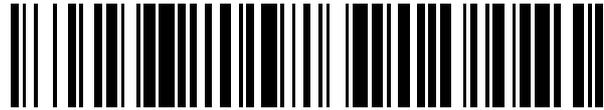


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 761**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2010 E 12193798 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2564839**

54 Título: **Formulación farmacéutica que comprende uno o más ésteres de ácido fumárico en una matriz de erosión**

30 Prioridad:

09.01.2009 DK 200900034
09.01.2009 US 143613 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2016

73 Titular/es:

FORWARD PHARMA A/S (100.0%)
Østergade 24 A 1.
1100 København K, DK

72 Inventor/es:

NILSSON, HENRIK y
RUPP, ROLAND

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 586 761 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

Formulación farmacéutica que comprende uno o más ésteres de ácido fumárico en una matriz de erosión

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una matriz de erosión. Más particularmente la invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una matriz erosionable que comprende uno o más ésteres de ácido fumárico así como uno o más agentes de control de velocidad, en la que la erosión de dicha matriz de erosión permite la liberación controlada o sostenida de dichos ésteres de ácido fumárico.

Antecedentes de la invención

10 La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel, con un alto porcentaje de predisposición genética. La enfermedad fluctúa entre un agravamiento agudo y épocas de paralización completa. Los pacientes que presentan psoriasis pueden estar gravemente incapacitados por las características externas de la enfermedad. Ésta afecta a todas las partes de la vida, tales como la carrera profesional así como la vida personal y privada.

15 Las posibilidades terapéuticas disponibles hasta la terapia según la invención son limitadas, en particular para pacientes con psoriasis de moderada a grave, y muchas de ellas sólo proporcionan una mejora temporal y a corto plazo, y/o tienen graves efectos adversos/efectos secundarios. Puesto que la psoriasis tiene una alta tasa de recurrencia, la mayoría de los pacientes han de someterse a tratamiento a largo plazo.

20 Se han usado los ésteres de ácido fumárico para el tratamiento de psoriasis de moderada a grave durante más de 30 años. En 1994, se aprobó una mezcla definida de sales de fumarato de dimetilo y fumarato de monoetilo en Alemania, Fumaderm® initial / Fumaderm®. Un comprimido con recubrimiento entérico de Fumaderm® contiene los siguientes principios activos: 120 mg de fumarato de dimetilo; 87 mg de sal de calcio de hidrogenofumarato de etilo; 5 mg de sal de magnesio de hidrogenofumarato de etilo; 3 mg de sal de zinc de hidrogenofumarato de etilo, y los siguientes otros componentes: croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, agentes colorantes E 171 y E 132, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1), copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), Macrogol 6000, simeticona, povidona, citrato de trietilo, celulosa microcristalina, dióxido de silicio altamente disperso [Resumen de Características del Producto, Fumaderm®, versión de enero de 2009]. Hoy en día, Fumaderm® representa aproximadamente el 66% de todas las prescripciones para la terapia sistémica de psoriasis en Alemania. Sin embargo, una alta frecuencia de efectos secundarios provoca la interrupción temprana de algunos pacientes en tratamiento. Se contempla que los efectos secundarios gastrointestinales y los sofocos pueden explicarse, al menos parcialmente, por las propiedades de liberación de la formulación de prescripción, que conducen a altas concentraciones locales en el intestino.

25 Los presentes inventores contemplan que puede obtenerse un régimen de tratamiento mejorado mediante la administración de una composición farmacéutica que está diseñada para suministrar el principio activo de manera controlada, es decir de manera que se prolonga, se sostiene, se retarda, se ralentiza y/o se retrasa en comparación con el producto disponible comercialmente.

35 Los ésteres de ácido fumárico, tales como fumarato de dimetilo, pueden estar sujetos a degradación e hidrólisis. Se sabe, por ejemplo, que el fumarato de dimetilo es más propenso a la hidrólisis en un entorno alcalino/menos ácido en comparación con entornos más ácidos (Litjens *et al*, "In vitro pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters", BMC Pharmacology 2004, 4:22). Por tanto, se considera que el fumarato de dimetilo es más propenso a la hidrólisis en el intestino delgado en comparación con el ventrículo gástrico. Además del efecto del pH descrito anteriormente, se considera que las esterasas contribuyen a la hidrólisis de ésteres de ácidofumárico.

40 El documento WO 2006/037342 da a conocer composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden fumarato de dimetilo como principio activo en donde el perfil de liberación controlada da como resultado una reducción en los efectos secundarios relacionados GI (gastrointestinales).

Objeto de la invención

45 Es un objeto de las realizaciones de la invención proporcionar una formulación farmacéutica de liberación controlada o sostenida, que comprende éster(es) de ácido fumárico como principio(s) activo(s), que muestra efectos secundarios relacionados GI (gastrointestinales) reducidos y/o sofocos reducidos con respecto a la formulación de la técnica anterior Fumaderm®. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de liberación controlada o sostenida que comprende éster(es) de ácido fumárico como principio(s) activo(s) que tiene un perfil farmacocinético mejorado con respecto a las formulaciones de la técnica anterior. En particular, es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica de liberación controlada o sostenida que comprende éster(es) de ácido fumárico como principio(s) activo(s) que muestra una variabilidad

5 reducida en los valores de AUC y/o C_{max} con respecto a las formulaciones de liberación controlada de la técnica anterior. En particular, es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica de liberación controlada o sostenida que comprende éster(es) de ácido fumárico como principio(s) activo(s) que muestra una biodisponibilidad relativa adecuada en comparación con, por ejemplo, la formulación de la técnica anterior Fumaderm®. Específicamente, es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica de liberación controlada o sostenida que comprende éster(es) de ácido fumárico como principio(s) activo(s) que muestra una variabilidad reducida en los valores de AUC y/o C_{max} con respecto a la formulación de la técnica anterior Fumaderm®.

Sumario de la invención

10 Se ha encontrado por el/los presente(s) inventor(es) que puede obtenerse una liberación controlada o sostenida de uno o más ésteres de ácido fumárico mediante un comprimido de matriz de erosión como se define en las reivindicaciones. La prolongación de la liberación de API puede controlarse con la cantidad de polímero(s) de control de velocidad en relación con los demás componentes y se contempla que pueden evitarse o reducirse las altas concentraciones locales del API.

15 Se ha encontrado que puede obtenerse una liberación controlada o sostenida de uno o más ésteres de ácido fumárico a un nivel farmacéuticamente relevante a partir de, en comparación con Fumaderm®, un comprimido pequeño con el fin de mejorar el cumplimiento por parte del paciente, y en el que pueden evitarse las altas concentraciones locales del API a la vez que se garantiza un suministro tan completo como sea posible del principio activo en el plazo de un periodo de tiempo definido tras alcanzar el sitio de absorción, y en el que puede proporcionarse al mismo tiempo una variabilidad reducida, en comparación con Fumaderm®.

Se ha encontrado que formulaciones según la invención presentan una buena correlación *in vitro/in vivo*. En un aspecto, la correlación *in vitro/in vivo* se determina comparando el tiempo hasta que se libera el 80% del éster de ácido fumárico desde las formulaciones en una prueba de disolución *in vitro* con la C_{max} que se mide *in vivo* tras la administración de las formulaciones.

25 Se contempla además por los presentes inventores que la liberación controlada del API mediante erosión de la matriz minimiza o reduce la exposición del API a hidrólisis dentro del tracto gastrointestinal, mitigando de ese modo la degradación del API antes de la absorción.

30 En un primer aspecto, se contempla que es posible mediante el presente documento retener el efecto del tratamiento mientras que al mismo tiempo se reduce sustancialmente algunos o varios de los efectos secundarios o efectos adversos no deseados conocidos de Fumaderm®, o se mejora la tolerabilidad en comparación con Fumaderm®.

En otro aspecto, se contempla que es posible mediante el presente documento obtener un efecto del tratamiento mejorado en comparación con Fumaderm® mientras que al mismo tiempo se reducen los efectos secundarios no deseados conocidos de dicho tratamiento de psoriasis de la técnica anterior, Fumaderm®.

35 En otro aspecto, se contempla que es posible mediante el presente documento obtener un efecto del tratamiento mejorado mientras que al mismo tiempo se mantiene la tolerabilidad en comparación con Fumaderm®.

En un aspecto adicional, se contempla que es posible mediante el presente documento obtener un efecto del tratamiento mejorado mientras que al mismo tiempo se mejora la tolerabilidad en comparación con Fumaderm®.

40 En un primer aspecto la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica en forma de un comprimido de matriz de erosión que comprende:

- i) 35 % a 55 % en peso de fumarato de dimetilo; y
- ii) 3-6 % en peso de un agente de control de velocidad seleccionado de hidroxipropilcelulosa; y
- iii) 40-60 % en peso de un aglutinante seleccionado de lactosa.

45 En el presente contexto, el término “% en peso” se refiere al porcentaje en peso de cada componente en el comprimido de núcleo, excluyendo por tanto cualquier película o recubrimiento exterior.

Un método para preparar la formulación según la invención, comprende las etapas de:

- a) disolver o suspender fumarato de dimetilo e hidroxipropilcelulosa en la forma de un material de matriz polimérica

en agua para obtener una suspensión acuosa del mismo;

b) pulverizar dicha suspensión acuosa sobre gránulos de un éster de ácido fumárico y/o un aglutinante durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un recubrimiento uniforme sobre los mismos;

c) secar los gránulos obtenidos;

5 d) opcionalmente tamizar o moler dichos gránulos;

e) combinar cualquier excipiente y aditivo farmacéuticamente aceptable de manera conocida en sí misma para obtener una formulación de comprimido;

f) opcionalmente aplicar un recubrimiento entérico a dicha formulación de comprimido de manera conocida en sí misma;

10 en el que se realizan cualquiera de o todas las etapas anteriores a una temperatura para permitir que la temperatura de producto no supere los 45°C.

Se sabe que, por ejemplo, puede perderse fumarato de dimetilo por sublimación, y la sublimación es más pronunciada a mayores temperaturas.

15 En algunos aspectos, la fabricación de formulaciones según la invención se lleva a cabo a temperatura relativamente baja, para minimizar o reducir la sublimación, e implica pocas etapas intermedias y una mínima implicación de etapas no operadas por máquinas. Estos factores contribuyen a que el proceso de fabricación sea escalable y factible en un entorno comercial y a escala comercial. En algunos aspectos, se ha encontrado que pueden fabricarse formulaciones según la invención a mayor escala, tal como una escala de al menos 15 kg, tal como una escala de al menos 20 kg, tal como una escala de al menos 30 kg.

