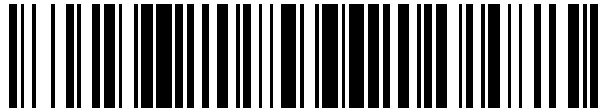


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 942**

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 05789026 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 1799196**

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

16.09.2016

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:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 582 942 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 de ácido fumárico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden un éster de ácido fumárico como una sustancia activa. Las composiciones son adecuadas para usar en el tratamiento de por ejemplo psoriasis u otros trastornos hiperproliferativos, inflamatorios o autoinmunes y se diseñan para liberar el éster de ácido fumárico de una manera controlada de modo que pueden evitarse altas concentraciones locales de la sustancia activa dentro del tracto gastrointestinal tras la administración oral y, de ese modo, permitir una reducción en los efectos secundarios gastrointestinales relacionados.

15 Antecedentes de la invención

Se han usado ésteres de ácido fumárico, es decir, dimetilfumarato en combinación con etilhidrogenofumarato en el tratamiento de psoriasis durante muchos años. La combinación se comercializa con el nombre comercial Fumaderm®. Está 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
Etilhidrogenofumarato, sal de calcio	67 mg	87 mg
Etilhidrogenofumarato, sal de magnesio	5 mg	5 mg
Etilhidrogenofumarato, sal de cinc	3 mg	3 mg

Las dos concentraciones están destinadas a aplicarse en un régimen de dosis de base individual comenzando con Fumaderm® Initial en una dosis creciente y luego 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 publicación reciente (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 a una dosis oral única de Fumaraat 120® le sigue un aumento de monometilfumarato en la concentración sérica y sólo 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 recubrimiento entérico, se contempla que la captación del fumarato tiene lugar principalmente en el intestino delgado, donde el dimetilfumarato antes de la captación se hidroliza al monoéster debido a un medio alcalino, o puede convertirse rápidamente debido a esterases en la circulación. Además, el estudio muestra que $t_{máx}$ y $C_{máx}$ se someten a un efecto de los alimentos, es decir, $t_{máx}$ se prolonga (la media para condiciones de ayuno es de 182 min, mientras que para condiciones de alimentación la media es de 361 min) [el tiempo de retraso es de 90 min para el ayuno y de 300 min para la alimentación] y $C_{máx}$ disminuye (ayuno: 0,84 mg/l, alimentación: 0,48 mg/l) por la ingesta de alimentos simultánea. Otro estudio (Reddingius W.G. Bioanalysis and Pharmacokinetics of Fumarates in Humans. Dissertation ETH Zurich N.º 12199 (1997)) en sujetos sanos con dos comprimidos de Fumaderm® P forte reveló valores de $C_{máx}$ (determinados como monoetil- o monometilfumarato) en un intervalo de desde 1,0 hasta 2,4 pg/ml y un $t_{máx}$ en un intervalo de 4,8 a 6,0 horas.

El documento WO 2007/006307 A2 es la técnica anterior bajo el Artículo 54(3) EPC en la medida en que dicho documento se titula a su fecha de prioridad. El documento WO'307 se refiere a sales de aminoácidos de monoalquilésteres de ácido fumárico. El documento DT 26 21 214 A1 se refiere a un medicamento para el tratamiento de psoriasis en la base de éster monoétilico de ácido fumárico y sales minerales del mismo que comprenden polietilenglicoles líquidos o sólidos solubles en agua, miristinato de isopropilo líquido soluble en agua y palmitato de isopropilo soluble en grasa o mezclas de los mismos.

El documento DE 38 34 794 A1 se refiere a un medicamento para el uso oral en el tratamiento de psoriasis que comprende uno o más compuestos basados en ácido fumárico donde la liberación de los compuestos se efectúa mientras el medicamento está presente en el estómago.

Los documentos US 6.277.882 y US 6.355.676 desvelan respectivamente el uso de hidrogenofumaratos de alquilo y el uso de ciertas sales de ésteres monoalquílicos de ácido fumárico para preparar microcomprimidos para tratar psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis y enteritis regional de Crohn. El documento US 6.509.376 desvela el uso de ciertos fumaratos de dialquilo para la preparación de preparaciones farmacéuticas para usar en medicina de trasplantes o la terapia de enfermedades autoinmunes

1.153.927 se refiere a composiciones médicas que comprenden compuestos de anhídrido dimetilmaleico y/o ácido dimetilmaleico y/o ácido dimetilfumárico. El informe del caso "Treatment of disseminated granuloma annulare with fumaric acid esters" de BMC Dermatology, vol. 2, n.º 5, 2002, se refiere al tratamiento con ésteres de ácido fumárico.

5 Sin embargo, la terapia con fumaratos como por ejemplo Fumaderm® da lugar frecuentemente a efectos secundarios gastrointestinales tales como por ejemplo saciedad, diarrea, calambres en los abdominales superiores, flatulencias y náuseas.

10 En consecuencia, hay una necesidad de desarrollar composiciones que comprendan uno o más ésteres de ácido fumárico terapéutica o profilácticamente activos que proporcionen un tratamiento mejorado con una reducción en los efectos secundarios relacionados con el tracto gastrointestinal tras su administración oral.

15 Además, los presentes productos disponibles en el mercado contienen una combinación de dos ésteres diferentes de los cuales uno de los ésteres (concretamente el etilhidrogenofumarato que es el monoetiléster de ácido fumárico) está presente en tres formas salinas diferentes (es decir, la sal de calcio, magnesio y zinc). Aunque cada forma individual puede tener su propio perfil terapéutico sería ventajoso tener un producto mucho más sencillo, si es posible, con el fin de obtener un efecto terapéutico adecuado.

20 Los presentes inventores contemplan que pueda obtenerse un régimen de tratamiento mejorado mediante la administración de una composición farmacéutica que se diseña para administrar la sustancia activa de una manera controlada, es decir, de una manera que se prolonga, se ralentiza y/o se retarda en comparación con el producto disponible en el mercado. Además, se contempla que en lugar de usar una combinación de diferentes ésteres de ácido fumárico, pueda lograrse una respuesta terapéutica adecuada mediante el uso de un único éster de ácido fumárico solo tal como ácido dimetilfumárico.

25 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 muestra un ejemplo de un perfil de disolución *in vitro* de una cápsula preparada como se describe en el ejemplo 5.

La figura 2 muestra un ejemplo de un perfil de disolución *in vitro* de una muestra de un comprimido (antes de aplicarse el recubrimiento entérico) preparado como se describe en el ejemplo 16.

La figura 3 muestra un ejemplo de un perfil de disolución *in vitro* de una muestra de un comprimido (antes de aplicarse el recubrimiento entérico) preparado como se describe en el ejemplo 17.

Divulgación de la invención

40 En consecuencia, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como una sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define en las reivindicaciones.

45 Como se menciona anteriormente, los presentes inventores contemplan que un modo adecuado para reducir los efectos secundarios gastrointestinales relacionados es mediante la administración de la sustancia activa en forma de una composición de liberación controlada.

50 En consecuencia, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral en forma de una cápsula o de un comprimido que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la liberación del éster de 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 después tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5 como medio de disolución, donde el perfil de disolución se determina como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos a 37 °C y una velocidad de rotación de 100 rpm usando una cesta rotatoria para una cápsula y un aparato de disolución de paleta para un comprimido - es como sigue:

60 en las primeras 3 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 70 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

De acuerdo con una realización preferida, en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 92 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o en las primeras 5 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 94 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

65 en las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 95 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en las primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 98 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en las primeras 9 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 99 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición y/o

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

En el presente contexto, una composición de liberación controlada es una composición que se diseña para liberar el éster de ácido fumárico de una manera 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*: equivalentes de dosis, con o sin comida normalizada etc., o para estudios *in vitro*: equivalentes de dosis, aparato de ensayo de disolución y condiciones de trabajo incluyendo por ejemplo la composición, el volumen y la temperatura del medio de disolución empleado, la velocidad de rotación, etc.).

15 La liberación *in vivo* puede ensayarse midiendo la concentración plasmática en periodos de tiempo predeterminados y obteniendo de ese modo un perfil de concentración plasmática frente a tiempo para el éster de ácido fumárico en cuestión o, si es relevante, un metabolito del mismo. (Por ejemplo en el caso de dimetilfumarato, se prevé que la sustancia activa sea metilhidrogenofumarato, es decir, el éster monometílico de ácido fumárico). Además, se contempla que el metabolismo tenga lugar ya dentro del tracto gastrointestinal o durante el paso por la mucosa gastrointestinal, o tras el primer paso a través de la circulación hepática. En consecuencia, cuando se administra dimetilfumarato, el componente relevante a buscar en el plasma puede ser el éster monometílico y no el éster dimetílico de ácido fumárico.

25 También pueden usarse otros ensayos para determinar o para dar una medición de la liberación de la sustancia activa *in vivo*. De esta manera, pueden usarse 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 metabolito del mismo, si es relevante) en el plasma u órganos específicos o se extrae del contenido intestinal.

30 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 (un donante y un receptor) separados por el segmento y se coloca la composición en investigación en un medio adecuado en un compartimento (el compartimento donante). La composición liberará la sustancia activa que posteriormente se transporta a través del segmento intestinal. En consecuencia, a intervalos de tiempo adecuados, se mide la concentración de la sustancia activa (o, si es relevante, el metabolito) en el compartimento receptor.

Un experto en la materia será capaz de adaptar el método anteriormente mencionado a la composición específica.

40 Con respecto a métodos *in vitro*, están disponibles métodos bien establecidos, especialmente métodos descritos por monografías oficiales como por ejemplo la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) o la Farmacopea europea. Un experto en la materia sabrá qué método 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 +/- 1,0 tal como 37 +/- 0,5 grados Celsius/Centígrados. Un ensayo de disolución adecuado es, por ejemplo como se describe en el ejemplo 29, para cápsulas, donde el perfil de disolución se determina como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos a 37 °C usando una cesta giratoria a 100 rpm empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas del ensayo y seguido después por tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5 como medio de disolución durante el resto del periodo de ensayo y, por ejemplo como se describe en el ejemplo 30, para comprimidos donde el perfil de disolución se determina como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos a 37 °C usando un aparato de disolución de paletas a 100 rpm empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas de la prueba y seguido después por tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5 como medio de disolución para el resto del periodo de ensayo.

55 Como se menciona anteriormente, la liberación *in vivo* de la sustancia activa se prolonga, se ralentiza y/o se retarda en comparación con la composición Fumaderm® disponible en el mercado. En el presente contexto, el término "prolongado" se entiende que indica 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 a partir de comprimidos de Fumaderm® 3 horas después del comienzo de un ensayo adecuado, después se libera el 100 % del dimetilfumarato en una composición de acuerdo con la invención al menos 3,6 horas después del comienzo de un ensayo adecuado.

