica de la invención se encuentra en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene recubrimiento entérico y comprende, basándose en el peso total del comprimido antes del recubrimiento (núcleo del comprimido):

- (a) 30 mg de fumarato de dimetilo (no recubierto previamente con una capa gastrorresistente);
- 45 (b) 36 mg de lactosa;
- (c) 48 mg de celulosa microcristalina;
- (d) 4,8 mg de croscarmelosa de sodio;
- (e) 0,6 mg de sílice coloidal anhidra;
- (f) 0,6 mg de estearato de magnesio.

50 En otra realización preferida particular, la composición farmacéutica de la invención está en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene recubrimiento entérico y comprende, basándose en el peso total del comprimido antes del recubrimiento (núcleo del comprimido):

- 55 (a) 120 mg de fumarato de dimetilo (no recubierto previamente con una capa gastrorresistente);
- (b) 144 mg de lactosa;
- (c) 192 mg de celulosa microcristalina;
- (d) 19,2 mg de croscarmelosa de sodio;
- (e) 2,4 mg de sílice coloidal anhidra;
- 60 (f) 2,4 mg de estearato de magnesio.

En una realización preferida, cuando la composición farmacéutica de la invención se encuentra en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene un recubrimiento entérico, el núcleo del comprimido no contiene más excipientes que los descritos anteriormente, es decir, (b) diluyente, (c) celulosa microcristalina, (d) croscarmelosa de sodio y opcionalmente (e) sílice coloidal anhidra; y (f) estearato de magnesio.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios, en particular, enfermedades o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia gravis, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA), diabetes tipo I o psoriasis; en particular para su uso en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple o la psoriasis.

En el presente documento también se divulga un proceso para fabricar una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente, comprendiendo el proceso las etapas de:

- i) mezclar (a) fumarato de dimetilo, en el que el fumarato de dimetilo no está previamente recubierto con un recubrimiento gastrorresistente, (b) un diluyente seleccionado de lactosa, D-glucosa (dextrosa), sacarosa, fructosa, galactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, isomaltitol, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos, (c) celulosa microcristalina, (d) croscarmelosa de sodio, y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos, para formar una mezcla homogénea; y
- ii) tamizar opcionalmente la mezcla.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que se pueden obtener mediante este proceso. Preferentemente, el proceso para fabricar una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente comprende las etapas de:

- i) mezclar (a) fumarato de dimetilo, en el que el fumarato de dimetilo no está previamente recubierto con un recubrimiento gastrorresistente, (b) un diluyente seleccionado de lactosa, D-glucosa (dextrosa), sacarosa, fructosa, galactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, isomaltitol, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos, (c) celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, y (e) al menos un deslizante para formar una mezcla homogénea;
- ii) tamizar opcionalmente la mezcla;
- iii) añadir (e) al menos un deslizante a la mezcla anterior y mezclar la mezcla resultante; y
- iv) tamizar opcionalmente la mezcla final.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que se pueden obtener mediante este proceso.

En el presente documento también se divulga un proceso para fabricar un comprimido gastrorresistente, que comprende una composición farmacéutica con recubrimiento entérico, como se ha descrito anteriormente, comprendiendo el proceso las etapas de:

- i) formar comprimidos con la mezcla descrita anteriormente para obtener núcleos de comprimidos; y
- ii) recubrir los núcleos de los comprimidos.

También se divulga un comprimido gastrorresistente, que comprende una composición farmacéutica con recubrimiento entérico, que puede obtenerse mediante este proceso.

En el presente documento se divulga una combinación que comprende (1) una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente y (2) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que reduce o elimina la rubefacción.

La rubefacción se conoce como un efecto secundario de los ésteres de ácido fumárico desde los primeros estudios clínicos y ha llevado a la interrupción del tratamiento en algunos pacientes (Nieboer C *et al.*, Journal of the American Academy of Dermatology, 1989, 20:4, 601-608); Nieboer C *et al.*, Dermatologica, 1990, 181:33-37). Por lo tanto, "un compuesto que reduce o elimina la rubefacción" se refiere a la capacidad de un compuesto para reducir la gravedad de la rubefacción cuando aparece, o dar como resultado menos episodios de rubefacción de los que aparecerían de otro modo. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para reducir la gravedad de la rubefacción cuando aparece, o dar como resultado menos episodios de rubefacción de los que aparecerían de otro modo. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una "cantidad terapéuticamente eficaz".

Los compuestos activos en la combinación se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una diferente.

También se proporciona un producto que comprende (1) una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente y (2) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que reduce o elimina la rubefacción, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente humano o animal que padece o es susceptible a una enfermedad o afección patológica como se ha definido anteriormente.