20 Un método para preparar la formulación según la invención, comprende las etapas de:

a) disolver o suspender hidroxipropilcelulosa en forma de un material de matriz polimérico en agua para obtener una suspensión acuosa del mismo;

b) pulverizar dicha suspensión acuosa sobre gránulos de un éster de ácido fumárico durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un recubrimiento uniforme sobre los mismos;

25 c) secar los gránulos obtenidos;

d) opcionalmente tamizar o moler dichos gránulos;

e) combinar cualquier excipiente y aditivo farmacéuticamente aceptable de manera conocida en sí misma para obtener una formulación de comprimido;

30 f) opcionalmente aplicar un recubrimiento entérico a dicha formulación de comprimido de manera conocida en sí misma;

en el que se realizan cualquiera o todas las etapas anteriores a una temperatura para permitir que la temperatura de producto no supere los 45°C.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar la formulación según la invención, que comprende las etapas de:

35 a) opcionalmente tamizar o moler cristales de fumarato de dimetilo;

b) combinar dichos cristales de éster de ácido fumárico, hidroxipropilcelulosa en forma de un material de matriz polimérica, y cualquier excipiente y aditivo farmacéuticamente aceptable mediante compresión directa para obtener una formulación de comprimido;

40 c) opcionalmente recubrimiento de película y/o entérico de dicha formulación de comprimido de manera conocida en sí misma;

en el que se realizan cualquiera de o todas las etapas anteriores a una temperatura para permitir que la temperatura

de producto no supere los 45°C.

- 5 En otro aspecto, la formulación farmacéutica según la invención es para su uso para el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus juvenil, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoide), artritis reumatoide (AR), nefritis debida a lupus, miastenia grave, uveítis, uveítis que no responde al tratamiento, conjuntivitis primaveral, pénfigo vulgar, esclerodermia, neuritis óptica, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciática/ dolor ciático, trasplante de órganos (prevención de rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipídica o granuloma anular.
- 10 Otro aspecto de la invención es el uso de una formulación farmacéutica según 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, poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus juvenil, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoide), artritis reumatoide (AR), nefritis debida a lupus, miastenia grave, uveítis, uveítis que no responde al tratamiento, conjuntivitis primaveral, pénfigo vulgar, esclerodermia, neuritis óptica, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciática/dolor ciático, trasplante de órganos (prevención de rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipídica o granuloma anular.
- 15

Leyendas de la figura

- 20 La figura 1 muestra perfiles de disolución *in vitro* 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 2 primeras horas de la prueba y luego seguido por tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución para el periodo de prueba restante de comprimidos de matriz de erosión con recubrimiento de película y entérico según la invención tal como se describe en los ejemplos 16, 18, 20 y 22.

- 25 La figura 2 muestra un perfil de disolución *in vitro* 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 2 primeras horas de la prueba y luego seguido por tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución para el periodo de prueba restante de un comprimido de matriz de erosión con recubrimiento de película según la invención tal como se describe en el ejemplo 23.

Descripción detallada de la invención

- 30 En el presente contexto, el término "API", que es una abreviatura para "principio activo farmacéutico" y el término "principio activo" se usan de manera intercambiable y se refiere al/a los éster(es) de ácido fumárico que va(n) a liberarse desde la formulación farmacéutica según la invención.

- 35 En el presente contexto, el término "liberación controlada o sostenida" se refieren a la liberación desde una formulación que está diseñada para liberar el éster de ácido fumárico de manera prolongada, retardada, lenta y/o retrasada en comparación con la liberación del producto disponible comercialmente Fumaderm®, cuando se somete a prueba 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 la prueba de disolución y condiciones de trabajo incluyendo, por ejemplo, composición, volumen y temperatura del medio de disolución empleado, velocidad de rotación, etc.).

- 40 Puede someterse a prueba la liberación *in vivo* midiendo la concentración plasmática en periodos de tiempo predeterminados y obtenerse de ese modo un perfil de concentración plasmática frente al tiempo para el éster de ácido fumárico en cuestión o, si es relevante, un metabolito del mismo. Además, se contempla que el metabolismo ya tiene lugar dentro del tracto gastrointestinal o durante el paso de la mucosa gastrointestinal, o tras el primer paso a través de la circulación hepática. Por consiguiente, cuando se administra fumarato de dimetilo, el componente relevante a buscar en el plasma puede ser el éster monometílico y no el éster dimetílico de ácido fumárico.
- 45

- 50 También pueden usarse otras pruebas para determinar o proporcionar una medida de la liberación del principio activo *in vivo*. Por tanto, pueden usarse animales (por ejemplo, cerdos enanos, perros, etc.) como modelo. Los animales reciben las composiciones en investigación y tras periodos de tiempo especificados, se recogen muestras de sangre y se determina el contenido del principio activo (o metabolito del mismo, si es relevante) en plasma u órganos específicos o se extrae del contenido intestinal. Otra prueba implica el uso de un segmento específico de un intestino de animal o ser humano. Se coloca el segmento en un aparato adecuado que dos compartimentos (uno donador y otro receptor) separados por el segmento, y se coloca la composición en investigación en un medio adecuado en un compartimento (el compartimento donador). La composición liberará el principio activo que posteriormente se transporta a través del segmento intestinal. Por consiguiente, a intervalos de tiempo adecuados,

se mide la concentración del principio activo (o, si es relevante, el metabolito) en el compartimento receptor.

Un experto en la técnica podrá adaptar el método mencionado anteriormente a la composición específica.

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.

5 Un experto en la técnica sabrá qué método elegir y cómo seleccionar las condiciones específicas para llevar a cabo la prueba *in vitro*. Por ejemplo, la USP recomienda que se lleven a cabo pruebas *in vitro* a 37 +/- 1,0 tal como de 37 +/-0,5 grados Celsius/centígrados. En un aspecto, una prueba de disolución adecuada es una, en la que se determina el perfil de disolución tal 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
10 2 primeras horas de la prueba y luego seguido por tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución para el periodo de prueba restante. Un experto en la técnica sabrá cómo ajustar las condiciones aplicadas, por ejemplo, temperatura, pH, velocidad de paletas, duración, etc. En un aspecto adicional, las pruebas de disolución *in vitro* se llevan a cabo de la siguiente manera: Se usa un aparato según USP II (paletas) con recipientes de 1 litro. Se fija la temperatura del baño a 37°C ± 0,5°C y la velocidad de paletas a 100 rpm. Se coloca un comprimido en un recipiente
15 que contiene 750 ml de HCl 0,1 N (pH 1,2) a lo largo de 2 h. Tras cambiarse el pH a 6,8 añadiendo 220 ml de tampón fosfato de sodio 0,2 M. Se toman muestras de 1,5 ml en cada punto de tiempo de toma de muestras y se analizan mediante HPLC para determinar DMF. Se fijan los parámetros de HPLC de la siguiente manera: columna: Phenomenex Luna C18, 50 x 4,6 mm, 3 µm; temperatura de horno de columna 30°C, fase móvil: Metanol:tampón fosfato 20 mM, pH 3,0 (35:65 V/V), volumen de inyección: 5 µl, velocidad de flujo: 0,8 ml/min., longitud de onda del
20 detector: 210 nm, tiempo de ejecución 5 min., tiempo de retención de DMF 3,5 min.

En el presente contexto, el término “biodisponibilidad relativa” se refiere a una comparación de la cantidad de fármaco absorbido (expresado como el área bajo la curva (AUC)) tras la administración de dos formulaciones diferentes o producto de referencia. En el presente contexto, la cantidad de fármaco absorbido, expresado como AUC, puede detectarse en forma del fármaco real administrado, o como un metabolito del mismo. La
25 biodisponibilidad relativa puede expresarse como un porcentaje de un AUC de referencia, es decir % de AUC.

En el presente contexto, el término “variabilidad” se refiere a la variabilidad de parámetros PK (por ejemplo, C_{max} y AUC) tras la administración de una formulación farmacéutica o una formulación de referencia. La variabilidad puede expresarse como el coeficiente de variación (CV) para un parámetro PK, es decir, la razón de la desviación estándar con respecto a la media.

30 En el presente contexto, el término “tolerabilidad” se refiere al potencial de un fármaco para ser soportado por sujetos y/o pacientes. En un aspecto, la “tolerabilidad” se determina como el potencial de un fármaco para ser soportado por sujetos y/o pacientes en fases tempranas de tratamiento, tal como en el plazo de los tres primeros meses desde el inicio de la terapia, tal como en el plazo del primer mes desde el inicio de la terapia, tal como en el plazo de las dos primeras semanas desde el inicio de la terapia, tal como en el plazo de la primera semana desde el inicio de la terapia,
35 tal como en el plazo de los tres primeros días desde el inicio de la terapia, tal como en el plazo del primer día desde el inicio de la terapia, tal como tras la primera dosis de la terapia. Un fármaco con mejor tolerabilidad produce menos efectos secundarios en un sujeto y/o paciente en comparación con un fármaco con peor tolerabilidad.

En el presente contexto, el término “ausencia sustancial de” se refiere a un nivel menor que aproximadamente el 1%, tal como menor que aproximadamente el 0,5%, tal como menor que aproximadamente el 0,3%, tal como de aproximadamente el 0,0%.

En el presente contexto, los términos “agente de control de velocidad” y “agente de control de velocidad en forma de un material de matriz polimérica” se usan de manera intercambiable y se refieren a un agente que puede retrasar/sostener y/o prolongar la liberación *in vivo* y/o *in vitro* del principio activo.

45 Tal como se mencionó anteriormente, la liberación *in vivo* y/o *in vitro* del principio activo se prolonga, se ralentiza y/o se retrasa en comparación con la composición disponible comercialmente Fumaderm®. En el presente contexto, el término “prolongada” pretende indicar que el principio activo 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 tanto, si, por ejemplo, se libera el 100% de fumarato de dimetilo desde comprimidos de Fumaderm® 3 horas tras el inicio de una prueba adecuada, entonces se libera el 100% de fumarato de dimetilo en una composición según la invención al menos 3,6 horas tras el inicio de una prueba adecuada.

50 En el presente contexto, el término “retrasada” pretende indicar que la liberación del principio activo se inicia en un punto en el tiempo posterior en comparación con la de Fumaderm® (tal como de 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).

En el presente contexto, el término “monolítica” se refiere a que consiste en o que constituye una sola unidad.

Se contempla que la formulación según la invención proporciona tolerabilidad mejorada, tal como menos efectos secundarios gastrointestinales (GI) y/o menos intensos, tales como menos episodios de enrojecimiento y/o menos intensos, tales como menos episodios de sofocos y/o menos intensos.