60 En el presente contexto, el término "retardado" se entiende que indica que la liberación de la sustancia activa comienza en un punto en el tiempo posterior en comparación con la de Fumaderm® (tal como a 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, de manera 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®).

Como se usa en la presente invención, un efecto secundario gastrointestinal (GI) puede incluir, pero no se limita a diarrea, dolor de estómago, malestar de estómago, dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas, flatulencias, tenesmo, meteorismo, un aumento de la frecuencia de las deposiciones, una sensación de saciedad y calambres en los abdominales superiores.

En el presente contexto, una reducción de los efectos secundarios GI relacionados con el tubo digestivo se entiende que denota una disminución en la gravedad y/o incidencia entre una población de pacientes tratados dada, en comparación con los efectos secundarios GI observados tras la administración de la composición de acuerdo con la invención en comparación con la de Fumaderm®. Una reducción en los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo de acuerdo con esta definición podría interpretarse como una reducción sustancial en la incidencia de cualquiera de los efectos secundarios GI enumerados anteriormente, tal como una reducción de al menos el 10 % en la incidencia o más preferentemente una reducción de al menos el 20 % en la incidencia o incluso más preferentemente una reducción de más del 30 % en la incidencia. Una reducción en los efectos secundarios GI relacionados también puede expresarse como una reducción sustancial en la gravedad de cualquiera de los efectos secundarios GI enumerados anteriormente, tal como una reducción en la gravedad y/o la frecuencia de diarrea, dolor de estómago, malestar de estómago, dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas, flatulencias, tenesmo, meteorismo, aumento de la frecuencia de las deposiciones, una sensación de saciedad o calambres en los abdominales superiores. La reducción de los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo, tal como se describe anteriormente, puede monitorizarse en un entorno de ensayo clínico, comparando la administración de la composición de acuerdo con el título de la invención o bien con Fumaderm® o bien con placebo. En el caso de un ensayo controlado por placebo, la incidencia de efectos secundarios GI relacionados en los pacientes que reciben la composición de acuerdo con la invención en comparación con el grupo de placebo puede compararse con pruebas históricas 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. J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 30:977-81). Típicamente, se incluyen pacientes que padecen psoriasis en un estudio de este tipo, y típicamente más del 10 % del área de superficie corporal estará afectada por la psoriasis (psoriasis grave). Sin embargo, también pueden incluirse pacientes que entre el 2 y el 10 por ciento del área de superficie corporal está afectada (psoriasis moderada). También pueden seleccionarse los pacientes basándose en el índice de gravedad del área de psoriasis (PASI). Normalmente, se incluyen pacientes dentro de un determinado intervalo de PASI, tal como entre 10 y 40, o tal como entre 12 y 30, o tal como entre 15 y 25. Pueden incluirse pacientes con cualquier tipo de psoriasis (tipo en placa crónica, tipo exantemática guttata, tipo pustular, eritrodermia psoriásica o tipo palmoplantar), pero en algunos casos sólo se incluyen pacientes con el tipo en placa crónica. Aproximadamente de 15 a 20 pacientes en cada grupo de tratamiento (composición de acuerdo con la invención y Fumaderm® o placebo) son suficientes en la mayoría de los casos, pero más preferentemente se incluyen de aproximadamente 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 pueden evaluarse por ejemplo como el número total de veces que se notificó un determinado efecto secundario en cada grupo (independientemente de cuántos pacientes han experimentado el efecto secundario), o los efectos secundarios pueden evaluarse como el número de pacientes que han experimentado un determinado efecto secundario un determinado número de veces, tal como al menos una vez o al menos dos veces o al menos tres veces durante la duración del estudio. Además, puede monitorizarse la gravedad de un efecto secundario, o una cierta gravedad de un efecto secundario puede requerir que se califique como efecto secundario en el estudio. Un modo conveniente de evaluación de la gravedad de un efecto secundario es mediante una escala análoga visual (VAS).

Sustancia activa

La sustancia activa en una composición de la invención es cualquier éster de ácido fumárico. En una realización de la invención el éster de ácido fumárico se selecciona preferentemente del grupo que consiste en dimetilfumarato, dietilfumarato, dipropilfumarato, dipentilfumarato, metil-etilfumarato, metil-propilfumarato, metil-butilfumarato, metil-pentilfumarato, monometilfumarato, monoetilfumarato, monopropilfumarato, monobutilfumarato y monopentilfumarato, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización específica de la invención, el éster de ácido fumárico es un monoalquil(C₁-C₅)éster de ácido fumárico que está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales adecuadas son por ejemplo sales de metales tales como una sal seleccionada de sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos incluyendo sal de sodio, potasio, calcio, magnesio o zinc.

El término alquilo (C₁-C₅) se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde uno hasta cinco átomos de carbono incluidos, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo y pentilo.

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

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

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

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

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

- 15 En una realización adicional, la composición de acuerdo con la invención consiste en monometilfumarato como la 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 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 las sustancias activas, en una relación en peso entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1.

- 25 En una 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 las sustancias activas, en una relación en peso entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1.

- 30 En una realización adicional, la composición de acuerdo con la invención consiste 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 las sustancias activas, en una razón en peso entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1.

35 *Composiciones cosméticas y/o farmacéuticas*

- El problema que la invención soluciona se refiere a la aparición de efectos secundarios gastrointestinales tras la administración oral de ésteres de ácido fumárico. Al prolongar y/o retrasar la liberación de la sustancia activa de la composición, se prevé que la concentración local de la sustancia activa en sitios específicos del tracto gastrointestinal se reduzca (en comparación con la de Fumaderm®), que a su vez da lugar a una reducción en los efectos secundarios gastrointestinales. En consecuencia, las composiciones que permiten una liberación prolongada y/o lenta de un éster de ácido fumárico como se define anteriormente están dentro del alcance de la presente invención.

- 45 Tales composiciones se conocen bien por el experto en la materia e incluyen por ejemplo sistemas de administración de fármacos controlados por difusión, sistemas de administración de fármacos controlados por presión osmótica, sistemas de administración de fármacos erosionables, etc. Además, hay compañías farmacéuticas que basándose en una tecnología específica (tal como se menciona anteriormente) pueden proporcionar una composición específica con características de liberación específicas de la sustancia activa. En consecuencia, un experto en la materia sabrá cómo obtener un producto adecuado una vez que se ha dado cuenta de una necesidad específica con respecto a una sustancia farmacológica particular. A modo de ejemplo, Eurand es una de tales compañías que ofrecen soluciones técnicas con el fin de obtener una composición farmacéutica de liberación controlada que contiene una sustancia activa específica y que tiene requisitos específicos con respecto a la liberación de la sustancia activa desde la composición (véase por ejemplo <http://www.eurand.com>). Otra compañía es MacroMed, Inc. que ha desarrollado una tecnología que implica un denominado SQZgel™ (<http://macromed.com>, el mecanismo de acción de SQZgel™ es una mezcla de polímeros sensibles al pH combinada con un recubrimiento externo. En el entorno ácido del estómago el polímero se empapa con agua y se hincha, atrapando el fármaco. Tras entrar en el pH más alto de los intestinos, el polímero se contrae lentamente, o se “exprime” a una velocidad “perfectamente afinada” liberando la composición activa de una manera sostenida), o Egalet a/s que tiene una tecnología basada en extrusión específica (<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 PEG-estearato. Una de las tecnologías Egalet® es el sistema de liberación constante 2K Egalet®, que es un modelo de producción de 2 componentes que consiste en un recubrimiento y una matriz. El fármaco se distribuye uniformemente por toda la matriz Egalet® para su liberación constante a lo largo del tiempo. También son de interés en el presente contexto tecnologías como por ejemplo las tecnologías de Eurand Diffucaps (se crean perfiles de liberación de fármaco estratificando el fármaco activo sobre un núcleo neutro tal como esferas, cristales o gránulos de azúcar seguido por una membrana funcional que controla la velocidad. Las perlas Diffucaps/Surecaps

son de pequeño tamaño, de aproximadamente 1 mm o menos de diámetro. Incorporando perlas de perfiles de liberación de fármaco diferentes en cápsulas de gelatina duras, pueden lograrse perfiles de liberación de combinación), Diffutabs (la tecnología Diffutab incorpora una mezcla de polímeros hidrófilos que controlan la liberación de fármaco a través de difusión y erosión de un comprimido de matriz), Minitabs (Minitabs de Eurand son comprimidos minúsculos (2 mm x 2 mm) que contienen excipientes que forman gel que controlan la velocidad de liberación de fármaco. Pueden añadirse membranas adicionales para controlar adicionalmente la velocidad de liberación), Orbexa (esta tecnología produce perlas que son de densidad y tamaño controlados con técnicas de esferonización y extrusión de granulación de base definida. Las perlas resultantes pueden recubrirse con membranas que controlan la velocidad de liberación para lograr un control adicional de la velocidad de liberación y pueden cargarse en cápsulas o proporcionarse en forma de sobre) 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 administrar un fármaco a un sitio de absorción óptima a lo largo del tracto intestinal. Con el fin de lograr esto, Eurand produce por primera vez formas farmacéuticas multiparticuladas tales como Diffucaps o Minitabs de Eurand, que incorporan el fármaco activo. Estas formas farmacéuticas se recubren entonces con membranas poliméricas dependientes/independientes del pH que administrarán el fármaco al sitio deseado. Éstas se cargan entonces en cápsulas de gelatina duras).

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

Otro principio de formulación adecuado específico para su uso en el presente contexto es la formulación en un entorno lipófilo tal como, por ejemplo, cápsulas de gelatina blandas. Un ejemplo adecuado de este principio de formulación es Vegicaps Soft de Scherer (una tecnología de cápsulas blandas basadas en carrageninas y almidón, que a pesar de ser 100 % derivado vegetal, todavía ofrece todos los atributos clave de cápsulas de gelatina blandas tradicionales. Éstas incluyen una forma farmacéutica blanda y flexible que proporciona facilidad para tragar). (Para 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-triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 NF, DL- α -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 sustancia activa junto con etanol, succinato de tocoferoletilenglicol 1000 (TPGS), aceite de maíz y cera en cápsulas de gelatina duras o blandas. Este producto puede ser una forma de dosificación sólida o semisólida. La velocidad de liberación de esta formulación depende de la degradación debido a lipasas en el intestino.