También se proporciona un kit de partes que comprende (1) una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, junto con instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial en combinación con (2) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que reduce o elimina la rubefacción, para el tratamiento de un paciente humano o animal que padece o es susceptible a una enfermedad o afección patológica como se ha definido anteriormente.

También se proporciona un paquete que comprende (1) una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente y (2) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que reduce o elimina la rubefacción, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica como se ha definido anteriormente.

Típicamente, el compuesto que reduce o elimina la rubefacción (2) se selecciona de ácido acetilsalicílico, laropriant (ácido (-)-[(3R)-4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético), inhibidores de COX, o una combinación de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión inhibidor de COX se refiere a un compuesto que inhibe tanto la enzima ciclooxigenasa-1 como la enzima ciclooxigenasa-2. En una realización, el compuesto tiene un valor de CI_{50} de ciclooxigenasa-1 de menos de aproximadamente 200 μM , preferentemente de menos de aproximadamente 100 μM , más preferentemente de menos de aproximadamente 50 μM , incluso más preferentemente de menos de aproximadamente 20 μM , y un valor de CI_{50} de ciclooxigenasa-2 de menos de aproximadamente 50 μM , preferentemente de menos de 25 μM , más preferentemente de menos de aproximadamente 15 μM , incluso más preferentemente de menos de aproximadamente 2 μM , en el ensayo de sangre entera humana (como se describe en Brideau *et al.*, *Inflamm Res.*, 45: 68-74 (1996)) y también tiene una relación de selectividad de la inhibición de la ciclooxigenasa-2 sobre la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (determinada como la relación CI_{50} COX-1/ CI_{50} COX-2) de al menos 0,1, preferentemente de al menos 0,5, más preferentemente de al menos 1, incluso más preferentemente de al menos 2 y mucho más preferentemente de al menos 10.

Por ejemplo, el inhibidor de COX se selecciona del grupo que consiste en oxicams, piroxicam, meloxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam, CP-14.304, salicilatos, disalcid, benorilato, trilisato, safaprina, solprin, diflunisal, fendosal, derivados de ácido acético, aceclofenaco, diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina, isoxepac, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, acematacina, fentiazaco, zomepiraco, clindanaco, oxepinaco, felbinaco, etodolaco, ketorolaco, fenamatos, mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico, ácidos tolfenámicos, derivados de ácido propiónico, acetaminofeno (paracetamol), ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, piketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tiopropofeno, suprofeno, alminoprofeno, tiaprofeno, pirazoles, fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona, trimetazona, apricoxib, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, parecoxib sódico, rofecoxib, selenocoxib-1, valdecoxib, 2-(3,4-difluoro-fenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-5-(4-metanosulfonil-fenil)-2H-piridazin-3-ona (ABT-963), 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencenosulfonamida (JTE-522), N-[2-ciclohexiloxi-4-nitrofenil]metanosulfonamida (NS 398), 1,1-dióxido de (E)-(5)-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibencilideno)-2-etil-1,2-isotiazolidina (S-2474), 5(R)-tiosulfonamida-3(2H)-benzofuranona (SVT-2016), N-[7-[(metanosulfonil)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida (T-614), BMS-347070 (Bristol Myers Squibb), GSK-644784 (GlaxoSmithKline), RS 57067 (Roche Bioscience), SC-75416 (Pfizer), SC-58125 (Pfizer), SD-8381, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1H-pirrol, 2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol, 3-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, 3-(4-clorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, 3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, 3-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, 3-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, (S)-3-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, (S)-3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, (S)-3-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, (R)-3-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, (R)-3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, 4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-il)bencenosulfonamida, 4-(2-oxo-3-m-tolil-2,3-dihidrooxazol-4-il)bencenosulfonamida, 4-(2-oxo-3-p-tolil-2,3-dihidrooxazol-4-il)bencenosulfonamida, (R)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-fenilfuran-2(5H)-ona, (S)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-fenilfuran-2(5H)-ona, 4-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-fenilfuran-2(5H)-ona, 5-cloro-6'-metil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3'-bipiridina, (S)-5-cloro-6'-metil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3'-bipiridina, (R)-5-cloro-6'-metil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3'-bipiridina, y sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos, sus N-óxidos, sus estereoisómeros o sus derivados deuterados de los mismos.