- 5 Tal como se usa en la presente invención, un efecto secundario gastrointestinal (GI) puede incluir, pero no se limita a, diarrea, dolencias estomacales, dolor de estómago, dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas, flatulencia, tenesmo, meteorismo, un aumento de la frecuencia de deposiciones, una sensación de estar lleno y calambres en la parte superior del abdomen.

10 En el presente contexto, una reducción de efectos secundarios relacionados GI pretende indicar una disminución en la intensidad y/o incidencia entre una población de pacientes tratados dada, comparando los efectos secundarios GI observados tras la administración de la formulación según la invención con los efectos secundarios GI observados tras la administración de Fumaderm®. Una reducción en los efectos secundarios relacionados GI según esta definición podría interpretarse, por tanto, como una reducción sustancial en la incidencia de cualquiera de los efectos secundarios GI enumerados anteriormente, tal como al menos una reducción del 10% en la incidencia o más preferiblemente al menos una reducción del 20% en la incidencia o incluso más preferible una reducción de más del 30% en la incidencia. Una reducción en los efectos secundarios relacionados GI también puede expresarse como una reducción sustancial en la intensidad de cualquiera de los efectos secundarios GI enumerados anteriormente, tal como una reducción en la intensidad y/o frecuencia de diarrea, dolencias estomacales, dolor de estómago, dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas, flatulencia, tenesmo, meteorismo, aumento de la frecuencia de deposiciones, una sensación de estar lleno o calambres en la parte superior del abdomen. La reducción de los efectos secundarios relacionados GI, tal como se describió anteriormente, puede monitorizarse en un entorno de ensayo clínico, o bien comparando la administración de la formulación según la invención directamente con Fumaderm® o con placebo. En el caso de un ensayo controlado por placebo, la incidencia de efectos secundarios relacionados GI en los pacientes que reciben la formulación según la invención en comparación con el grupo de placebo, puede compararse con ensayos históricos que comparaban Fumaderm® con placebo (véanse, 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).

30 En un aspecto adicional, la formulación según la invención, tras la administración oral y en comparación con lo obtenido tras la administración oral de comprimidos de Fumaderm® en una dosificación equivalente, reduce los efectos secundarios (GI) (frecuencia y/o intensidad).

En una realización, un ensayo clínico de este tipo puede llevarse a cabo tal como se describe a continuación en “Ensayo clínico en pacientes”. En otra realización, un ensayo clínico de este tipo puede llevarse a cabo tal como se describe a continuación en “Ensayo clínico en voluntarios sanos”.

35 Ensayo clínico en pacientes: normalmente, se incluyen pacientes que presentan psoriasis en un estudio de este tipo, y normalmente más del 10% del área superficial corporal estará afectado por psoriasis (psoriasis grave). Sin embargo, también pueden incluirse pacientes en los que está afectado entre el 2 y el 10 por ciento del área superficial corporal es (psoriasis moderada). También pueden seleccionarse pacientes basándose en la puntuación del índice de gravedad y extensión de psoriasis (PASI, *psoriasis area severity index*). Normalmente, se incluyen pacientes dentro de un determinado intervalo de puntuaciones de PASI, tal como de entre 10 y 40, o tal como de entre 12 y 30 o tal como de entre 15 y 25. En otra realización, se incluyen pacientes con una determinada puntuación de PASI mínima, tal como una puntuación de PASI de al menos 8, tal como de al menos 10, tal como de al menos 12, tal como de al menos 15. Pueden incluirse pacientes con cualquier tipo de psoriasis (de tipo en placas crónica, tipo guttata exantemática, de tipo pustular, de tipo palmoplantar o eritrodérmica psoriásica), pero en algunos casos sólo se incluyen pacientes con el tipo en placas crónico. De aproximadamente 15 a 20 pacientes en cada grupo de tratamiento (formulación según la invención, Fumaderm® o placebo) son suficientes en la mayoría de los casos, pero más preferiblemente se incluyen de aproximadamente 30 a 50 pacientes en cada rama del estudio. La duración total del estudio puede ser de tan sólo un día a una semana, pero más preferiblemente el estudio discurrirá durante de 8 semanas a 12 semanas o hasta 16 semanas o más tiempo. 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 hayan 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 intensidad de un efecto secundario, o puede requerirse una intensidad determinada de un efecto secundario para clasificarlo como efecto secundario en el estudio. Una manera conveniente de evaluar la intensidad de un efecto secundario es a través de una escala visual analógica (VAS).

Ensayo clínico en voluntarios sanos: este estudio será normalmente un estudio de un único centro, tras un diseño cruzado, aleatorizado, abierto para investigar las concentraciones plasmáticas, farmacocinética, seguridad y

tolerabilidad de formulaciones farmacéuticas según la invención, usando posiblemente la formulación comercializada Fumaderm® como referencia. El ensayo puede llevarse a cabo tal como se da a conocer en detalle en el ejemplo 25 a continuación.

5 En un aspecto adicional, la formulación según la invención, tras la administración oral y en comparación con lo obtenido tras la administración oral de comprimidos de Fumaderm® en una dosificación equivalente, reduce los sofocos (frecuencia y/o intensidad).

10 En el presente contexto, el término "sofocos" describe ataques episódicos de enrojecimiento de la piel junto con una sensación de calor o quemazón de la cara y/o el cuello, y menos frecuentemente de la parte superior del tronco y el abdomen o todo el cuerpo. Es la naturaleza transitoria de los ataques lo que distingue los sofocos del eritema persistente de reacciones de fotosensibilidad o por contacto agudas. Los sofocos repetidos a lo largo de un periodo de tiempo prolongado pueden conducir a telangiectasia y ocasionalmente a la clásica rosácea de la cara (Greaves MW. Flushing and flushing syndromes, rosacea and perioral dermatitis. En: Champion RH, *et al*, eds. Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology, 6ª ed., vol. 3. Oxford, R.U.: Blackwell Scientific, 1998: 2099-2104).

15 En el presente contexto, una reducción de los sofocos pretende indicar una disminución en la intensidad y/o incidencia/frecuencia entre una población de pacientes tratados dada de sofocos observados tras la administración de la formulación según la invención en comparación con los sofocos observados tras la administración de Fumaderm®) y puede medirse, por ejemplo, tal como se describe por O'toole *et al*. Cancer 2000, 88(4): págs. 770-776. Una reducción en los sofocos según esta definición podría interpretarse, por tanto, como una reducción en la incidencia y/o intensidad de los sofocos. En un aspecto de la invención, la incidencia de los sofocos se reduce en al menos aproximadamente una cuarta parte, en otro aspecto de la invención la incidencia se reduce en al menos aproximadamente la mitad, y en un aspecto adicional de la invención, la incidencia de sofocos se reduce en aproximadamente dos terceras partes o más. Asimismo, la intensidad se reduce, en un aspecto de la invención, en al menos aproximadamente una cuarta parte, en otro aspecto de la invención en al menos aproximadamente una tercera parte, en otro aspecto de la invención en al menos la mitad, y en un aspecto adicional de la invención en al menos aproximadamente dos terceras partes. Una reducción del cien por cien en la incidencia e intensidad de los sofocos es lo más preferible, pero no se requiere. La reducción de los sofocos, tal como se describió anteriormente, puede monitorizarse en un entorno de ensayo clínico, por ejemplo, comparando la administración del compuesto según la invención con, por ejemplo, la administración de Fumaderm®. En el caso de un ensayo controlado por Fumaderm®, pueden compararse la incidencia e intensidad, definida como leve, moderada o intensa, de los sofocos en los pacientes que reciben el compuesto según la invención en comparación con el grupo de Fumaderm®.

En un aspecto, la intensidad de los sofocos se determina como el área superficial corporal afectada.

35 En una realización, un ensayo clínico de este tipo puede llevarse a cabo tal como se describió anteriormente en "Ensayo clínico en pacientes". En otra realización, un ensayo clínico de este tipo puede llevarse a cabo tal como se describió anteriormente en "Ensayo clínico en voluntarios sanos".

En un aspecto adicional, la formulación según la invención, tras la administración oral y en comparación con lo obtenido tras la administración oral de comprimidos de Fumaderm® en una dosificación equivalente, reduce el enrojecimiento (frecuencia y/o intensidad).

40 En el presente contexto, el término "enrojecimiento" describe ataques episódicos de enrojecimiento de la piel. En un aspecto, el enrojecimiento se produce en la cara, el cuello y menos frecuentemente en la parte superior del tronco y el abdomen.

45 En el presente contexto, una reducción de enrojecimiento pretende indicar una disminución en la intensidad y/o incidencia/frecuencia entre una población de pacientes tratados dada de enrojecimiento observado tras la administración de la formulación según la invención en comparación con enrojecimiento observado tras la administración de Fumaderm® y puede evaluarse, por ejemplo, por un médico clínico o un enfermero. Una reducción en el enrojecimiento según esta definición podría interpretarse, por tanto, como una reducción en la incidencia y/o intensidad de enrojecimiento. En un aspecto de la invención, la incidencia de enrojecimiento se reduce en al menos aproximadamente una cuarta parte, en otro aspecto de la invención la incidencia se reduce en al menos aproximadamente una tercera parte, en otro aspecto de la invención la incidencia se reduce en al menos aproximadamente la mitad, y en un aspecto adicional de la invención, la incidencia de enrojecimiento se reduce en aproximadamente dos terceras partes o más. Asimismo, la intensidad se reduce, en un aspecto de la invención, en al menos aproximadamente una cuarta parte, en otro aspecto de la invención en al menos aproximadamente una tercera parte, en otro aspecto de la invención en al menos la mitad, y en un aspecto adicional de la invención en al menos aproximadamente dos terceras partes. Una reducción del cien por cien en la incidencia e intensidad del enrojecimiento es lo más preferible, pero no se requiere. La reducción del enrojecimiento, tal como se describió anteriormente, puede monitorizarse en un entorno de ensayo clínico, por ejemplo, comparando la administración del compuesto según la invención con, por ejemplo, la administración de Fumaderm®. En el caso de un ensayo

controlado por Fumaderm®, pueden compararse la incidencia e intensidad, definida como leve, moderada o intensa, de enrojecimiento en los pacientes que reciben el compuesto según la invención en comparación con el grupo de Fumaderm®.

En un aspecto, la intensidad de enrojecimiento se determina como el área superficial corporal afectada.

5 En una realización, un ensayo clínico de este tipo puede llevarse a cabo tal como se describió anteriormente en "Ensayo clínico en pacientes".