Un 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 de dosificación sólida o semisólida. La velocidad de liberación de esta formulación depende de la degradación debido a lipasas en el intestino.

Un ejemplo adicional de una formulación adecuada es un sistema de administración de fármacos de dosis pulsada oral. Esta forma de dosificación puede percibirse como una forma modificada de los comprimidos Repetab de Schering. Una porción de la composición de la presente invención se pone en el núcleo de un comprimido.

El núcleo puede prepararse por ejemplo mediante granulación en húmedo convencional o granulación continua tal como extrusión seguido de compactación del granulado en comprimidos. El núcleo se recubre después usando una tecnología apropiada, preferentemente mediante suspensión en aire usando un polímero de recubrimiento entérico tal como Eudragits.

La primera dosis que se libera se recubre por compresión sobre el núcleo o se recubre por suspensión en aire o bien con el recubrimiento entérico o bien sobre la parte superior del recubrimiento entérico. En una realización de la invención, la primera dosis que se libera se recubre por suspensión en aire con el recubrimiento entérico. En una

realización adicional de la invención, la primera dosis que se libera se recubre por compresión sobre el núcleo, con el fin de evitar la liberación de la composición de acuerdo con la invención antes de la degradación del recubrimiento entérico, produciéndose normalmente tal degradación a valores de pH superiores a los encontrados en el ventrículo gástrico; es decir, la degradación del recubrimiento entérico se produce normalmente tras el paso por el ventrículo gástrico.

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

El núcleo puede prepararse por ejemplo mediante granulación continua o granulación en húmedo convencional tal como extrusión seguido de compactación del granulado para dar comprimidos. El núcleo se recubre usando una tecnología apropiada, preferentemente mediante suspensión en aire usando etilcelulosa y un excipiente hidrófilo tal como hidroxipropilcelulosa (HPC).

La primera dosis que se libera se recubre por compresión sobre el núcleo o se recubre por suspensión en aire o bien con el recubrimiento entérico o bien sobre la parte superior del recubrimiento entérico. En una realización preferida de la invención, la primera dosis que se libera se recubre por suspensión en aire con el recubrimiento entérico. En una realización adicional de la invención, la primera dosis que se libera se recubre por compresión sobre el núcleo, con el fin de evitar la liberación de la composición según la invención antes de la degradación del recubrimiento entérico, produciéndose normalmente tal degradación a valores de pH superiores a los encontrados en el ventrículo gástrico; es decir, la degradación del recubrimiento entérico se produce normalmente tras el paso por el ventrículo gástrico.

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

En consecuencia, en otra realización la composición de la invención comprende la sustancia activa en forma de microcristales con superficies hidrófilas. Además, en otra realización de la invención, los microcristales se recubren con película directamente, con el fin de 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 genuinas y derivados de ciclodextrinas (por ejemplo derivados de alquilo e hidroxialquilo o derivados de sulfobutilo). La complejación se logra de acuerdo con métodos bien conocidos. Se contempla que una complejación de este tipo conduzca a una solubilidad superior y una velocidad de disolución superior de la composición según la invención, en comparación con la composición antes de la complejación. Además, se contempla que una complejación de este tipo conduzca a una biodisponibilidad superior de la composición según la invención, en comparación con la composición antes de la complejación.

En realizaciones específicas, la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada que puede administrarse una, dos o más veces al día, tal como una vez o dos veces o tres veces al día. Además, la composición puede diseñarse de modo que libere el éster de ácido fumárico de manera relativamente independiente del pH, es decir, la liberación no depende del pH en el tracto gastrointestinal. Los ejemplos de tales composiciones son por ejemplo composiciones en forma de formas farmacéuticas sólidas (por ejemplo comprimidos, cápsulas, grageas, perlas etc.) que se recubren con un recubrimiento de liberación controlada. Materiales adecuados para recubrimientos de liberación controlada son por ejemplo celulosa y derivados de celulosa incluyendo metilcelulosa, etilcelulosa y acetato de celulosa, o poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo).

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

- i) en primer lugar, difunde agua (del tracto GI) hacia la forma farmacéutica desde los alrededores,
- ii) en segundo lugar, al menos algo del éster de ácido fumárico presente en la forma de dosificación se disuelve por la acción del agua,
- iii) el éster de ácido fumárico disuelto difunde fuera de la forma de dosificación y hacia los alrededores (es decir, el tracto GI)

Otros ejemplos incluyen por ejemplo comprimidos de matriz o una forma farmacéutica que contiene una multiplicidad de unidades cada una en forma de un sistema de matriz. La sustancia activa se incrusta en una matriz que contiene por ejemplo celulosa y derivados de celulosa incluyendo celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa, povidona, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), goma xantana, carragenina y otros materiales sintéticos. Pueden añadirse sustancias normalmente usadas como excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables a una composición de matriz.

Otros ejemplos de composiciones adecuadas son por ejemplo hidrogeles, es decir, sistemas monolíticos donde sustancia activa se incrusta en un polímero de red hinchable con agua. Los materiales adecuados para su uso incluyen por ejemplo polímeros acrílicos y vinílicos hidrófilos, polisacáridos como alginatos y poli(óxido de etileno).

5 En realizaciones específicas, una composición de acuerdo con la invención tiene una liberación controlada por pH (también conocida como liberación dependiente del pH) del éster de ácido fumárico. Normalmente, la liberación se diseña de que sólo una pequeña cantidad, si acaso alguna, del éster de ácido fumárico se libera en el estómago (pH hasta aproximadamente 3), mientras que el éster de ácido fumárico se libera en los intestinos (el pH se desplaza a aproximadamente 6-7). Una liberación controlada por pH de este tipo puede obtenerse dotando a una composición de la invención de un recubrimiento entérico (la composición completa o, si la composición es una composición multiparticulada, las unidades individuales) o proporcionando una composición que libera el ácido fumárico mediante un mecanismo osmótico dependiente del pH, o mediante el empleo de enzimas adecuadas.

15 Los ejemplos de sustancias adecuadas para su uso como materiales de recubrimiento entérico incluyen poliacrilamidas, derivados de ftalato tales como ftalatos ácidos de hidratos de carbono, acetato-ftalato de amilosa, acetato-ftalato de celulosa, otros ftalatos de éster de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropiletilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), copolímeros de poli(ácido acrílico-metacrílico), laca y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico.

20 Las composiciones mencionadas anteriormente que tienen una liberación independiente del pH pueden formularse también para liberar el éster de ácido fumárico por ejemplo dotando a la composición de una capa externa de un recubrimiento entérico.

25 Además, las composiciones pueden formularse de una manera tal que se obtiene un retardo inicial en la liberación del éster de ácido fumárico. Un retardo de este tipo puede obtenerse por ejemplo eligiendo un recubrimiento más externo que se degrada de una manera controlada temporalmente (por ejemplo se erosiona) y sólo cuando este recubrimiento más externo se elimina por erosión, comienza la liberación del éster de ácido fumárico.

30 A continuación se proporciona una descripción de diversas composiciones de acuerdo con la invención que se diseñan para obtener una liberación adecuada del éster de ácido fumárico. Basándose en la descripción anterior y manuales dentro del campo de liberación controlada de productos farmacéuticos, un experto en la materia sabrá cómo elegir diferentes principios de formulación con el fin de lograr el perfil de liberación requerido.

35 **Composiciones diseñadas para administrarse dos o más veces al día**

Liberación independiente del pH

40 A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, donde el éster de 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. Los ejemplos de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de difusión de liberación, materiales particulados 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 mencionados anteriormente.

50 En consecuencia, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a un ensayo de disolución in vitro empleando agua como medio de disolución, es tal como sigue:

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

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

65 en 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 de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

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

Liberación controlada por pH

5 A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, donde el éster de 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. Los 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 (documento US 6.537.584) y Bae (documento US 5.484.610), que se incorporan en el presente documento como referencia. Los 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, materiales particulados 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 mencionados anteriormente, opcionalmente con un recubrimiento entérico.

20 En consecuencia, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la liberación del éster de 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 luego tampón fosfato 0,05 M pH 6,5 o 6,8 como medio de disolución - es tal como sigue:

25 en 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 aproximadamente el 5 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

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

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

40 en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 92 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 92 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 % p/p, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 60 % p/p, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 55 % p/p, de aproximadamente el 30 % a 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 de ácido fumárico, y/o

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

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

65 en 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 % a aproximadamente el 95 % p/p, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 90 % p/p, de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el

85 % p/p, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 75 % a 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 de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

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

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

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

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizada porque consiste en una forma farmacéutica de liberación controlada adaptada para liberar dialquil(C₁-C₅)éster de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)éster de ácido fumárico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, según 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 después también fosfato 0,05 M a un pH de 6,5 o 6,8,

donde se libera como máximo el 5 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 2 horas después del inicio del ensayo, y/o

donde se libera de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo, y/o

donde se libera de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 5 horas después del inicio del ensayo, y/o

donde se libera de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 95 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 6 horas después del inicio del ensayo, y/o

donde se libera de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 97 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 7 horas después del inicio del ensayo.

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizada porque consiste en una forma farmacéutica de liberación controlada adaptada para liberar dialquil(C₁-C₅)éster de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)éster de ácido fumárico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, según 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 después también fosfato 0,05 M a un pH de 6,5 o 6,8,

donde se libera como máximo el 5 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 2 horas después del inicio del ensayo, y/o

donde se libera de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 50 % de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 3 horas después del inicio del ensayo, y/o

donde se libera de aproximadamente el 45 % p/p a aproximadamente el 70 % de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo, y/o

donde se libera de aproximadamente el 65 % p/p a aproximadamente el 85 % de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 5 horas después del inicio del ensayo, y/o

donde se libera de aproximadamente el 75 % p/p a aproximadamente el 90 % de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 6 horas después del inicio del ensayo.

En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizada porque consiste en una forma farmacéutica de liberación controlada adaptada para liberar dialquil(C₁-C₅)éster de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)éster de ácido fumárico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, según 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 después tampón fosfato 0,05 M a un pH de 6,5 o 6,8, donde se libera como máximo el 5 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 2 horas después del inicio del ensayo, donde se libera de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 3 horas después del inicio del ensayo, donde se libera de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 70 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo, donde se libera desde aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 85 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 5 horas después del inicio del ensayo, donde se libera de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster de 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 de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 7 horas después del inicio del ensayo.

En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizada porque consiste en una forma farmacéutica de liberación controlada adaptada para liberar dialquil(C₁-C₅)éster de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)éster de ácido fumárico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, según 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 después tampón fosfato 0,05 M a un pH de 6,5 o 6,8, donde se libera como máximo el 5 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 2 horas después del inicio del ensayo, y/o donde se libera de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo, y/o donde se libera de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en las primeras 5 horas después del inicio del ensayo.