Preferentemente, el inhibidor de COX se selecciona del grupo que consiste en aceclofenaco, diclofenaco, acetaminofeno (paracetamol), ibuprofeno, naproxeno, apricoxib, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib sódico, rofecoxib, selenocoxib-1, valdecoxib, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-5-(4-metanosulfonilfenil)-2H-piridazin-3-ona (ABT-963), 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencenosulfonamida (JTE-522), N-[2-ciclohexiloxi-4-nitrofenil]metanosulfonamida (NS 398), 1,1-dióxido de (E)-(5)-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibencilideno)-2-etil-1,2-isotiazolidina (S-2474), 5(R)-tiosulfonamida-3(2H)-benzofuranona (SVT-2016), N-[7-[(metanosulfonil)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida (T-614), 3-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, 4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-il)bencenosulfonamida, 4-(2-oxo-3-

m-tolil-2,3-dihidrooxazol-4-il)bencenosulfonamida, 4-(2-oxo-3-p-tolil-2,3-dihidrooxazol-4-il)bencenosulfonamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos, sus N-óxidos, sus estereoisómeros o sus derivados deuterados de los mismos.

- 5 Más preferentemente, el inhibidor de COX se selecciona del grupo que consiste en aceclofenaco, diclofenaco, acetaminofeno (paracetamol), ibuprofeno, naproxeno, apricoxib, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib sódico, rofecoxib, selenocoxib-1, valdecoxib, 3-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-piran-4-ona, 4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-il)bencenosulfonamida, 4-(2-oxo-3-m-tolil-2,3-dihidrooxazol-4-il)bencenosulfonamida, 4-(2-oxo-3-p-tolil-2,3-dihidrooxazol-4-il)bencenosulfonamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos, sus N-óxidos, sus estereoisómeros o sus derivados deuterados de los mismos.

15 La invención también proporciona una combinación que comprende (1) una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente y (3) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones (PPI). Los inhibidores de la bomba de protones son un grupo de fármacos cuya acción principal es una reducción pronunciada y duradera de la producción de ácido gástrico y, por lo tanto, reducen el malestar gastrointestinal.

Típicamente, el inhibidor de la bomba de protones (PPI) se selecciona de dextansoprazol, esomeprazol, ilaprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol o mezclas de los mismos.

20 En una realización preferida, el inhibidor de la bomba de protones (PPI) se selecciona de lansoprazol, omeprazol, pantoprazol o mezclas de los mismos.

25 Los compuestos activos en la combinación se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una diferente.

30 También se describe un producto que comprende (1) una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente y (3) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente humano o animal que padece o es susceptible a una enfermedad o afección patológica como se ha definido anteriormente.

35 También se divulga un kit de partes que comprende (1) una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, junto con instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial en combinación con (3) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones, para el tratamiento de un paciente humano o animal que padece o es susceptible a una enfermedad o afección patológica como se ha definido anteriormente.

40 También se divulga un paquete que comprende (1) una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente y (3) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica como se ha definido anteriormente.

45 También se divulga una combinación triple que comprende (1) una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, (2) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que reduce o elimina la rubefacción como se ha definido anteriormente y (3) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones (PPI) como se ha definido anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Composición básica

50 Se preparó una composición básica de 60 kg mezclando las cantidades de los ingredientes detallados en la Tabla 1.

Tabla 1 - Composición básica

Ingrediente	Peso (kg)	%
Fumarato de dimetilo	15	25
Lactosa	18	30
Celulosa microcristalina	24	40
Croscarmelosa de sodio	2,4	4
Sílice coloidal anhidra	0,3	0,5
Estearato de magnesio	0,3	0,5
Total	60	100

55 Fumarato de dimetilo, lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y sílice coloidal anhidra se mezclaron entre sí para formar una mezcla. A continuación, la mezcla se pasó a través de un tamiz de 0,8 mm. La mezcla tamizada se mezcló de nuevo. A continuación, el producto resultante se pasó de nuevo a través de un tamiz de 0,8 mm

y finalmente se volvió a mezclar.

Se pasó estearato de magnesio a través de un tamiz de 0,5 mm y se añadió a la mezcla anterior, que se mezcló para obtener la mezcla final.

Ejemplo 2 - Comprimidos

2.1. Comprimidos de la invención

La mezcla final del Ejemplo 1 se dividió en dos partes homotéticas para obtener comprimidos con diferentes concentraciones (30 y 120 mg de fumarato de dimetilo). Se formaron comprimidos de 12 kg de composición básica mediante compresión directa con una máquina de formación de comprimidos rotativa para obtener 100.000 núcleos de comprimidos con un peso final de 120 mg (30 mg de fumarato de dimetilo) y 6,5 mm de diámetro. Se formaron comprimidos de 48 kg de composición básica mediante compresión directa con una máquina de formación de comprimidos rotativa para obtener 100.000 núcleos de comprimidos con un peso final de 480 mg (120 mg de fumarato de dimetilo) y 11 mm de diámetro.