En otra realización, un ensayo clínico de este tipo puede llevarse a cabo tal como se describió anteriormente en "Ensayo clínico en voluntarios sanos".

10 En una realización, la biodisponibilidad relativa de la formulación de la invención en comparación con Fumaderm® es al menos de aproximadamente el 75%, tal como al menos de aproximadamente el 80%, tal como al menos de aproximadamente el 85%, tal como al menos de aproximadamente el 90%, tal como al menos de aproximadamente el 95%, tal como de aproximadamente el 100%.

15 En una realización, la biodisponibilidad relativa de la formulación de la invención en comparación con Fumaderm® es al menos de aproximadamente el 100%, tal como al menos de aproximadamente el 110%, tal como al menos de aproximadamente el 120%, tal como al menos de aproximadamente el 125%, tal como al menos de aproximadamente el 130%.

20 En una realización, la biodisponibilidad relativa de la formulación de la invención en comparación con Fumaderm® es como máximo de aproximadamente el 130%, tal como, como máximo, de aproximadamente el 125%, tal como, como máximo, de aproximadamente el 120%, tal como, como máximo, de aproximadamente el 110%, tal como, como máximo, de aproximadamente el 100%.

25 En el presente contexto, el término "matriz de erosión" se refiere a una matriz en la que la liberación del API no depende de procesos de difusión intrínsecos sino que más bien es el resultado de la velocidad de erosión de la matriz. Separando las capas de la matriz erosionable de manera bien controlada, se obtendrán cantidades predeterminadas del API, dependiendo la liberación del API de la velocidad de hinchamiento y disolución o erosión de la matriz y de la velocidad de disolución, solubilidad y velocidad de difusión del API.

30 En algunas realizaciones de la invención, se ha encontrado que es posible obtener la liberación sostenida con una cantidad relativamente baja de agente de control de velocidad a la vez que se obtiene todavía suficiente exposición al fármaco en la estrecha ventana de absorción disponible en el intestino delgado, y proporcionando de ese modo propiedades farmacocinéticas favorables, tales como biodisponibilidad relativa adecuada en comparación con, por ejemplo, la formulación de la técnica anterior Fumaderm®.

35 En algunas realizaciones adicionales, se ha encontrado que es posible obtener formulaciones de liberación sostenida con recubrimiento entérico según la invención a la vez que se obtiene todavía suficiente exposición al fármaco en la estrecha ventana de absorción disponible en el intestino delgado, y proporcionando de ese modo propiedades farmacocinéticas favorables, tales como biodisponibilidad relativa adecuada en comparación con, por ejemplo, la formulación de la técnica anterior Fumaderm®.

Según la invención, el agente de control de velocidad es hidroxipropilcelulosa.

Tal como se usa en el presente documento, el término "polímero insoluble en agua" significa un polímero convencional para uso farmacéutico, que tiene una solubilidad de no más de 10 mg/ml en agua.

40 En un aspecto adicional de la invención, la matriz de erosión no contiene esencialmente ningún polímero insoluble en agua. Aún en un aspecto adicional, la matriz de erosión no contiene ningún polímero insoluble en agua.

En el presente contexto, el término "esencialmente ningún" se refiere a un nivel de menos de aproximadamente el 1%, tal como menor que aproximadamente el 0,5%, tal como menor que aproximadamente el 0,3%, tal como de aproximadamente el 0,0%.

45 En un aspecto de la invención, el agente de control de velocidad es un polímero soluble en agua y la matriz de erosión no contiene esencialmente ningún polímero insoluble en agua.

En un aspecto de la invención, el agente de control de velocidad es un polímero soluble en agua y la matriz de erosión no contiene ningún polímero insoluble en agua.

5 Según la invención, el agente de control de velocidad es hidroxipropilcelulosa. Existen muchas calidades diferentes de hidroxipropilcelulosa dependiendo de, por ejemplo, el peso molecular de la misma, el grado de eterificación, la viscosidad, etc. Realizaciones a modo de ejemplo no limitativas de hidroxipropilcelulosas disponibles comercialmente pueden obtenerse de, por ejemplo, Aqualon o Nippon Soda con los nombres comerciales Klucel® HPC-L, HPC-SL, HPC-SSL, HPC-M, HPC-H, etc. En una realización de la invención, el agente de control de velocidad es hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad (mPa.s) de 3,0-5,9 tal como se mide en una disolución acuosa que contiene el 2% en peso de HPC seco a 20°C. En una realización de la invención, el agente de control de velocidad es HPC-SL.

10 Según la invención, el agente de control de velocidad está presente en una cantidad del 3-6% en peso, tal como 3-3.5% en peso.

La cantidad, si la hubiera, de agente de control de velocidad varía según el agente de control de velocidad específico usado, el perfil de liberación que se tiene como objetivo, el nivel y la naturaleza de cualquier excipiente y aditivo presente en el comprimido de núcleo, etc.

15 Según la invención, la formulación comprende además un aglutinante seleccionado de lactosa. La lactosa está disponible comercialmente en varias calidades diferentes dependiendo, entre otros, del método de fabricación usado que da como resultado un intervalo de tamaños de partícula, distribuciones de tamaño de partícula, etc. Los ejemplos de lactosa incluyen, pero no se limitan a lactosa anhidra, lactosa preparada a partir de alfa-lactosa monohidratada, lactosa aglomerada, lactosa granulada, lactosa cristalina, lactosa tamizada, cristalina, lactosa tamizada (por ejemplo, PrismaLac®, tal como PrismaLac® 40), lactosa abrasiva, cristalina (por ejemplo, GranuLac® tal como GranuLac® 70, GranuLac® 140, GranuLac® 200, GranuLac® 230 y GranuLac® 400), lactosa mejorada, lactosa aglomerada (por ejemplo, Tablettose®, tal como Tablettose® 70, Tablettose® 80 y Tablettose® 100), lactosa mejorada, lactosa secada por pulverización (FlowLac®, tal como FlowLac® 90 y FlowLac® 100). La lactosa está disponible de, por ejemplo, Meggle Pharma con los nombres comerciales PrismaLac®, Capsulac®, tal como Capsulac® 60, Sachelac®, Spherolac®, Inhalac® GranuLac®, tal como GranuLac® 70, GranuLac® 140, GranuLac® 200, GranuLac® 230 y GranuLac® 400, SorboLac®, Tablettose®, tal como Tablettose® 70, Tablettose® 80 y Tablettose® 100, FlowLac®, tal como FlowLac® 90 y FlowLac® 100.

En un aspecto, la lactosa es lactosa aglomerada. En otro aspecto, la lactosa es lactosa secada por pulverización. En otro aspecto, la lactosa es lactosa abrasiva.

Según la invención, la formulación farmacéutica en la forma de matriz de erosión según la invención comprende:

- 30 i) del 35% al 55% en peso de fumarato de dimetilo;
- ii) el 3-6% en peso de hidroxipropilcelulosa; y
- iii) el 40-60% en peso de lactosa,

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

- i) del 40% al 50% en peso de fumarato de dimetilo;
- 35 ii) el 3-6% en peso de hidroxipropilcelulosa; y
- iii) el 45-55% en peso de lactosa;

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

- i) del 42% al 48% en peso de fumarato de dimetilo;
- ii) el 3-5,5% en peso de hidroxipropilcelulosa;
- 40 iii) el 45-52% en peso de lactosa; y

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

- i) del 35% al 55% en peso de fumarato de dimetilo;
- ii) el 3-6% en peso de HPC;

iii) el 40-60% en peso de lactosa;

iv) el 0,15-0,7% en peso de estearato de magnesio; y opcionalmente el 0,05-0,25% en peso de dióxido de silicio;

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

i) del 40% al 50% en peso de fumarato de dimetilo;

5 ii) el 3-6% en peso de HPC;

iii) el 45-55% en peso de lactosa;

iv) el 0,15-0,7% en peso de estearato de magnesio;

y opcionalmente el 0,05-0,25% en peso de dióxido de silicio;

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

10 i) del 42% al 48% en peso de fumarato de dimetilo;

ii) el 3-5,5% en peso de HPC;

iii) el 45-52% en peso de lactosa;

iv) 0,2-0,5% en peso de estearato de magnesio;

y opcionalmente el 0,05-0,2% en peso de dióxido de silicio;

15 En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

A) un núcleo de comprimido que consiste en:

20 i) del 35% al 55% en peso de fumarato de dimetilo como principio activo que tiene una distribución de tamaño de partícula de tal manera que el 0-5% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 500 \mu\text{m}$ y el 45-53% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 250 \mu\text{m}$, y el 7-15% de las partículas tienen un tamaño de partícula $< 100 \mu\text{m}$;

ii) el 3-6% en peso de HPC;

iii) el 40-60% en peso de lactosa;

iv) el 0,15-0,7% en peso de estearato de magnesio y el 0,05-0,25% en peso de dióxido de silicio; y

B) un recubrimiento entérico en una cantidad de aproximadamente el 1,5-3,5% en peso del núcleo.

25 En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

A) un núcleo de comprimido que consiste en:

30 i) del 40% al 50% en peso de fumarato de dimetilo como principio activo que tiene una distribución de tamaño de partícula de tal manera que el 0-5% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 500 \mu\text{m}$ y el 45-53% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 250 \mu\text{m}$, y el 7-15% de las partículas tienen un tamaño de partícula $< 100 \mu\text{m}$;

ii) el 3-6% en peso de HPC;

iii) el 45-55% en peso de lactosa;

iv) el 0,15-0,7% en peso de estearato de magnesio y el 0,05-0,25% en peso de dióxido de silicio; y

B) un recubrimiento entérico en una cantidad de aproximadamente el 1,5-3,5% en peso del núcleo.