Liberación a lo largo de un desplazamiento gradual del pH (método de "cambio de la mitad")

A continuación se da una descripción de realizaciones específicas, donde el éster de 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. Los 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 (documento US 6.537.584) y Bae (documento US 5.484.610), que se incorporan en el presente documento como referencia. Los 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, materiales particulados 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 mencionados anteriormente, opcionalmente con un recubrimiento entérico.

El método de "cambio de la mitad" se ha desarrollado específicamente para preparaciones de liberación sostenida o con recubrimiento entérico. Este método abarca reemplazar cada hora la mitad del medio de disolución por una alícuota de medio de disolución neutro (para simular el paso GI con respecto al ligero desplazamiento de los valores de pH desde el duodeno hasta el íleon). La aproximación 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 puede encontrarse por ejemplo en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 2005:

5 se disuelven 2,0 g de NaCl y 3,2 g de pepsina purificada, derivada de la 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 disolución de ensayo resultante tiene un pH de aproximadamente 1,2.

10 Otra composición del fluido gástrico simulado se encuentra en la norma alemana E DIN 19738 (Norma Industrial Alemana):

100 ml de fluido gástrico sintético/simulado contienen 290 mg de NaCl, 70 mg de KCl, 27 mg de KH_2PO_4 y HCl suficiente para ajustar el pH a 2,0. Además, contiene 100 mg de pepsina y 300 mg de mucina.

15 La composición del fluido intestinal simulado puede encontrarse por ejemplo en la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 2005:

20 se disuelven 6,8 g de fosfato de potasio monobásico en 250 ml de agua. Se mezclan y se añaden 77 ml de hidróxido de sodio 0,2 N y 500 ml de agua. Se añaden 10,0 g de pancreatina, se mezcla la disolución y se ajusta a un pH de $6,8 \pm 0,1$ añadiendo o bien hidróxido de sodio 0,2 N o bien ácido clorhídrico 0,2 N. Se diluye la disolución resultante con agua hasta 1000 ml.

25 Otra composición del fluido intestinal simulado se encuentra en la norma alemana E DIN 19738 (Norma Industrial Alemana):

100 ml de fluido intestinal sintético/simulado contienen 30 mg de KCl, 50 mg de CaCl_2 , 20 mg de MgCl_2 y suficiente 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.

30 En una realización preferida de la presente invención, se lleva a cabo el método de "cambio de la mitad" con el fluido gástrico simulado y el fluido intestinal simulado tal como se define por la USP 2005.

35 En otra realización de la presente invención, se lleva a cabo el método de "cambio de la mitad" con el fluido gástrico simulado y el fluido intestinal simulado tal como se define por 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).

40 En consecuencia, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil($\text{C}_1\text{-C}_5$)ésteres de ácido fumárico y monoalquil($\text{C}_1\text{-C}_5$)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la liberación del éster de ácido fumárico - cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* de acuerdo con el método de "cambio de la mitad" - es tal como sigue:

45 en las primeras 3 horas después del inicio del ensayo se libera de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 35 % p/p, o aproximadamente el 30 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

50 en las primeras 3 horas después del inicio del ensayo se libera al menos aproximadamente el 12 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 12 % a aproximadamente el 50 % p/p, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 45 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 35 % p/p, de aproximadamente el 22 % a aproximadamente el 35 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p, o aproximadamente el 30 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

55 en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 40 % p/p, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 % p/p, o aproximadamente el 40 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

60 en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera al menos aproximadamente el 76 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 76 % a aproximadamente el 95 % p/p, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 % p/p, o aproximadamente el 80 % p/p, o aproximadamente el 85 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

65 en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 40 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % p/p, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p, o aproximadamente el 30 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico,

y/o

5 en las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera al menos aproximadamente el 81 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 81 % a aproximadamente el 96 % p/p, de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 95 % p/p, de aproximadamente el 85 % a 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 de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

10 en las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 50 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % p/p, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 45 % p/p, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 45 % p/p, o aproximadamente el 40 % p/p, o aproximadamente el 45 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

15 en las primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera al menos aproximadamente el 82 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 82 % a aproximadamente el 99 % p/p, de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 99 % p/p, de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 95 % p/p, o aproximadamente el 90 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

20 en las primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 65 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 65 % p/p, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 65 % p/p, de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 60 % p/p, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % p/p, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 % p/p, o aproximadamente el 55 % p/p, o aproximadamente el 60 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

25 en las primeras 8 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 85 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 % p/p, o aproximadamente el 75 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

30 en las primeras 8 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 92 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 92 % p/p, de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 90 % p/p, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 80 % p/p, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 % p/p, desde aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 75 % p/p, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 75 % p/p, o aproximadamente el 65 % p/p, o aproximadamente el 70 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

35 en 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 de ácido fumárico contenido en la composición.

45 **Liberación lenta**

A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, donde el éster de ácido fumárico se libera de una manera lenta o retardada donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran dos o más veces al día. Los ejemplos de principios de formulación adecuados son cualquiera de los descritos anteriormente.

50 En consecuencia, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando agua como medio de disolución, es tal como sigue:

60 en las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 35 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

65 en las primeras 8 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 60 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 55 % p/p, o aproximadamente el 50 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

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

en 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 tal como, por ejemplo, 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 de ácido fumárico contenido en la composición.

Composiciones diseñadas para administrarse una vez al día

Liberación independiente del pH

A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, donde el éster de ácido fumárico se libera independientemente del pH y donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Los 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, materiales particulados 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 mencionados anteriormente.

En consecuencia, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la liberación del éster de ácido fumárico - cuando se somete a un ensayo de disolución *in vitro* empleando agua como medio de disolución - es como sigue:

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

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

en las primeras 18 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 de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición se libera en el plazo de las primeras 18 horas tras el inicio de la prueba. *Liberación controlada por pH*

A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, donde el éster de ácido fumárico se libera dependientemente del pH y donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Los 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 (documento US 6.537,584) y Bae (US 5.484.610). Los 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, materiales particulados 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 mencionados anteriormente, opcionalmente con un recubrimiento entérico.

En consecuencia, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la liberación del éster de 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 de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M pH 6,5 o 6,8 como medio de disolución - es como sigue:

en 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 aproximadamente

el 5 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

5 en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 90 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 90 % p/p, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 % p/p, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 % p/p, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 65 % p/p, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 % p/p, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 50 % p/p, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % p/p, de 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 de ácido fumárico, y/o

15 en las primeras 4,5 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 35 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

20 en las primeras 5 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 92 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 92 % p/p, de aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 % p/p, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 60 % p/p, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 55 % p/p, de aproximadamente el 30 % a 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 de ácido fumárico, y/o

25 en las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 94 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 94 % p/p, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 90 % p/p, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 80 % p/p, de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 75 % p/p, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 % p/p, de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 70 % p/p, de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 70 % p/p, de aproximadamente el 60 % a 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 de ácido fumárico, y/o

35 en las primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 95 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 95 % p/p, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 90 % p/p, de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 75 % a 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 de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

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

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

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

65

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

5

Liberación a lo largo de un desplazamiento gradual del pH (método de "cambio de la mitad")

A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, donde el éster de ácido fumárico se libera dependiendo del pH y donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Los 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 (documento US 6.537.584) y Bae (documento US 5.484.610), que se incorporan en el presente documento como referencia. Los ejemplos adicionales de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de liberación controlada, materiales particulados 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 mencionados anteriormente, opcionalmente con un recubrimiento entérico.

10

15

En consecuencia, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la liberación del éster de ácido fumárico - cuando se somete a un ensayo de disolución *in vitro* según el método de "cambio de la mitad" - es como sigue:

20

en las primeras 3 horas después del inicio del ensayo se libera al menos aproximadamente el 12 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 12 % a aproximadamente el 60 % p/p, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 50 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 35 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p, o aproximadamente el 30 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

30

en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 35 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

35

en las primeras 5 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 45 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 45 % p/p, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 40 % p/p, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p, o aproximadamente el 30 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

40

en las primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 65 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 65 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 60 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % p/p, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 45 % p/p, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 45 % p/p, o aproximadamente el 40 % p/p, o aproximadamente el 45 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

45

en las primeras 8 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 92 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 92 % p/p, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 90 % p/p, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 % p/p, de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 70 % p/p, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 65 % p/p, de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 60 % p/p, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 % p/p, o aproximadamente el 55 % p/p, o aproximadamente el 60 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

50

55

en las primeras 8 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 60 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 % p/p, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 55 % p/p, o aproximadamente el 50 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

60

en las primeras 12 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 99 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 99 % p/p, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 95 % p/p, de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 90 % p/p, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 80 % p/p, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 % p/p, de aproximadamente el 55 % a

65

aproximadamente el 75 % p/p, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 75 % p/p, o aproximadamente el 65 % p/p, o aproximadamente el 70 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

5 en las primeras 12,5 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 85 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 % p/p, o aproximadamente el 75 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

10 en las primeras 18 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 de ácido fumárico contenido en la composición.

15 **Liberación lenta**

A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, donde el éster de ácido fumárico se libera de una manera lenta o retardada donde el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Los ejemplos de principios de formulación adecuados son cualquiera de los descritos anteriormente.

20 En consecuencia, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la liberación del éster de ácido fumárico - cuando se somete a un ensayo de disolución *in vitro* empleando agua como medio de disolución, es tal como sigue:

25 en las primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 35 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % p/p, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 % p/p, o aproximadamente el 25 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

30 en las primeras 11 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 60 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 % p/p, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 55 % p/p, o aproximadamente el 50 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

35 en las primeras 14 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 85 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 85 % p/p, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 % p/p, o aproximadamente el 75 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

40 en las primeras 18 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 de ácido fumárico contenido en la composición.