A continuación, los núcleos de los comprimidos se recubrieron con una suspensión de recubrimiento de película acuosa que comprendía citrato de trietilo, simeticona, simeticona, talco y dióxido de titanio suspendidos en agua y copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) en una dispersión acuosa al 30 % (véanse las cantidades en la Tabla 2). En el caso de 120 mg de núcleos de comprimidos de fumarato de dimetilo, la suspensión de recubrimiento también contenía laca de carmín de índigo e hidróxido de sodio.

Tabla 2 - Comprimidos con lactosa

	Ingrediente	Comprimido de 30 mg	Comprimido de 120 mg
		peso (mg)	peso (mg)
Núcleo	Fumarato de dimetilo	30	120
	Lactosa	36	144
	Celulosa microcristalina	48	192
	Croscarmelosa de sodio	4,8	19,2
	Sílice coloidal anhidra	0,6	2,4
	Estearato de magnesio	0,6	2,4
Recubrimiento	Copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) Dispersión acuosa al 30 %	11,56	45,98
	Talco	5,78	22,94
	Citrato de trietilo	1,16	4,61
	Simeticona	0,06	0,24
	Dióxido de titanio	0,29	4,61
	Laca de carmín de índigo		1,77
	Solución 1 N de hidróxido de sodio		5,29

Los comprimidos con recubrimiento entérico descritos anteriormente se pueden distinguir no solo por el color sino también por el tamaño (dosis más baja - diámetro más pequeño; dosis más alta - diámetro más grande), lo que es beneficioso para las personas con discapacidad visual.

Además, se realizaron estudios de estabilidad con los comprimidos con recubrimiento entérico descritos anteriormente siguiendo las directrices de estabilidad de la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Los comprimidos se almacenaron en una cámara climática a 40 °C/75 % de humedad relativa durante 6 meses, 30 °C/65 % de humedad relativa durante 12 meses y a 25 °C/60 % de humedad relativa durante 24 meses. El aspecto, el contenido de agua, la dureza, la disolución y las sustancias relacionadas se ensayaron a intervalos regulares. Los resultados concluyeron que los comprimidos eran estables. Por lo tanto, no se necesita ninguna limitación para las condiciones de almacenamiento.

2.2. Comprimidos adicionales de la invención

De la misma manera que se ha descrito anteriormente, se prepararon comprimidos con recubrimiento entérico de 30 y 120 mg de fumarato de dimetilo pero reemplazando la lactosa por fructosa, manitol y fosfato de calcio dibásico (CaHPO₄ 2 H₂O) como se indica en las Tablas 3, 4 y 5. Se realizaron estudios de estabilidad con estos comprimidos a 40 °C/75 % de humedad relativa durante 6 meses en una cámara climática. Los resultados concluyeron que los comprimidos eran estables.

Tabla 3 - Comprimidos con fructosa

	Ingrediente	Comprimido de 30 mg	Comprimido de 120 mg
		peso (mg)	peso (mg)
Núcleo	Fumarato de dimetilo	30	120
	Fructosa	36	144
	Celulosa microcristalina	48	192
	Croscarmelosa de sodio	4,8	19,2
	Sílice coloidal anhidra	0,6	2,4
	Estearato de magnesio	0,6	2,4
Recubrimiento	Copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) Dispersión acuosa al 30 %	11,56	45,98
	Talco	5,78	22,94
	Citrato de trietilo	1,16	4,61
	Simeticona	0,06	0,24
	Dióxido de titanio	0,29	4,61
	Laca de carmín de índigo		1,77
	Solución 1 N de hidróxido de sodio (dispersión acuosa al 4,54 %)		5,29

Tabla 4 - Comprimidos con manitol

	Ingrediente	Comprimido de 30 mg	Comprimido de 120 mg
		peso (mg)	peso (mg)
Núcleo	Fumarato de dimetilo	30	120
	Manitol	36	144
	Celulosa microcristalina	48	192
	Croscarmelosa de sodio	4,8	19,2
	Sílice coloidal anhidra	0,6	2,4
	Estearato de magnesio	0,6	2,4
Recubrimiento	Copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) Dispersión acuosa al 30 %	11,56	45,98
	Talco	5,78	22,94
	Citrato de trietilo	1,16	4,61
	Simeticona	0,06	0,24
	Dióxido de titanio	0,29	4,61
	Laca de carmín de índigo		1,77
	Solución 1 N de hidróxido de sodio		5,29