ES 2 586 761 T3

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

A) un núcleo de comprimido que consiste en:

- 5 i) del 42% al 48% en peso de fumarato de dimetilo como principio activo que tiene una distribución de tamaño de partícula de tal manera que el 0-5% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 500 \mu\text{m}$ y el 45-53% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 250 \mu\text{m}$, y el 7-15% de las partículas tienen un tamaño de partícula $< 100 \mu\text{m}$;
- ii) el 3-5,5% en peso de HPC;
- iii) el 45-52% en peso de lactosa;
- iv) el 0,2-0,5% en peso de estearato de magnesio y el 0,05-0,2% en peso de dióxido de silicio; y

10 B) un recubrimiento entérico en una cantidad de aproximadamente el 1,5-3,5% en peso del núcleo.

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

A) un núcleo de comprimido que consiste en:

- 15 i) del 35% al 55% en peso de fumarato de dimetilo como principio activo que tiene una distribución de tamaño de partícula de tal manera que el 0-7% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 500 \mu\text{m}$ y el 42-59% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 250 \mu\text{m}$, y el 3-12% de las partículas tienen un tamaño de partícula $< 100 \mu\text{m}$;
- ii) el 3-6% en peso de HPC;
- iii) el 40-60% en peso de lactosa;
- iv) el 0,15-0,7% en peso de estearato de magnesio y el 0,05-0,25% en peso de dióxido de silicio; y

20 B) un recubrimiento entérico en una cantidad de aproximadamente el 1,5-3,5% en peso del núcleo.

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

A) un núcleo de comprimido que consiste en:

- 25 i) del 40% al 50% en peso de fumarato de dimetilo como principio activo que tiene una distribución de tamaño de partícula de tal manera que el 0-7% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 500 \mu\text{m}$ y el 42-59% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 250 \mu\text{m}$, y el 3-12% de las partículas tienen un tamaño de partícula $< 100 \mu\text{m}$;
- ii) el 3-6% en peso de HPC;
- iii) el 45-55% en peso de lactosa;
- iv) el 0,15-0,7% en peso de estearato de magnesio y el 0,05-0,25% en peso de dióxido de silicio; y

30 B) un recubrimiento entérico en una cantidad de aproximadamente el 1,5-3,5% en peso del núcleo.

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

A) un núcleo de comprimido que consiste en:

- 35 i) del 42% al 48% en peso de fumarato de dimetilo como principio activo que tiene una distribución de tamaño de partícula de tal manera que el 0-7% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 500 \mu\text{m}$ y el 42-59% de las partículas tienen un tamaño de partícula $> 250 \mu\text{m}$, y el 3-12% de las partículas tienen un tamaño de partícula $< 100 \mu\text{m}$;
- ii) el 3-5,5% en peso de HPC;

iii) el 45-52% en peso de lactosa;

iv) 0,2-0,5% en peso de estearato de magnesio y el 0,05-0,2% en peso de dióxido de silicio; y

B) un recubrimiento entérico en una cantidad de aproximadamente el 1,5-3,5% en peso del núcleo.

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

5 A) un núcleo de comprimido que consiste en:

i) del 35% al 55% en peso de fumarato de dimetilo como principio activo que tiene una distribución de tamaño de partícula de tal manera que el 0-10% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 500 μm y el 40-65% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 250 μm , y el 2-10% de las partículas tienen un tamaño de partícula < 100 μm ;

10 ii) el 3-6% en peso de HPC;

iii) el 40-60% en peso de lactosa;

iv) el 0,15-0,7% en peso de estearato de magnesio y el 0,05-0,25% en peso de dióxido de silicio; y

B) un recubrimiento entérico en una cantidad de aproximadamente el 1,5-3,5% en peso del núcleo.

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

15 A) un núcleo de comprimido que consiste en:

i) del 40% al 50% en peso de fumarato de dimetilo como principio activo que tiene una distribución de tamaño de partícula de tal manera que el 0-10% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 500 μm y el 40-65% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 250 μm , y el 2-10% de las partículas tienen un tamaño de partícula < 100 μm ;

20 ii) el 3-6% en peso de HPC;

iii) el 45-55% en peso de lactosa;

iv) el 0,15-0,7% en peso de estearato de magnesio y el 0,05-0,25% en peso de dióxido de silicio; y

B) un recubrimiento entérico en una cantidad de aproximadamente el 1,5-3,5% en peso del núcleo.

En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende:

25 A) un núcleo de comprimido que consiste en:

i) del 42% al 48% en peso de fumarato de dimetilo como principio activo que tiene una distribución de tamaño de partícula de tal manera que el 0-10% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 500 μm y el 40-65% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 250 μm , y el 2-10% de las partículas tienen un tamaño de partícula < 100 μm ;

30 ii) el 3-5,5% en peso de HPC;

iii) el 45-52% en peso de lactosa;

iv) el 0,2-0,5% en peso de estearato de magnesio y el 0,05-0,2% en peso de dióxido de silicio; y

B) un recubrimiento entérico en una cantidad de aproximadamente el 1,5-3,5% en peso del núcleo.

En una realización, la formulación según la invención comprende además uno o más lubricantes.

35 En una realización, la formulación según la invención comprende además uno o más agentes de control de flujo.

En una realización, la formulación según la invención comprende además uno o más lubricantes y uno o más

agentes de control de flujo.

En una realización, la formulación según la invención comprende además excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que comprende lubricantes, deslizantes, disgregantes, agentes de control de flujo, solubilizantes, agentes de control de pH, surfactantes y emulsionantes.

- 5 En una realización, la formulación según la invención se fabrica sin el uso de un disgregante.

10 Algunas de las formulaciones según la invención muestran perfiles de disolución *in vitro* bifásicos, en los que la liberación del API tal como fumarato de dimetilo es más lenta mientras se encuentra en el entorno ácido de las dos primeras horas de un aparato de disolución según USP, y más rápida una vez que se cambia el medio de disolución a pH 6,8, aunque la solubilidad del API puede igual en entorno ácido y alcalino. Para fármacos en los que se desea una exposición relativamente baja al estómago, pero que requiere al mismo tiempo liberación/absorción en el intestino delgado, será posible de ese modo limitar la exposición del API al estómago a la vez que se optimiza la exposición del API al intestino delgado. En una realización, el perfil de disolución *in vitro* de la formulación es bifásico, es decir, la liberación del API es más lenta mientras se encuentra en el entorno ácido de las dos primeras horas de un aparato de disolución según USP, y más rápida una vez que se cambia el medio de disolución a pH 6,8.

15 La velocidad de disolución *in vitro* describe cómo cambia a lo largo del tiempo la cantidad liberada del API contenido en una formulación según la invención, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro*. Una velocidad de disolución *in vitro* mayor/más rápida significa que se libera una cantidad más grande del API a lo largo de un determinado periodo de tiempo, y una velocidad de disolución *in vitro* menor/más lenta significa que se libera una cantidad más pequeña del API a lo largo del mismo periodo de tiempo, cuando se somete a las mismas condiciones de las pruebas de disolución *in vitro*.

20 En una realización de la invención, la prueba de disolución *in vitro* usada para determinar la velocidad de disolución *in vitro* emplea ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución.

25 En una realización de la invención, la velocidad de disolución *in vitro* del API contenido en una formulación sin recubrimiento entérico según la invención, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es mayor en la fase de tampón (pH 6,8) en comparación con la fase ácida (ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución) de la prueba de disolución *in vitro*, tal como al menos el 10% mayor, tal como al menos el 20% mayor, tal como al menos el 30% mayor, tal como al menos el 40% mayor, tal como al menos el 50% mayor, tal como al menos el 60% mayor, tal como al menos el 70% mayor, tal como al menos el 80% mayor, tal como al menos el 90% mayor, tal como al menos el 100% mayor, tal como al menos el 125% mayor, tal como al menos el 150% mayor, tal como al menos el 200% mayor, tal como al menos el 250% mayor, tal como al menos el 300% mayor, tal como al menos el 350% mayor, tal como al menos el 400% mayor en la fase de tampón (pH 6,8) en comparación con la fase ácida (ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución) de la prueba de disolución *in vitro*. En una realización, se realiza la comparación entre la velocidad de disolución *in vitro* durante la primera hora de la prueba (entre tiempo = 0 y tiempo = 1 hora) y la velocidad de disolución *in vitro* en la tercera hora (entre tiempo = 2 horas y tiempo = 3 horas) de la prueba. En otra realización, se realiza la comparación entre la velocidad de disolución *in vitro* durante las dos primeras horas de la prueba (entre tiempo = 0 y tiempo = 2 horas) y la velocidad de disolución *in vitro* en la tercera hora (entre tiempo = 2 horas y tiempo = 3 horas) de la prueba. En otra realización, se realiza la comparación entre la velocidad de disolución *in vitro* durante las dos primeras horas de la prueba (entre tiempo = 0 y tiempo = 2 horas) y la velocidad de disolución *in vitro* en las dos horas posteriores (entre tiempo = 2 horas y tiempo = 4 horas) de la prueba. En otra realización, se realiza la comparación entre la velocidad de disolución *in vitro* durante la primera hora de la prueba (entre tiempo = 0 y tiempo = 1 hora) y la velocidad de disolución *in vitro* entre tiempo = 2 horas y tiempo = 2,5 horas de la prueba.

45 En una realización, la formulación según la invención comprende además uno o más recubrimientos. En una realización de la invención, dicho uno o más recubrimientos se añaden para mejorar las características de estabilidad y capacidad de tragado de los comprimidos o para retrasar la liberación del API. En una realización de la misma, dichos recubrimientos son recubrimientos entéricos y/o recubrimientos de película. El recubrimiento de película puede mejorar las características de tragado así como la estabilidad y también puede mitigar el riesgo de sublimación del principio activo farmacéutico. Además, el recubrimiento de película puede mejorar el aspecto de seguridad de manipulación de los comprimidos. Un recubrimiento de película con un recubrimiento entérico que lo reviste, o un recubrimiento entérico por sí mismo pueden tener beneficios similares a los enumerados anteriormente para el recubrimiento de película. Sin embargo, además, el principio activo farmacéutico puede no liberarse en el entorno ácido del ventrículo gástrico, protegiendo potencialmente la mucosa gástrica frente a la irritación, si el API tiene un potencial irritante para la mucosa gástrica.

55 En una realización de la invención, dicho recubrimiento es un recubrimiento entérico.

ES 2 586 761 T3

Pueden seleccionarse materiales de recubrimiento entérico de cualquiera de varios materiales de recubrimiento disponibles comercialmente. Los ejemplos no limitativos de los mismos incluyen Eudragit® E, L, S, L30D55, Kollicoat® 30D, acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo) y ftalato de hipromelosa.

5 En una realización de la invención, dicho recubrimiento entérico se aplica en un nivel de aproximadamente 1,0 a 5,0% en peso del núcleo.

En una realización de la invención, dicho recubrimiento entérico se aplica en un nivel de aproximadamente 1,0 a 4,5% en peso del núcleo, tales como 1,5 a 4,0% en peso del núcleo, tal como de aproximadamente 1.5 a 3.5% en peso del núcleo, tal como aproximadamente 2,0 a 3,5% en peso del núcleo, tal como aproximadamente 2-3% en peso del núcleo.

10 En una realización de la invención, dicho recubrimiento entérico se aplica a un nivel del 1,5-3,5% en peso del núcleo.