Típicamente, tal como se describe anteriormente, las composiciones de acuerdo con la invención se diseñan para administrar la sustancia activa (es decir, el éster monoalquílico de ácido fumárico, que a su vez se metaboliza para dar ácido fumárico y que posteriormente se somete a un proceso de eliminación rápida) de una manera prolongada. Aparte de estos patrones de liberación *in vitro* característicos descritos en el presente documento, una liberación prolongada de este tipo se ve reflejada en los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras un estudio clínico también. Por consiguiente, se contempla que la C_{máx} del éster monoalquílico de ácido fumárico (que aparece en el plasma tras la hidrólisis o el metabolismo del éster dialquílico administrado) sea del mismo orden de magnitud que se describió anteriormente en la bibliografía proporcionada que una dosis similar o equivalente que se administra (es decir, la C_{máx} del monometilfumarato en un intervalo de desde aproximadamente 0,4 hasta aproximadamente 2,0 mg/l correspondiente a una dosis oral de 120 a 240 mg de dimetilfumarato). Sin embargo, con el fin de evitar muchas administraciones diarias frecuentes (2-4 comprimidos 1-3 veces al día), un objeto es prolongar el periodo de tiempo donde la concentración está dentro de la ventana terapéutica. Por consiguiente, se contempla que W₅₀ (es decir, el periodo de tiempo donde la concentración plasmática es el 50 % de C_{máx} o más) se prolongue en comparación con el tratamiento comercializado con 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 %. Un W₅₀ adecuado se cree que es de al menos 2 horas tal como en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 horas o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 horas o de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas.

65 Además, se contempla que una composición de liberación controlada de acuerdo con la invención puede dar lugar a una reducción de la variación entre individuos y/o dentro de los individuos en el perfil plasmático y a una reducción

de la dependencia de si la composición se toma junto con o sin alimento (una variación reducida del perfil de concentración plasmática de fumarato de monometilo cuando la composición farmacéutica se administra con o sin ingesta de alimentos simultánea). Por tanto, la composición de liberación controlada de acuerdo con la invención puede dar lugar a una reducción de la frecuencia de dosificación y/o una reducción de la dosis diaria total promedio, y/o un aumento de la eficiencia a la misma dosis diaria total de la sustancia activa en comparación con Fumaderm®.

Pueden aplicarse diferentes modelos cinéticos, tales como de orden cero (1), de primer orden (2), raíz cuadrada (ecuación de Higuchi) (3) a la interpretación de la cinética de liberación del fármaco.

1:

$$M_t = M_0 + k_0 \cdot t$$

2:

$$\ln M_t = \ln M + k_1 \cdot t$$

3:

$$M_t = M_0 + k_H \cdot t^{1/2}$$

En estas ecuaciones, M_t es la cantidad acumulativa de fármaco liberado en cualquier punto de tiempo especificado y M_0 es la dosis de sustancia activa incorporada en la composición farmacéutica. k_0 , k_1 y k_H son constantes de velocidad para orden cero, primer orden y ecuación de Higuchi, respectivamente.

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

En un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa del 10 % al 90 % en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, del 2 % al 40 % en peso de polímero o polímeros farmacéuticamente aceptables y del 1 % al 40 % en peso de excipiente o excipientes hidrófilos, y opcionalmente excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa del 40 % al 60 % en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, del 15 % al 25 % en peso de polímero o polímeros farmacéuticamente aceptables y del 2 % al 15 % en peso de excipiente o excipientes hidrófilos, y opcionalmente excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa del 65 % al 80 % en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, del 10 % al 25 % en peso de polímero o polímeros farmacéuticamente aceptables y del 2 % al 15 % en peso de excipiente o excipientes hidrófilos, y opcionalmente excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de "polímero o polímeros farmacéuticamente aceptables" comprenden pero no se limitan a etilcelulosa, o copolímeros de ácido metacrílico/acrílico, tales como copolímero de metacrilato de amonio de tipo A y B o copolímero de ácido metacrílico A y B.

Los ejemplos de "excipiente o excipientes hidrófilos" comprenden pero no se limitan a polietilenglicol (PEG), povidona, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilalmidón (HES) o 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, en la que el polímero farmacéuticamente aceptable es etilcelulosa.

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

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

Todavía en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa del 10 % al 90 % en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y del 2 % al 40 % en peso de copolímero de ácido metacrílico A y B en una razón en peso de 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 del 50 % al 90 % de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se describen a continuación en el presente documento diversas formulaciones de liberación controlada, que no limitan el alcance de la presente invención, que ilustran la invención (todas las concentraciones basadas en el comprimido final):

1) Gránulos

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

2) Formulación de microcristales

La cristalización se realiza en cualquier disolvente orgánico adecuado para recristalización, tal como isopropanol, a una temperatura apropiada tal como por ejemplo entre +70 °C y -20 °C. Puede usarse un hidrocoloide (por ejemplo HPMC) o un tensioactivo (por ejemplo polisorbato) a una concentración apropiada para manipular el crecimiento de los cristales durante la recristalización. Puede usarse cualquier excipiente de granulación/recubrimiento, tales como polímeros farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etilcelulosa a una concentración de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 50 %, especialmente de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 35 %, polimetacrilatos tales como copolímero de metacrilato de amonio de tipo A y B o copolímero de ácido metacrílico A y B. Como excipiente hidrófilo, puede hacerse mención a por ejemplo PEG 400.

3) Cápsulas y sobres

Puede llenarse una cápsula (por ejemplo una cápsula de gelatina, HPMC o un derivado de almidón) o un sobre con microcristales recubiertos o gránulos recubiertos y si es necesario cantidades apropiadas de excipientes de llenado tales como alcoholes de azúcar por ejemplo manitol, y/o deslizantes.

4) Comprimidos

Los comprimidos pueden basarse en o bien microcristales o bien gránulos. Cuando se llega a producir comprimidos a gran escala, especialmente en una máquina giratoria, pueden necesitarse excipientes adicionales para aumentar la capacidad de flujo o para mejorar el comportamiento de preparación de comprimidos. Como excipientes de llenado y unión, si se requiere, puede hacerse mención de por ejemplo celulosa microcristalina, tal como Avicel® 102, y celulosa a una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 60 %, lactosa monohidratada cristalina, secada por pulverización o granulada por ejemplo Tablettose®, así como lactosa monohidratada anhidra, a una concentración de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 60 %, alcoholes de azúcar, tales como sorbitol y manitol, a una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 40 % y almidón modificado a una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 40 %. Además, pueden añadirse agentes de disgregación tales como almidón y derivados de almidón tales como glicolato sódico de almidón (a una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 10 %), crospovidona (a una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 10 %), carboximetilcelulosa sódica (a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 %), deslizantes tales como sílice hidratada y anhidra coloidal (a una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 4 %) y lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, behenato de calcio y araquinato de calcio (a una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 3 %) o estearilfumarato de sodio (a una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 8 %).

Dosificación

5 Aparte de proporcionar composiciones que tienen diferente contenido de ácido fumárico presente, la invención también proporciona por ejemplo kits que contienen dos o más envases por ejemplo con composiciones que tienen diversas cantidades del ácido fumárico incluido. Tales kits son adecuados para su uso en aquellas situaciones donde se requiere una dosificación creciente a lo largo del tiempo. Se facilita a continuación una ampliación a escala normal de la dosificación:

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

10 A corresponde a una concentración baja tal como aproximadamente 30 mg de fumarato de dimetilo (o una dosis eficaz correspondiente de otro éster de ácido fumárico)

15 B corresponde a una concentración superior tal como aproximadamente 120 mg de fumarato de dimetilo (o una dosis eficaz correspondiente de otro éster de ácido fumárico)

En un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada, donde la cantidad de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una forma de dosificación es de 90 mg a 360 mg de sustancia activa, tal como 90, 120, 180, 240 o 360 mg de sustancia activa.

20 En un aspecto adicional de la invención, la cantidad de sustancia activa es de 120, 180 o 240 mg de sustancia activa. Todavía en un aspecto adicional de la invención, la cantidad de sustancia activa es de 180 o 360 mg.

25 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 varios factores entre los que se incluyen, sin limitación, el peso y la edad y las causas subyacentes del estado o enfermedad que va a tratarse, y está dentro de la experiencia de un médico determinar. En un aspecto de la invención, la dosificación diaria puede ser por ejemplo de 240 a 360 mg de sustancia activa administrada de una a tres dosis, en otro aspecto de 360 a 480 mg de sustancia activa administrada de una a tres dosis, en otro aspecto de 480 a 600 mg de sustancia activa administrada de una a tres dosis, en otro aspecto de 600 a 720 mg de sustancia activa administrada de una a tres dosis, en otro aspecto de 720 a 840 mg de sustancia activa administrada de una a tres dosis, en otro aspecto de 840 a 960 mg de sustancia activa administrada de una a tres dosis y aún en otro aspecto de 960 a 1080 mg de sustancia activa administrada de una a tres dosis.

En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica de liberación controlada está en forma de una cápsula.

35 En otro aspecto de la invención, se proporciona la composición farmacéutica de liberación controlada en forma de un comprimido, tal como un comprimido que tiene una forma que hace que sea fácil y cómodo de tragar por un paciente, por ejemplo un comprimido que tiene una forma redondeada o similar a una varilla sin ningún borde afilado.

40 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica en forma de un comprimido diseñado para dividirse en dos o más partes.

45 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden administrarse junto con una comida o en relación con una comida, tal como por ejemplo en un periodo de tiempo que corresponde a un intervalo de al menos aproximadamente 30 minutos antes de una comida a aproximadamente 2 horas después de la comida, o la composición puede administrarse en cualquier punto o puntos específicos de tiempo durante el día.

50 En una 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.

Se contempla que las composiciones y los kits de acuerdo con la invención sean adecuados para su uso en el tratamiento de uno o más de las siguientes afecciones:

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

- 40 Además, la composición o el kit novedosos de acuerdo con la invención pueden usarse en el tratamiento de
- 1. Dolor tal como dolor radicular, dolor asociado a radiculopatía, dolor neuropático o ciática/dolor ciático
 - 45 2. Trasplante de órganos (prevención del rechazo)
 - 3. Sarcoidosis
 - 4. Necrobiosis lipóidica
 - 50 5. Granuloma anular

Se ha propuesto que la psoriasis está asociada posiblemente a la enfermedad de Crohn (Najarian DJ, Gottlieb AB, Connections between psoriasis and Crohn's disease. J Am Acad Dermatol. Junio de 2003; 48(6):805-21), enfermedad celíaca (Ojetti V et al, High prevalence of celiac disease in psoriasis. Am J Gastroenterol. Noviembre de 55 2003; 98(11):2574-5.), enfermedad psiquiátrica o psicológica, tal como depresión o una crisis vital (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. Marzo de 2005; 124(3):499-504.), sobrepeso, diabetes mellitus, consumo excesivo de alcohol/alcoholismo, así como artritis psoriásica.

60 La composición de acuerdo con la invención puede usarse en un método de tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedades autoinmunitarias, tales como poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus de comienzo juvenil, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, 65 anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoide), artritis reumatoide (AR) y neuritis óptica, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciática/dolor ciático, trasplante de órganos

(prevención del rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipóidica o granuloma anular, cuyo método comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesita una dosificación eficaz de una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la invención.