5

Tabla 5 - Comprimidos con fosfato de calcio dibásico

	Ingrediente	Comprimido de 30 mg	Comprimido de 120 mg
		peso (mg)	peso (mg)
Núcleo	Fumarato de dimetilo	30	120
	Fosfato de calcio dibásico	36	144
	Celulosa microcristalina	48	192
	Croscarmelosa de sodio	4,8	19,2
	Sílice coloidal anhidra	0,6	2,4
	Estearato de magnesio	0,6	2,4
Recubrimiento	Copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) Dispersión acuosa al 30 %	11,56	45,98
	Talco	5,78	22,94
	Citrato de trietilo	1,16	4,61
	Simeticona	0,06	0,24
	Dióxido de titanio	0,29	4,61
	Laca de carmín de índigo		1,77
	Solución 1 N de hidróxido de sodio		5,29

2.3. Experimentos comparativos

- 10 De la misma manera que se ha descrito anteriormente, se prepararon comprimidos con recubrimiento entérico de 120 mg de fumarato de dimetilo pero reemplazando la lactosa por celulosa microcristalina. Se realizaron estudios de estabilidad con estos comprimidos a 40 °C/75 % de humedad relativa durante 6 meses en una cámara climática. Los resultados concluyeron que los comprimidos no eran estables.

Ejemplo 3 - Prueba de disolución

5 La velocidad de disolución del fumarato de dimetilo en los comprimidos con recubrimiento entérico de la invención descrita anteriormente se determinó siguiendo una prueba de disolución estándar para formas de dosificación sólidas. Estas pruebas de disolución se describen en la Farmacopea Europea 6.0, Capítulo 2.9.3 y en la Farmacopea de EE.UU. USP36-NF31, Capítulo 711.

10 La prueba de disolución se realizó de la siguiente manera: Se utilizó un aparato II de la USP (paletas) con recipientes de 1 l. La temperatura del baño se fijó en $37\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la velocidad de las paletas en 75 rpm. Se coloca un comprimido en un recipiente que contiene 750 ml de HCl 0,1 N (pH 1,2) durante 2 h. Posteriormente, el pH se cambia a 6,2 añadiendo 220 ml de tampón fosfato sódico 0,2 M (tampón fosfato 0,05 M). El comprimido se mantiene bajo el pH tamponado durante 2 h. Posteriormente, se toman muestras en cada punto de tiempo de muestreo (cada 10 o 20 min). El fumarato de dimetilo se detecta por UV; volumen de celda $0,1\text{ cm}^3$, longitud de onda del detector 220 nm, longitud de onda de referencia 400-500 nm.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención presentan un perfil de disolución similar a Fumaderm®, a pesar de haber reducido el número de principios activos y tener diferentes excipientes. Adicionalmente, no se observaron diferencias relevantes entre los diferentes perfiles de disolución de las composiciones farmacéuticas de la invención obtenidas utilizando lactosa, fructosa, manitol o fosfato de calcio dibásico en el núcleo del comprimido.

Las modificaciones, que no afecten, alteren, cambien o modifiquen los aspectos esenciales de las composiciones farmacéuticas descritas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de comprimido gastrorresistente, cuya composición farmacéutica tiene recubrimiento entérico y comprende, basándose en el peso total del comprimido antes del recubrimiento:

- 5 (a) 20-30 % en peso de fumarato de dimetilo;
- (b) 25-35 % en peso de un diluyente seleccionado de lactosa, D-glucosa (dextrosa), sacarosa, fructosa, galactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, isomaltitol, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos;
- 10 (c) 35-45 % en peso de celulosa microcristalina;
- (d) 1-10 % en peso de croscarmelosa de sodio; y

en la que el fumarato de dimetilo no está recubierto con un recubrimiento gastrorresistente.

15 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además (e) al menos un deslizante.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el deslizante (e) se selecciona de fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa en polvo, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio, talco, sílice coloidal, sílice coloidal anhidra y mezclas de los mismos.

20 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además (f) al menos un lubricante.

25 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el lubricante (f) se selecciona de estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, benzoato de sodio, benzoato de potasio, aceite mineral ligero, aceites vegetales hidrogenados, monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, ácido esteárico, estearato de cinc y mezclas de los mismos.

30 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende, basándose en el peso total del comprimido antes del recubrimiento:

- 35 (a) 25 % en peso de fumarato de dimetilo;
- (b) 30 % en peso de lactosa;
- (c) 40 % en peso de celulosa microcristalina;
- (d) 4 % en peso de croscarmelosa de sodio;
- (e) 0,5 % en peso de al menos un deslizante;
- 40 (f) 0,5 % en peso de al menos un lubricante.

7. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios, en particular, enfermedades o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia gravis, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Sjogren, anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA), diabetes tipo I o psoriasis.