El recubrimiento entérico es un enfoque bien establecido para impedir o minimizar la liberación del fármaco en el estómago y permite la liberación en el intestino delgado. Tales recubrimientos polímeros entéricos actúan basándose en el principio de solubilidad dependiente del pH: insoluble en las condiciones de bajo pH del estómago pero soluble en el entorno de pH casi neutro del intestino delgado proximal que tiene un pH en el intervalo de 5-6.

15 Para fármacos que requieren absorción en el intestino delgado, esto sólo deja abierta una estrecha ventana de liberación, tal como de aproximadamente 5 horas, tal como de aproximadamente 4 horas, tal como de aproximadamente 3 horas, tales como aproximadamente de 2 1/2 horas, tal como de aproximadamente 2 horas entre la solubilización del recubrimiento entérico y la liberación del API desde la formulación. En algunas realizaciones de la invención, se ha encontrado que es posible la rápida solubilización del recubrimiento entérico
20 mediante la aplicación de un recubrimiento relativamente delgado a la vez que se obtiene todavía sorprendentemente la protección requerida frente al entorno ácido del estómago tal como se muestra, por ejemplo, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante 2 horas, en una liberación menor que el 10%, tal como menor que el 5%, tal como menor que el 2%, tal como de aproximadamente el 0% del éster fumárico contenido en la formulación.

25 En una realización de la invención, la liberación *in vivo* del éster de ácido fumárico presenta una aparición más temprana de liberación que la formulación de la técnica anterior Fumaderm®, tal como de al menos 20 minutos, al menos 30 minutos, al menos 40 minutos, al menos 50 minutos, al menos 60 minutos, al menos 70 minutos, al menos 80 minutos, al menos 90 minutos, al menos 100 minutos, al menos 110 minutos o al menos 120 minutos antes que Fumaderm® en condiciones de ayuno.

30 En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende un recubrimiento entérico y la liberación *in vivo* del éster de ácido fumárico presenta una aparición más temprana de liberación que la formulación de la técnica anterior Fumaderm®, tal como al menos de 20 minutos, al menos 30 minutos, al menos 40 minutos, al menos 50 minutos, al menos 60 minutos, al menos 70 minutos, al menos 80 minutos, al menos 90 minutos, al menos 100 minutos, al menos 110 minutos o al menos 120 minutos antes que Fumaderm® en condiciones de ayuno.

35 En una realización de la invención, la liberación *in vivo* del éster de ácido fumárico presenta un tiempo de demora de 15 minutos a 2 horas en condiciones de ayuno, tal como un tiempo de demora de como máximo 120 minutos, como máximo 110 minutos, como máximo 100 minutos, como máximo 90 minutos, como máximo 80 minutos, como máximo 70 minutos, como máximo 60 minutos, como máximo 50 minutos, como máximo 40 minutos, como máximo 30 minutos, como máximo 20 minutos o como máximo 15 minutos en condiciones de ayuno.

40 En una realización de la invención, la formulación según la invención comprende un recubrimiento entérico y la liberación *in vivo* del éster de ácido fumárico presenta un tiempo de demora de 15 minutos a 2 horas en condiciones de ayuno, tal como un tiempo de demora de como máximo 120 minutos, como máximo 110 minutos, como máximo 100 minutos, como máximo 90 minutos, como máximo 80 minutos, como máximo 70 minutos, como máximo 60 minutos, como máximo 50 minutos, como máximo 40 minutos, como máximo 30 minutos, como máximo 20 minutos
45 o como máximo 15 minutos en condiciones de ayuno.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

50 en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 50% p/p del éster fumárico contenido en la formulación, y/o

en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 20% p/p hasta aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

5 en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

10 en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 98% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

15 en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 60% p/p, tal como de aproximadamente el 0% p/p a aproximadamente el 50% p/p, tal como de aproximadamente el 0% p/p a aproximadamente el 40% p/p, tal como de aproximadamente el 0% p/p a aproximadamente el 30%, tal como de aproximadamente el 0% p/p a aproximadamente el 20%, tal como de aproximadamente el 0% p/p a aproximadamente el 10%, tal como de aproximadamente el 0% p/p a aproximadamente el 5%, tal como aproximadamente del 0% p/p del éster fumárico contenido en la formulación, y/o

20 en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 15% p/p hasta aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 20% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 20% p/p a aproximadamente el 75% p/p, tal como de aproximadamente el 25% p/p a aproximadamente el 75% p/p, tal como de aproximadamente el 40% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 40% p/p a aproximadamente el 75% p/p, tal como de aproximadamente el 50% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 50% p/p a aproximadamente el 75%, tal como de aproximadamente el 60% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 60% p/p a aproximadamente el 75%, tal como de aproximadamente el 70% p/p a aproximadamente el 95%, tal como de aproximadamente el 80% p/p a aproximadamente el 95%, tal como de aproximadamente el 90% p/p a aproximadamente el 95% de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

30 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

35 en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 60% p/p, tal como de aproximadamente el 0% p/p a aproximadamente el 5% p/p, tal como de aproximadamente el 0% p/p a aproximadamente el 10% p/p, o tal como de aproximadamente el 15% p/p a aproximadamente el 35% p/p, o tal como de aproximadamente el 35% p/p a aproximadamente el 55% p/p del éster fumárico contenido en la formulación, y/o

40 en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 15% p/p hasta aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 15% p/p a aproximadamente el 75% p/p, tal como de aproximadamente el 20% p/p a aproximadamente el 75% p/p, tal como de aproximadamente el 15% p/p a aproximadamente el 35% p/p, o tal como de aproximadamente el 35% p/p a aproximadamente el 55% p/p, o tal como de aproximadamente el 55% p/p a aproximadamente el 75%, o tal como de aproximadamente el 65% p/p a aproximadamente el 85%, o tal como de aproximadamente el 70% p/p a aproximadamente el 80%, o tal como de aproximadamente el 75% p/p a aproximadamente el 95%, o tal como de aproximadamente el 85% p/p a aproximadamente el 95% de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

50 en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 1% p/p hasta aproximadamente el 25% p/p del éster fumárico contenido en la formulación, y/o

en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 15% p/p hasta aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 15% p/p a aproximadamente el 75% p/p, tal como de

aproximadamente el 25% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 25% p/p a aproximadamente el 75% p/p, tal como de aproximadamente el 40% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 40% p/p a aproximadamente el 75% p/p, tal como de aproximadamente el 50% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 50% p/p a aproximadamente el 75%, tal como de aproximadamente el 60% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 60% p/p a aproximadamente el 75%, tal como de aproximadamente el 70% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 80% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 90% p/p a aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

5 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 1% p/p hasta aproximadamente el 25% p/p del éster fumárico contenido en la formulación, y/o

15 en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 15% p/p hasta aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 15% p/p a aproximadamente el 75% p/p, tal como de aproximadamente el 15% p/p a aproximadamente el 35% p/p, o tal como de aproximadamente el 35% p/p a aproximadamente el 55% p/p, o tal como de aproximadamente el 55% p/p a aproximadamente el 75%, o tal como de aproximadamente el 65% p/p a aproximadamente el 85%, o tal como de aproximadamente el 70% p/p a aproximadamente el 80%, o tal como de aproximadamente el 75% p/p a aproximadamente el 95%, o tal como de aproximadamente el 85% p/p a aproximadamente el 95% de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

25 en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 30% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 30% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 40% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 40% p/p a aproximadamente el 95% p/p, tal como de aproximadamente el 50% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 50% p/p a aproximadamente el 95%, tal como de aproximadamente el 60% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 60% p/p a aproximadamente el 95%, tal como de aproximadamente el 70% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 70% p/p a aproximadamente el 95%, tal como de aproximadamente el 80% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 80% p/p a aproximadamente el 95%, tal como de aproximadamente el 90% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 90% p/p a aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

40 en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 30% p/p a aproximadamente el 90% p/p, tal como de aproximadamente el 30% p/p a aproximadamente el 50% p/p, o tal como de aproximadamente el 60% p/p a aproximadamente el 80%, o tal como de aproximadamente el 80% p/p a aproximadamente el 95% de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

45 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

50 en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 35% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 35% p/p a aproximadamente el 98% p/p, tal como de aproximadamente el 40% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 40% p/p a aproximadamente el 98% p/p, tal como de aproximadamente el 50% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 50% p/p a aproximadamente el 98%, tal como de aproximadamente el 60% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 60% p/p a aproximadamente el 98%, tal como de aproximadamente el 70% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 70% p/p a aproximadamente el 98%, tal como de aproximadamente el 80% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 80% p/p a aproximadamente el 98%, tal como de

ES 2 586 761 T3

aproximadamente el 90% p/p a aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 90% p/p a aproximadamente el 98% de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

5 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 100% p/p, tal como de aproximadamente el 35% p/p a aproximadamente el 98% p/p, tal como de aproximadamente el 50% p/p a aproximadamente el 70%, o tal como de aproximadamente el 85% p/p a aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

10 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

15 en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 95% p/p, tal como, como máximo, de aproximadamente el 90% p/p, tal como, como máximo, de aproximadamente el 70% de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

20 en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 15% p/p hasta aproximadamente el 35% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba desde aproximadamente el 30% p/p hasta aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

25 en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 50% p/p hasta aproximadamente el 70% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

30 en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 15% p/p hasta aproximadamente el 35% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

35 en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 30% p/p hasta aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 50% p/p hasta aproximadamente el 70% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 70% p/p hasta aproximadamente el 100% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

40 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

45 en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 30% p/p hasta

aproximadamente el 55% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 60% p/p hasta aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

5 en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 80% p/p hasta aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

10 en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 30% p/p hasta aproximadamente el 55% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 60% p/p hasta aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

15 en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 80% p/p hasta aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 80% p/p hasta aproximadamente el 100% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

20 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

25 en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 60% p/p hasta aproximadamente el 85% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 80% p/p hasta aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 85% p/p hasta aproximadamente el 100% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

30 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

35 en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 60% p/p hasta aproximadamente el 85% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 80% p/p hasta aproximadamente el 100% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

40 en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 85% p/p hasta aproximadamente el 100% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

ES 2 586 761 T3

en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 15% p/p hasta aproximadamente el 35% p/p del éster fumárico contenido en la formulación, y

en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 55% p/p hasta aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

- 5 en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 70% p/p hasta aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 80% p/p hasta aproximadamente el 100% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

- 10 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

- 15 en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 10% p/p hasta aproximadamente el 30% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 15% p/p hasta aproximadamente el 40% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 30% p/p hasta aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

- 20 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

- 25 en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 10% p/p hasta aproximadamente el 30% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 15% p/p hasta aproximadamente el 40% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

- 30 en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 30% p/p hasta aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 6 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 75% p/p hasta aproximadamente el 100% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

- 35 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 5% p/p hasta aproximadamente el 25% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

- 40 en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 10% p/p hasta aproximadamente el 30% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 20% p/p hasta aproximadamente el 40% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

5 en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 5% p/p hasta aproximadamente el 25% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 10% p/p hasta aproximadamente el 30% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

10 en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 20% p/p hasta aproximadamente el 40% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 30% p/p hasta aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

15 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

20 en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 2% p/p hasta aproximadamente el 20% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 5% p/p hasta aproximadamente el 20% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 5% p/p hasta aproximadamente el 25% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

25 En una realización de la invención, la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

en el plazo de las 2 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster fumárico contenido en la formulación, y

30 en el plazo de las 3 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 2% p/p hasta aproximadamente el 20% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 3,5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 5% p/p hasta aproximadamente el 20% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

35 en el plazo de las 4 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 5% p/p hasta aproximadamente el 25% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación; y

en el plazo de las 5 primeras horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 10% p/p hasta aproximadamente el 30% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la formulación.