5 Se describe el uso de una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedades autoinmunitarias, tales como poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus de comienzo juvenil, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoide), artritis reumatoide (AR) y neuritis óptica, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciático/dolor ciático, trasplante de órganos (prevención del rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipóidica o granuloma anular.

15 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse para tratar a un individuo que padece una de las afecciones en las listas mencionadas anteriormente, más específicamente psoriasis o artritis psoriásica, con una composición o kit de acuerdo la invención, estando además dicho individuo en tratamiento con

20 a) un fármaco antipsoriásico tópico tal como 1) vitamina D o derivados de la misma (calcipotriol, calcipotrieno), 2) un corticosteroide (tal como por ejemplo betametasona, desoximetasona, flucinolona, mometasona, hidrocortisona aceponato, fluticasona, clobetasol, clobetasona, hidrocortisona butirato, desonida, triamcinolona o hidrocortisona), 3) tazaroten, 4) ditanol, 5) tacrolimus (FK-506), y otros inhibidores de calcineurina, tales como pimecrolimus o 6) cualquier combinación de 1-5 y/o

25 b) un fármaco antipsoriásico oral tal como 1) un retinoide oral (tal como acitretina o etretinato) combinado o no combinado con PUVA, 2) ciclosporina y otros inhibidores de calcineurina, tales como ISA247, tacrolimo y pimecrolimo, 3) metotrexato, 4) hidroxiurea, 5) azatioprina, 6) sulfasalazina, 7) un derivado de fumarato (tal como por ejemplo Fumaderm® o BG-12), 8) rosiglitazona (Avandia) y otros agonistas o moduladores de γ y activado por proliferador de peroxisomas (PPAR γ), 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

35 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

40 d) un inhibidor de TNF- α no mencionado en la lista bajo la sección c) anterior (por ejemplo CDP 870 o infliximab (Remicade)), administrado mediante una vía enteral o parenteral y/o

e) tisocalicitrato y/o NCX 1022 y/o IDEC-131 y/o MEDI-507, y/o

45 f) un AINE o un inhibidor de COX o LOX tal como por ejemplo un inhibidor de COX-2 o un inhibidor de COX/5-LOX, y/o

50 g) un fármaco antidiabético o antiobesidad, tal como biguanidas tales como metformina; metformina XR; una sulfonilurea tal como clorpropamida, glibezida, gliclazida, gliburida/glibenclamida o glimepirida; Glucovance (metformina + gliburida); Metaglip (glibezida + metformina); un agonista o modulador de γ y activado por proliferador de peroxisomas (PPAR γ), 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 40 + metformina); Actos (pioglitazona + metformina); Avandaryl (rosiglitazona maleato + glimepirida); un inductor de d-fenilalanina tal como senaglinida; c-3347; NBI-6024; ingliforib; BVT 3498; LY 929; inhibidores de 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 antagonista del receptor beta-3 tal como N-5984; un inhibidor de alfa-glucosidasa tal como acarbosa, voglibosa o miglitol; un análogo de glnitida/meglitinida o derivado de ácido carbamoilmetilbensoeico tal como mitiglinida, repaglinida o nateglinida; un inhibidor de DPP-IV tal como LAF 237 (vildagliptina), DPP728, P93/01, P32/98, PT-630 o saxagliptina; GLP-1 o análogos de GLP-1, tales como 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 insulina, tales como Humalog (insulina lispro), Humulin, Novolin, Novolog/NovoRapid (insulina aspart), Apidra (insulina glulisina), Lantus (insulina glargina), Exubera, Levemir/NN 304 (insulina detemir), 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 GI lipasas; agonistas de receptores β 3-adrenérgicos; proteínas no acoplantes; antagonistas (específicos) de PPAR γ (receptor y activado por proliferador de peroxisomas); secretagogos de insulina; rimonabant y otros antagonistas del receptor encocannabinoide CB1; bupropión; topiramato; agonistas de leptina; factor neurotrófico ciliar; análogos peptídicos del fragmento 177-191 de la hormona de crecimiento humana; agonistas del receptor de colecistoquinina- A; agonistas de melanocortina-3; fármacos noradrenérgicos tales como fentermina, dietilpropión, fendimetrazina o benzfetamina; o cualquier combinación de los fármacos antidiabéticos o antiobesidad mencionados anteriormente, y/o

h) un fármaco potencialmente útil en el tratamiento del consumo de sustancias, por ejemplo consumo de 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 enfermedad de Crohn tal como

1. compuestos de 5-ASA tales como sulfasalazina, formulaciones de 5-ASA orales o formulaciones de 5-ASA rectales,

2. glucocorticosteroides tales como esteroides sistémicos (por ejemplo budesonida o prednisolona) o esteroides de acción tópica (por ejemplo budesonida),

3. antibióticos tales como metronidazol o quinolonas (por ejemplo ciprofloxacino, ofloxacino, norfloxacino, levofloxacino o moxifloxacino),

4. inmunosupresores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato,

5. terapias nutricionales tales como fórmulas elementales o poliméricas o pre- y probióticos,

6. terapias biológicas por ejemplo inhibidores de TNF- α tales como infliximab, adalimumab, CDP870, CDP571, etanercept u onercept,

7. agentes sintomáticos tales como antidiarreicos o antiespasmódicos.

Los ejemplos de AINE adecuados son piroxicam, diclofenaco, nabumetona, ácidos propiónicos incluyendo naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos incluyendo ácido mefenámico, paracetamol, indometacina, sulindaco, meloxicam, apazona, pirazolonas incluyendo fenilbutazona, salicilatos incluyendo aspirina.

Los ejemplos de inhibidores de COX-2 adecuados son rofecoxib (Vioxx), valdecoxib (Bextra), celecoxib (Celebrix), etoricoxib (Arcoxia), lumiracoxib (Prexige), parecoxib (Dynastat), deracoxib (Deram), tiracoxib, meloxicam, nimesolida, ácido (1,1-dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano-carboxílico (CT-3), 2(5H)-furanona,5,5-dimetil(1-metiletoxi)[4(metilsulfonil)fenil]-(DFP); carprofeno (RIMADYL), éster 3-[(nitroxi)metilfenílico del ácido (acetiloxi)-benzoico (NCX4016), P54 (n.º de registro CAS 130996 0) 2,6-bis(1,1-dimetiletil)[(E)-(2-etil-1,1-dioxoisotiazolidiniliden)metil]fenol (S-2474), 5(R)-tiosulfonamida-3(2H)-benzofuranona (SVT-2016) y N-[3-(fenil-amino)oxofenoxi-4H-benzopiranyl]metanosulfonamida ("T-614"); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores de COX/5-LOX adecuados son licofelona (ML-3000 o ácido [2,2-dimetil-6-(4-clorofenil)-7-fenil-2,3,dihidro-1H-pirrolizin-5-il]-acético), di-terc-butilfenoles, tales como (E)-(5)-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenciliden)-2-etil-1,2-isotiazolidin-1,1-dióxido (S-2474), darbufelona o tebufelona y metabolitos farmacológicamente activos así como derivados tales como dihidro-dimetil-benzofurano y PGV-20229, dihidro-dimetil-benzofurano, compuestos derivados de tiofeno tales como RWJ-63556, N-hidroxi-N-metil-4-(2,3-bis-(4-metoxifenil)-tiofen-5-il)-butanamida (S19812), derivados de metoxitetrahidropirano, xantonas oxigenadas tales como 1,3,6,7-tetrahidroxixantona (noratiriol) - pirazol-tiocarbamatos, pirazoles tales como formas modificadas de compuestos que contienen fenidona o el derivado de pirazolina sustituido con tri-fluoro-benzol BW-755C, tepoxalina y derivados y di-terc-butilpirimidinas.

Se contempla que tal terapia de combinación dé lugar a una respuesta terapéutica mejorada y/o una comodidad aumentada para el individuo, en comparación con dicho individuo que no se trata con la composición o el kit de acuerdo con la invención.

Las composiciones de acuerdo con la invención son útiles en un método de reducción de los efectos secundarios asociados al tratamiento oral de cualquiera de las afecciones a-e y 1-5 enumeradas anteriormente, método donde el principio activo farmacéutico para tratar dicho estado 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 de sodio, 4) magaldrat o cualquier combinación de 1-5 y/o

5 b) un antagonista de 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

10 c) un agente citoprotector tal como 1) sucralfato, 2) dicitratobismutato de tripotasio, 3) carbenoxolona, 4) análogos de prostaglandina E-2 tales como misoprostol, 5) ecabet, 6) cetraxato HCl, 7) teprenona, 8) troxipida, 9) clorhidrato de dicitromina, 10) sofalcon o cualquier combinación de 1-10 y/o

15 d) un inhibidor de la bomba de protones (PPI) tal como 1) omeprazol, 2) esomeprazol, 3) lansoproazol, 4) pantoprazol, 5) rabeprazol, 6) CS-526/R-105266, 7) AZD 0865, 8) soraprazán o cualquier combinación de 1-8, y/o

15 e) un AINE o un inhibidor de COX o LOX tal como por ejemplo un inhibidor de COX-2 o un inhibidor de COX/5-LOX, y/o

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

20 En una realización específica, la sustancia activa es un compuesto que contiene éster de ácido fumárico. En particular, el compuesto que contiene éster de ácido fumárico es todas y cada una de las sales contenidas en Fumaderm® o Fumaraat® o Panaclar® (BG-12) o descritas en los documentos US 6.277.882, US 6.355.676 o US 6.509.376 o una formulación de acuerdo con la presente invención. El principio activo farmacéutico puede proporcionarse en una formulación de acuerdo con la presente invención, o cualquier formulación de Fumaderm® o Fumaraat® o Panaclar® o por ejemplo tal como se describe en los documentos US 6.277.882, US 6.355.676 o US 6.509.376.

30 Debe entenderse que esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, puesto que tales pueden variar, por supuesto. Debe entenderse también que la terminología usada en el presente documento sólo es para el fin de describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, puesto que el alcance de la presente invención se limitará sólo por las reivindicaciones adjuntas. Cuando se proporciona un intervalo de valores, debe entenderse que cada valor intermedio, 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 intervalo y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido se abarcan dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños y se abarcan dentro de la invención, sometidos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos de los límites, intervalos que excluyen cualquiera o ambos de los límites incluidos también se incluyen 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 entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento puede usarse también en la práctica o las pruebas de la presente invención, se describen los métodos y materiales preferidos.

45 Debe indicarse que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un/o”, “una” y “el/la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Las patentes y publicaciones comentadas en el presente documento se proporcionan únicamente para su descripción antes de 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 o publicación 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 documento no están necesariamente dibujadas a escala, exagerándose algunos componentes y características por claridad.

55 Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de comprimidos

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

65 Se comprime esta mezcla de polvo para dar comprimidos en equipo de preparación de comprimidos (diámetro de comprimido de 10 mm, superficie de aproximadamente 280 - 300 mm²). Se dispone un recubrimiento entérico sobre

los comprimidos en un procedimiento de recubrimiento en lecho fluido o recubrimiento en paila tal como se describe en el ejemplo 4.

Ejemplo 2

5

Preparación de comprimidos

Se mezclan 200 g de microcristales con 150 g de celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel® 102), 130 g de lactosa (por ejemplo Tablettose®), 10 g de carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo Ac-Di-Sol®) y 25 mg de almidón durante 30 min. Entonces, se añaden 10 g de estearato de magnesio y 7,5 g de dióxido de silicio amorfo y se mezcla la mezcla de polvo durante 5 min. Se comprime esta mezcla de polvo para dar comprimidos en equipo de preparación de comprimidos (diámetro de comprimido de 10 mm, superficie de aproximadamente 280 - 300 mm²). Se dispone un recubrimiento entérico sobre los comprimidos en un procedimiento de recubrimiento en lecho fluido o recubrimiento en paila tal como se describe en el ejemplo 4.

15

Ejemplo 3

Preparación de cápsulas

Se llenan cápsulas de HPMC con gránulos o microcristales y se dispone un recubrimiento entérico sobre estas cápsulas tal como se describe a continuación. En una recubridora de paila se pulveriza Eudragit® 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 mm². Se añaden pigmentos y talco en una cantidad apropiada.

20

Ejemplo 4

Recubrimiento entérico de comprimidos

En una recubridora de paila se pulveriza Eudragit® 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 mm². Se añaden pigmentos y talco en una cantidad apropiada.

30

Ejemplo 5

Preparación de cápsulas

Se llena una cápsula de gelatina dura de tamaño 0 con 156 mg de microcristales, preparados tal como se describe en el ejemplo 15. Se dispone un recubrimiento entérico sobre las cápsulas sumergiéndolas en una disolución de HPMCP al 5 % (Pharmacoat HP 50®) en acetona cuatro veces cada lado de la cápsula.

40

Ejemplo 6

Preparación de gránulos

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de fumarato de dimetilo (a continuación DMF) con 1 g de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) que se disuelve en 10 ml de etanol al 96 %, se hace pasar por un tamiz de 1,0 mm y se seca a de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Con estos gránulos se fabrican comprimidos y cápsulas usando el mismo procedimiento que se describe en los ejemplos 1 y 3.

45

Ejemplo 7

Preparación de gránulos

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con 1 g de poli(acetato de vinilo) (PVA) (por ejemplo Kollicoat® SR30) que se disuelve en 10 ml de etanol al 96 %, se hace pasar a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50 °C a 60 °C durante 30 min.

55

Ejemplo 8

Preparación de gránulos

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

65

Ejemplo 9

Preparación de gránulos recubiertos

- 5 En un procedimiento de granulación se mezclan directamente 50 g de DMF con 5 g de Eudragit® RL30D, se hace pasar a través de un tamiz (1,00 mm) y se seca a 80 °C. Tras tamizar, 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 los gránulos recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando el mismo procedimiento que se describió en los ejemplos 1 y 3.

10 Ejemplo 10

Preparación de gránulos recubiertos

- 15 En un procedimiento de granulación se mezclan 50 g de DMF con un 20 % de etilcelulosa (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. Se hace pasar la muestra a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Tras tamizar, se recubren los gránulos 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 mm² de área superficial de los gránulos. Con estos gránulos pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

Ejemplo 11

Preparación de gránulos recubiertos

- 25 En un procedimiento de granulación se mezclan 50 g de DMF con un 10 % de etilcelulosa (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. Se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Tras tamizar, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con una mezcla 3:2 de etilcelulosa y povidona en una cantidad de 20 mg por mm² de área superficial de gránulos.

- 30 Con estos gránulos pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

35 Ejemplo 12

Preparación de gránulos recubiertos

- 40 En un procedimiento de granulación se mezclan 50 g de DMF con un 10 % de etilcelulosa (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. Se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Tras tamizar, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (mini-Glatt) con una mezcla 2:1 de etilcelulosa y HPC en una cantidad de 20 mg por mm² de área superficial de gránulos.

- 45 Con estos gránulos pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

Ejemplo 13

Preparación de gránulos recubiertos

- 50 En un procedimiento de granulación se mezclan directamente 50 g de DMF con una cantidad apropiada de una dispersión acuosa de Eudragit® NE30D, se hace pasar a través de un tamiz (1,00 mm) y se seca a 80 °C. Tras tamizar, 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 los gránulos recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

60 Ejemplo 14

Preparación de gránulos recubiertos

- 65 En un procedimiento de granulación, se mezclan directamente 50 g de DMF con una cantidad apropiada de una dispersión acuosa de Eudragit® RL30D, se hace pasar a través de un tamiz (1,00 mm) y se seca a 80 °C. Tras tamizar, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con Eudragit® NE30D. Con los gránulos recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos

1 y 3.

Ejemplo 15

5 Preparación de microcristales recubiertos

Se prepara una disolución saturada de 50 g de DMF en 300 ml de 2-propanol a 60 °C y se enfría lentamente con agitación permanente. Se separan por filtración los cristales precipitados y se secan a 50 °C. Se tamizan los cristales y se usa la fracción de 315 - 710 µm para un procedimiento de recubrimiento en o bien una recubridora de paila o bien una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt). Se pulveriza una disolución de recubrimiento 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. Tras secar, se tamizan los cristales recubiertos a través de un tamiz de 1,00 mm. Con estos cristales de DMF recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 2 y 3.

15 Ejemplo 16

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 polietilenglicol 400 que se disuelve en 150 ml de etanol al 96 %, se hace pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se seca a de 50 °C a 60 °C durante 30 min y se hace pasar de nuevo a través de un tamiz de 1,0 mm. Se prepara un granulado placebo tal como sigue: 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 hace pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se secan a de 50 °C a 60 °C durante 30 min y se hacen pasar de nuevo 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 añaden una parte de Aerosil® 200 y una parte de estearato de magnesio y se mezcla la combinación de nuevo durante 5 minutos. Se comprime la combinación para dar comprimidos con un diámetro de 10 mm, un peso de aproximadamente 260 mg y una dureza de aproximadamente 50 N. Se dispone un recubrimiento entérico sobre los comprimidos usando los procedimientos descritos en el ejemplo 4.

30 Ejemplo 17 (comparativo)

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 polietilenglicol 400 que se disuelve en 150 ml de etanol al 96 %, se hace pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se seca a de 50 °C a 60 °C durante 30 min y se hace pasar de nuevo a través de un tamiz de 1,0 mm. Se prepara un granulado placebo tal como sigue: 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 a de 50 °C a 60 °C durante 30 min y se hacen pasar de nuevo 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 añaden una parte de carboximetilcelulosa (por ejemplo Ac-Di-Sol®), una parte de Aerosil® 200 y una parte de estearato de magnesio y se mezcla la combinación de nuevo durante 5 minutos. Se comprime la combinación para dar comprimidos con un diámetro de 10 mm, un peso de aproximadamente 260 mg y una dureza de aproximadamente 50 N. Se dispone un recubrimiento entérico sobre los comprimidos usando los procedimientos descritos en el ejemplo 4.

Ejemplo 18

50 Preparación de microcristales recubiertos

Se prepara una disolución saturada de 50 g de DMF en 300 ml de 2-propanol a 60 °C y se enfría lentamente con agitación permanente. Se separan por filtración los cristales precipitados y se secan a 50 °C. Se tamizan los cristales y se usa la fracción de 315 - 710 µm para un procedimiento de recubrimiento en o bien una recubridora de paila o bien una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt). Se pulveriza una disolución de recubrimiento 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. Tras secar, se tamizan los cristales recubiertos a través de un tamiz de 1,00 mm. Con los cristales de DMF recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 2 y 3.

60 Ejemplo 19

Preparación de microcristales recubiertos

Se prepara una disolución saturada de 50 g de DMF en 300 ml de 2-propanol a 60 °C y se enfría lentamente con agitación permanente. Se separan por filtración los cristales precipitados y se secan a 50 °C. Se tamizan los cristales y se usa la fracción de 315 - 710 µm para un procedimiento de recubrimiento en o bien una recubridora de paila o

bien una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt). Se pulveriza una disolución de recubrimiento 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. Tras secar, se tamizan los cristales recubiertos a través de un tamiz de 1,00 mm. Con estos cristales de DMF recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 2 y 3.

Ejemplo 20

Preparación de microcristales

Se preparan cristales de DMF tal 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 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.

Ejemplo 22

Preparación de comprimidos

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

Ejemplo 23

Preparación de microcristales recubiertos

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

Ejemplo 24 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. Se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Con estos gránulos pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

Ejemplo 25

Preparación de gránulos

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de fumarato de dietilo (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. Se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Con estos gránulos pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

Ejemplo 26

Preparación de comprimidos

Se prepara un granulado tal 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 pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

Ejemplo 27

Preparación de comprimidos

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

Ejemplo 28

- 10 Se recubren 50 g de cristales de DMF preparados tal 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 dispone un recubrimiento entérico sobre los cristales recubiertos en una recubridora de paila tal 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 mm².

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

Ejemplo 29

Preparación de comprimidos

- 25 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®) que se disuelve en 150 ml de etanol al 96 %, se hace pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se seca a de 50 °C a 60 °C durante 30 min y se hace pasar de nuevo a través de tamiz de 1,0 mm.

- 30 Se mezclan Tablettose® y Advice® 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 añaden una parte de Aerosil® 200 y una parte de estearato de magnesio y se mezcla de nuevo la combinación durante 5 minutos. Se comprime la combinación para dar comprimidos con un diámetro de 10 mm, un peso de aproximadamente 260 mg y una dureza de aproximadamente 50 N. Se dispone un recubrimiento entérico sobre los comprimidos usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4.