En una realización de la invención, la liberación tiene un perfil de liberación de cinética de orden cero, primer orden o raíz cuadrada (de Higuchi).

40 En una realización adicional, la liberación *in vitro* tiene una combinación de perfiles de liberación *in vitro* de cinética de orden cero, primer orden y raíz cuadrada (de Higuchi), por ejemplo, una combinación de perfiles de liberación *in vitro* de orden cero y primer orden.

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

1: $M_t = M_0 + k_0 * t$

2: $\ln M_t = \ln M + k_1 * t$

3: $M_t = M_0 + k_H * t^{1/2}$

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

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

La formulación según la invención comprende fumarato de dimetilo como el principio activo.

- 10 En otra realización, la formulación según la invención consiste esencialmente en fumarato de dimetilo como principio activo.

En otra realización, la formulación según la invención consiste en fumarato de dimetilo como principio activo.

- 15 En una realización adicional, la formulación según la invención comprende fumarato de dimetilo y fumarato de monometilo (opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio, estroncio y/o zinc) como principios activos, en una razón en peso de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1.

En una realización adicional, la formulación según la invención consiste esencialmente en fumarato de dimetilo y fumarato de monometilo (opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio, estroncio y/o zinc) como principios activos, en una razón en peso de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1.

- 20 En una realización, la formulación según la invención es para la administración una vez, dos veces o tres veces al día.

En una realización, la formulación es para la administración una vez al día.

En una realización, la formulación es para la administración dos veces al día.

- 25 La dosificación diaria de la formulación farmacéutica de liberación controlada según la invención que se administra para tratar un paciente depende de varios factores entre los que están incluidos, sin limitación, el peso y la edad y las causas subyacentes del estado o la enfermedad que va a tratarse, y está dentro de los conocimientos de un médico determinarla.

- 30 En un aspecto de la invención, la dosificación diaria puede ser, por ejemplo, de desde 200 hasta 400 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis, en otro aspecto de desde 300 hasta 500 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis, en otro aspecto de 400 a 600 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis, en otro aspecto de 500 a 700 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis, en otro aspecto de 600 a 800 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis, en otro aspecto de 700 a 900 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis, en otro aspecto de 800 a 1000 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis, en otro aspecto de 900 a 1100 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis, en otro aspecto de 1000 a 1200 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis, en otro aspecto de 1100 a 1300 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis, en otro aspecto de 1200 a 1400 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis y aún en otro aspecto de 1300 a 2000 mg de principio activo administrado en de una a tres dosis.

- 40 La preparación de los comprimidos de matriz de erosión según la invención puede obtenerse mediante granulación, seguido por preparación de comprimidos y opcionalmente aplicación de recubrimiento de película y/o entérico a los

comprimidos de núcleo obtenidos. El núcleo puede prepararse, por ejemplo, mediante granulación en húmedo o granulación continua convencionales tales como extrusión seguida por compactación de los gránulos para dar comprimidos. El núcleo puede recubrirse luego usando una tecnología apropiada, preferiblemente mediante suspensión por aire.

5 Un método para preparar la formulación según la invención, comprende las etapas de:

a) disolver (o suspender) fumarato de dimetilo y opcionalmente un agente de control de velocidad en forma de un material de matriz polimérico en agua para obtener una suspensión acuosa del mismo;

b) pulverizar dicha suspensión acuosa sobre gránulos de un éster de ácido fumárico y/o un aglutinante durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un recubrimiento uniforme sobre los mismos;

10 c) secar los gránulos obtenidos;

d) opcionalmente tamizar o moler dichos gránulos;

e) combinar cualquier excipiente y aditivo farmacéuticamente aceptable de manera conocida en sí misma para obtener una formulación de comprimido;

15 f) opcionalmente recubrimiento de película y/o entérico de dicha formulación de comprimido de manera conocida en sí misma;

en el que se realizan cualquiera o todas las etapas anteriores a una temperatura para permitir que la temperatura de producto no supere los 45°C. En una realización de la invención, se realizan cualquiera o todas las etapas anteriores a una temperatura para permitir que la temperatura de producto no supere los 40°C, tal como que no supere los 35°C, tal como que no supere los 30°C. Por tanto se ha mostrado sorprendentemente que la preparación de la formulación según la invención puede obtenerse mediante el uso únicamente de agua como disolvente, obviándose por tanto la necesidad de cualquier disolvente orgánico. Además, todas las etapas de procedimiento pueden llevarse a cabo a una temperatura bastante baja. De ese modo, se minimiza o se reduce cualquier sublimación del principio activo farmacéutico y se obtiene un procedimiento energéticamente eficiente, mitigando la pérdida de API, reduciendo por tanto el coste así como mejorando la seguridad medioambiental y de los trabajadores.

25 En el presente contexto, el tamaño de partícula se mide mediante análisis granulométrico convencional conocido por el experto en la técnica.

En una realización de la invención, el éster de ácido fumárico se microniza para obtener un tamaño de partícula, en el que al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula de cómo máximo 50 µm, tal como de cómo máximo 30 µm, tal como de cómo máximo 10 µm, antes de la etapa a) anterior.

30 En otra realización, el tamaño medio de partícula del principio activo farmacéutico (el/los éster(es) de ácido fumárico) se reduce(n), por ejemplo, mediante tamizado o molienda, de tal manera que al menos el 50% de las partículas tienen un tamaño de partícula menor que 800 µm, tal como menor que 600 µm, tal como menor que 500 µm, tal como menor que 400 µm, tal como menor que 200 µm, antes de la etapa a) anterior.

35 En otra realización, el tamaño medio de partícula del principio activo farmacéutico (el/los éster(es) de ácido fumárico) se reduce(n), por ejemplo, mediante tamizado o molienda, de tal manera que al menos el 80% de las partículas tienen un tamaño de partícula menor que 800 µm, tal como menor que 600 µm, tal como menor que 500 µm, tal como menor que 400 µm, tal como menor que 200 µm, antes de la etapa a) anterior.

40 En otra realización, el tamaño medio de partícula del principio activo farmacéutico (el/los éster(es) de ácido fumárico) se reduce(n), por ejemplo, mediante tamizado o molienda, de tal manera que al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula menor que 800 µm, tal como menor que 600 µm, tal como menor que 500 µm, tal como menor que 400 µm, tal como menor que 200 µm, antes de la etapa a) anterior.

45 En otra realización, se tamizan o se muelen cristales de éster de ácido fumárico de tal manera que el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 5-1000 µm, tal como en el intervalo de 10-900 µm, tal como en el intervalo de 20-800 µm, tal como en el intervalo de 30 -750 µm, tal como en el intervalo de 40-600 µm, tal como en el intervalo de 50-500 µm, tal como en el intervalo de 100-400 µm, tal como en el intervalo de 200-300 µm, tal como en el intervalo de 300-600 µm, tal como en el intervalo de 300-400 µm, tal como en el intervalo de 400- 600 µm o tal como en el intervalo de 500-600 µm, antes de la etapa a) anterior.

En otra realización, el tamaño medio de partícula del principio activo farmacéutico (el/los éster(es) de ácido fumárico)

5 está en el intervalo de 5-1000 μm , tal como en el intervalo de 10-900 μm , tal como en el intervalo de 20-800 μm , tal como en el intervalo de 30-750 μm , tal como en el intervalo de 40-600 μm , tal como en el intervalo de 50-500 μm , tal como en el intervalo de 100-400 μm , tal como en el intervalo de 200-300 μm , tal como en el intervalo de 300- 600 μm , tal como en el intervalo de 300-400 μm , tal como en el intervalo de 400-600 μm o tal como en el intervalo de 500-600 μm , antes de la etapa a) anterior.

En otra realización, la distribución de tamaño de partícula del principio activo farmacéutico (el/los éster(es) de ácido fumárico) es de tal manera que el 0-5% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 500 μm y el 45-53% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 250 μm , antes de la etapa a) anterior. En una variante de la misma, el 7- 15% de las partículas tienen un tamaño de partícula < 100 μm , antes de la etapa a) anterior.

10 En otra realización, la distribución de tamaño de partícula del principio activo farmacéutico (el/los éster(es) de ácido fumárico) es de tal manera que el 0-7% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 500 μm y el 42-59% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 250 μm , antes de la etapa a) anterior. En una variante de la misma, el 3- 12% de las partículas tienen un tamaño de partícula < 100 μm , antes de la etapa a) anterior.

15 En otra realización, la distribución de tamaño de partícula del principio activo farmacéutico (el/los éster(es) de ácido fumárico) es de tal manera que el 0-10% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 500 μm y el 40-65% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 250 μm , antes de la etapa a) anterior. En una variante de la misma, el 2-10% de las partículas tienen un tamaño de partícula < 100 μm , antes de la etapa a) anterior.

20 En una realización de la invención, el tamaño medio de partícula del principio activo farmacéutico (el/los éster(es) de ácido fumárico) se reduce, por ejemplo, mediante tamizado o molienda, en el que dicho tamizado o molienda se realiza produciendo una cantidad mínima de calor. De ese modo, se minimiza o se reduce cualquier sublimación del principio activo farmacéutico y se obtiene un procedimiento energéticamente eficiente, mitigando la pérdida de API, reduciendo por tanto el coste así como mejorando la seguridad medioambiental y de los trabajadores. El tamizado o la molienda puede tener lugar como una sola etapa de tamizado o molienda o puede repetirse opcionalmente varias veces para obtener la distribución de partículas requerida. En una realización de la invención, el tamizado o la molienda tiene lugar como un procedimiento de dos etapas. En una realización de la invención, cuando se realiza el tamizado o la molienda como varias etapas, se añade un agente para reducir la aglomeración entre las etapas.