Ejemplo 30

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

- 40 Se determina el perfil de disolución tal como se describe en la farmacopea de los Estados Unidos usando una cesta giratoria con 6 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 aplican las cápsulas a las cestas. Tras 2 horas, se retira el ácido de los recipientes y se reemplaza por un medio de disolución (tampón fosfato USP, pH 6,5) y se ensayan durante otras 6 horas. Se toman muestras (5 ml) tras 0, 60 y 120 minutos del medio ácido, y tras 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos del medio de tampón tras reemplazar el medio de disolución por tampón USP. En lugar de reemplazar la cantidad de disolución tampón extraída tras cada muestra, se tiene en cuenta la pérdida de tampón cuando se calcula la cantidad de DMF liberada. Se determina la cantidad de DMF mediante HPLC (Kontron XXX) usando una columna Merck LiChroCART RP8 5 µM, de 20 cm, atemperada a 25 °C. La fase móvil consiste en una mezcla (35:65) de acetonitrilo y tampón NaH₂PO₄*H₂O 0,0725 mol/l ajustado a pH 3,2 con ácido fosfórico. Se fija el detector UV a una longitud de onda de 230 nm y una velocidad de flujo de 1,0 ml por minuto. Puede detectarse el pico de DMF después de un tiempo de retención de aproximadamente 5 min.

Ejemplo 31

- 55 Determinación del perfil de disolución de liberación controlada por pH de comprimidos sin recubrimiento entérico

- 60 Se determina el perfil de disolución usando 6 denominados vasos de Levy con una capacidad de 1 litro y 6 paletas como elementos de agitación accionados por un motor eléctrico. La velocidad de rotación de las paletas es de 100 rpm. Los vasos de Levy se llenan con tampón fosfato USP, pH 6,5 (el baño de agua tiene una temperatura de 37 °C +/- 0,5 °C) y se ponen los comprimidos en los vasos de Levy. Se toman muestras (5 ml) tras 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos del medio de tampón tras reemplazar el medio de disolución por tampón USP. En lugar de reemplazar la cantidad de disolución tampón extraída tras cada muestra, se tiene en cuenta la pérdida de tampón cuando se calcula la cantidad de DMF liberada. Se determina la cantidad de DMF mediante HPLC (Kontron XXX) usando una columna Merck LiChroCART RP8 5 µM, de 20 cm, atemperada a 25 °C. La fase móvil consiste en una mezcla (35:65) de acetonitrilo y tampón NaH₂PO₄*H₂O 0,0725 mol/l ajustado a pH 3,2 con ácido fosfórico. Se fija el detector UV a una longitud de onda de 230 nm y una velocidad de flujo de 1,0 ml por minuto. Puede detectarse el

pico de DMF tras un tiempo de retención de aproximadamente 5 min.

Ejemplo 32

- 5 Se determina el perfil de disolución de cápsulas preparadas tal como se describe en el ejemplo 5 tal como se describe en el ejemplo 30. El perfil de disolución se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 33

- 10 Se determina el perfil de disolución de los comprimidos (antes de aplicarse el recubrimiento entérico) preparados tal como se describe en el ejemplo 16 tal como se describe en el ejemplo 31. El perfil de disolución se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 34

- 15 Se determina el perfil de disolución de los comprimidos (antes de aplicarse el recubrimiento entérico) preparados tal como se describe en el ejemplo 17 tal como se describe en el ejemplo 31. El perfil de disolución se muestra en la Figura 3.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral en forma de una cápsula o un comprimido que comprende como una sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de dialquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico y monoalquil(C₁-C₅)ésteres de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la liberación del éster de ácido fumárico - 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 después tampón fosfato 0,05 M a pH 6,5 como medio de disolución, donde el perfil de disolución se determina como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos a 37 °C y una velocidad de rotación de 100 rpm usando una cesta rotatoria para una cápsula y un aparato de disolución de paletas para un comprimido - es como sigue: en las primeras 3 horas después del inicio del ensayo se libera como mucho el 70 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.
2. La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, donde la liberación del éster de ácido fumárico es como sigue:
- en las primeras 4 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo el 92 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico.
3. La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la liberación del éster de ácido fumárico es como sigue:
- en las primeras 5 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo el 94 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico.
4. La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la liberación del éster de ácido fumárico es como sigue:
- en las primeras 6 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo el 95 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.
5. La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la liberación del éster de ácido fumárico es como sigue:
- en las primeras 7 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo aproximadamente el 98 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.
6. La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la liberación del éster de ácido fumárico es como sigue:
- en las primeras 9 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo el 99 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.
7. La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la liberación del éster de ácido fumárico es como sigue:
- en las primeras 12 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo el 99 % p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.
8. La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende dimetilfumarato como la sustancia activa.

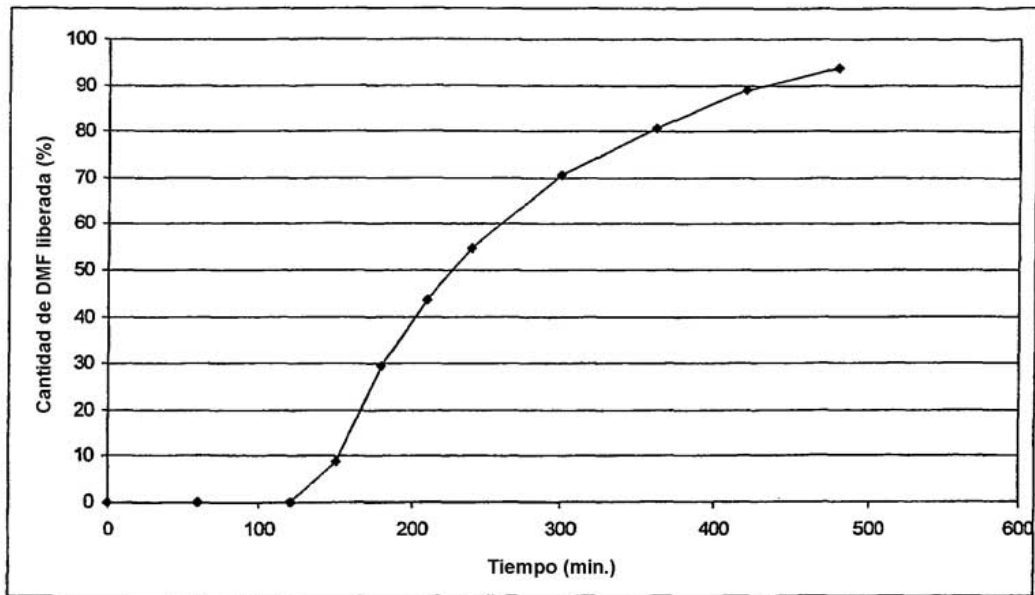


Fig. 1

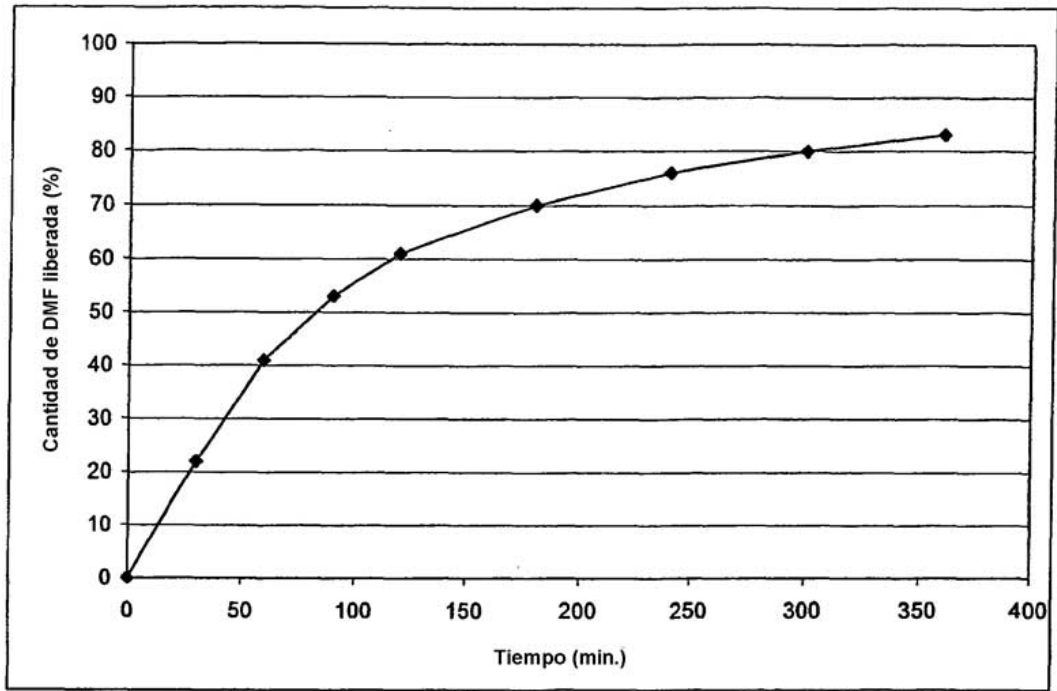


Fig. 2

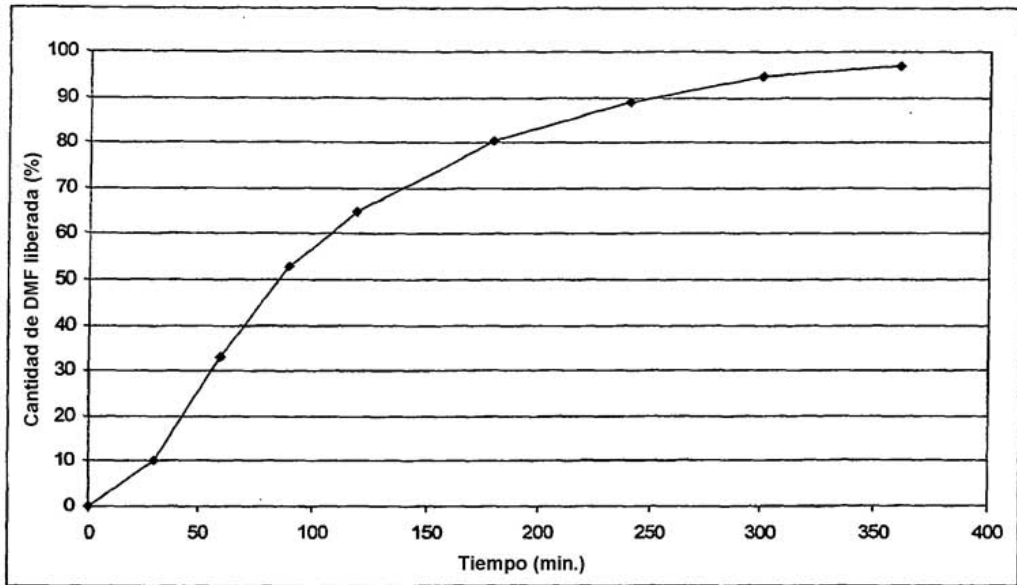


Fig. 3