25 Sin estar limitado por la teoría, los presentes inventores creen que el principio activo farmacéutico (el/los éster(es) de ácido fumárico) que tiene una distribución de tamaño de partícula en los intervalos anteriores da como resultado una disolución *in vitro* más lenta y permite de ese modo el uso de una menor cantidad de agente de control de velocidad en comparación con una formulación que tiene una distribución de tamaño de partícula con un mayor tamaño de partícula, por ejemplo, de tal manera que más del 10% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 500 μm y/o más del 65% de las partículas tienen un tamaño de partícula > 250 μm .

30 En un aspecto, la menor cantidad de agente de control de velocidad permite la fabricación de un comprimido con una alta carga de fármaco tal como de al menos el 40%, 45%, 50%, 55% o el 60% de principio activo farmacéutico basado en el peso total del comprimido.

35 En una realización de la invención, se realiza la etapa b) en un granulador de lecho fluido.

Un método para preparar la formulación según la invención, que comprende las etapas de:

- a) disolver (o suspender) un agente de control de velocidad en forma de un material de matriz polimérico en agua para obtener una suspensión acuosa del mismo;
- 40 b) pulverizar dicha suspensión acuosa sobre gránulos de un éster de ácido fumárico durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un recubrimiento uniforme sobre los mismos;
- c) secar los gránulos obtenidos;
- d) opcionalmente tamizar o moler dichos gránulos;
- 45 e) combinar cualquier excipiente y aditivo farmacéuticamente aceptable de manera conocida en sí misma para obtener una formulación de comprimido;
- f) opcionalmente recubrimiento de película y/o entérico de dicha formulación de comprimido de manera conocida en sí misma,

en el que se realizan cualquiera o todas las etapas anteriores a una temperatura para permitir que la temperatura de

- 5 producto no supere los 45°C. En una realización de la invención, se realizan cualquiera o todas las etapas anteriores a una temperatura para permitir que la temperatura de producto no supere los 40°C, tal como que no supere los 35°C, tal como que no supere los 30°C. De ese modo, se minimiza o se reduce cualquier sublimación del principio activo farmacéutico y se obtiene un procedimiento energéticamente eficiente, mitigando la pérdida de API, reduciendo por tanto el coste así como mejorando la seguridad medioambiental y de los trabajadores.
- En una realización de la invención, el éster de ácido fumárico se microniza para obtener un tamaño de partícula, en la que al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula de como máximo 50 µm, tal como de como máximo 30 µm, tal como de como máximo 10 µm, antes de la etapa b) anterior.
- 10 En otra realización, el tamaño medio de partícula del principio activo farmacéutico (el/los éster(es) de ácido fumárico) se reduce(n), por ejemplo, mediante tamizado o molienda, en la que al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula de como máximo 800 µm, tal como de como máximo 600 µm, tal como de como máximo 500 µm, tal como de como máximo 400 µm, tal como de como máximo 200 µm, antes de la etapa b) anterior.
- En una realización del método, se realiza la etapa b) en un granulador de lecho fluido.
- 15 Otra realización de la invención es un método para preparar la formulación según la invención, que comprende las etapas de:
- a) opcionalmente tamizar o moler cristales de éster de fumarato de dimetilo;
- b) combinar dichos cristales de fumarato de dimetilo, hidroxipropilcelulosa en forma de un material de matriz polimérico, y cualquier excipiente y aditivo farmacéuticamente aceptable mediante compresión directa para obtener una formulación de comprimido;
- 20 c) opcionalmente recubrimiento de película y/o entérico de dicha formulación de comprimido de manera conocida en sí misma,
- en el que se realizan cualquiera o todas las etapas anteriores a una temperatura para permitir que la temperatura de producto no supere los 45°C.
- 25 En una realización de la invención, se realizan cualquiera o todas las etapas anteriores a una temperatura para permitir que la temperatura de producto no supere los 40°C, tal como que no supere los 35°C, tal como que no supere los 30°C. De ese modo, se minimiza o se reduce cualquier sublimación del principio activo farmacéutico y se obtiene un procedimiento energéticamente eficiente, mitigando la pérdida de API, reduciendo por tanto el coste así como mejorando la seguridad medioambiental y de los trabajadores.
- 30 Otra realización de la invención es un método para preparar la formulación según la invención, que comprende las etapas de:
- a) opcionalmente tamizar o moler cristales de fumarato de dimetilo;
- b) combinar dichos cristales de fumarato de dimetilo con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable e hidroxipropilcelulosa en forma de un material de matriz polimérico de manera conocida en sí misma para obtener una formulación de comprimido;
- 35 c) compactar con rodillos esta combinación y tamizar/moler la misma para obtener gránulos;
- d) mezclar cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable adicionalmente con los gránulos para obtener una mezcla final lista para la preparación de comprimidos;
- e) comprimir para dar comprimidos;
- f) opcionalmente recubrimiento de película y/o entérico de dichos comprimidos.
- 40 En una realización de la invención, el éster de ácido fumárico se combina previamente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables antes de la etapa a) anterior.
- 45 La estabilidad de las formulaciones según la invención puede determinarse midiendo el perfil de disolución *in vitro* inicial de los comprimidos y el perfil de disolución *in vitro* tras diferentes periodos de almacenamiento y comparando los perfiles de disolución *in vitro* obtenidos. En una realización de la invención, los comprimidos son estables durante al menos 6 meses, tal como al menos 9 meses, tal como al menos 12 meses, tal como al menos 18 meses, tal como

al menos 24 meses. La estabilidad de las formulaciones según la invención también puede determinarse mediante métodos normalizados para medir cualquier cambio, por ejemplo, en la valoración, el color o los productos de degradación.

5 En una realización de la invención, la estabilidad de una formulación puede definirse mediante criterios objetivos, tales como, por ejemplo, un cambio máximo determinado de la cantidad de API liberado en un punto de tiempo predeterminado durante una prueba de disolución *in vitro* normalizada, cuando se compara el punto de tiempo de prueba inicial con las pruebas en un punto posterior en el tiempo. En una realización de la invención, la cantidad del API liberado desde la formulación almacenada en condiciones ICH (tales como 25°C/HR del 60%, tales como de 30°C/HR del 65%, tales como de 40°C/HR del 75%) durante un periodo de tiempo determinado (tal como de al menos 1 mes, tal como de al menos 3 meses, tal como de al menos 6 meses, tal como de al menos 9 meses, tal como de al menos 12 meses) en comparación con el punto de tiempo inicial (tiempo = 0, establecido a partir de las pruebas de estabilidad), cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, es de la siguiente manera:

15 1 hora tras el inicio de la prueba, se observa una diferencia de menos de 10 puntos en porcentaje, tal como de menos de 9 puntos en porcentaje, tal como de menos de 8 puntos en porcentaje, tal como de menos de 6 puntos en porcentaje, tal como de menos de 4 puntos en porcentaje, tal como de menos de 2 puntos en porcentaje, tal como de menos de 1 punto en porcentaje en la cantidad del principio activo farmacéutico liberado desde la formulación, y/o

20 2 horas tras el inicio de la prueba, se observa una diferencia de menos de 10 puntos en porcentaje, tal como de menos de 9 puntos en porcentaje, tal como de menos de 8 puntos en porcentaje, tal como de menos de 6 puntos en porcentaje, tal como de menos de 4 puntos en porcentaje, tal como de menos de 2 puntos en porcentaje, tal como de menos de 1 punto en porcentaje en la cantidad del principio activo farmacéutico liberado desde la formulación, y/o

25 3 horas tras el inicio de la prueba, se observa una diferencia de menos de 10 puntos en porcentaje, tal como de menos de 9 puntos en porcentaje, tal como de menos de 8 puntos en porcentaje, tal como de menos de 6 puntos en porcentaje, tal como de menos de 4 puntos en porcentaje, tal como de menos de 2 puntos en porcentaje, tal como de menos de 1 punto en porcentaje en la cantidad del principio activo farmacéutico liberado desde la formulación, y/o

30 4 horas tras el inicio de la prueba, se observa una diferencia de menos de 10 puntos en porcentaje, tal como de menos de 9 puntos en porcentaje, tal como de menos de 8 puntos en porcentaje, tal como de menos de 6 puntos en porcentaje, tal como de menos de 4 puntos en porcentaje, tal como de menos de 2 puntos en porcentaje, tal como de menos de 1 punto en porcentaje en la cantidad del principio activo farmacéutico liberado desde la formulación, y/o

35 5 horas tras el inicio de la prueba, se observa una diferencia de menos de 10 puntos en porcentaje, tal como de menos de 9 puntos en porcentaje, tal como de menos de 8 puntos en porcentaje, tal como de menos de 6 puntos en porcentaje, tal como de menos de 4 puntos en porcentaje, tal como de menos de 2 puntos en porcentaje, tal como de menos de 1 punto en porcentaje en la cantidad del principio activo farmacéutico liberado desde la formulación.

40 En una realización, la formulación farmacéutica según la invención es para su uso para el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus juvenil, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoide), artritis reumatoide (AR), nefritis debida a lupus, miastenia grave, uveítis, uveítis que no responde al tratamiento, conjuntivitis primaveral, pénfigo vulgar, esclerodermia, neuritis óptica, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciática/dolor ciático, trasplante de órganos (prevención de rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipídica o granuloma anular.

45 Una realización es el uso de una formulación farmacéutica según 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, poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus juvenil, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoide), artritis reumatoide (AR), nefritis debida a lupus, miastenia grave, uveítis, uveítis que no responde al tratamiento, conjuntivitis primaveral, pénfigo vulgar, esclerodermia, neuritis óptica, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciática/dolor ciático, trasplante de órganos (prevención de rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipídica o granuloma anular.

55 En una realización de la invención, la formulación según la invención es para su uso en el tratamiento de psoriasis.

En una realización de la invención, la formulación según la invención es para su uso en el tratamiento de artritis psoriásica.

En una realización de la invención, la formulación según la invención es para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple o esclerosis múltiple con recaídas y remisiones.

- 5 En una realización de la invención, la formulación según la invención es para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide.

Ha de entenderse que esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, como tal puede variar, naturalmente. Ha de entenderse también que la terminología usada en el presente documento es para el fin de describir realizaciones particulares únicamente, y no pretende estar limitada, puesto que el alcance de la presente invención sólo estará limitado por las reivindicaciones adjuntas. Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende 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 está englobado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden estar incluidos independientemente en los intervalos más pequeños y están incluidos dentro de la invención, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos de estos límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de esos límites incluidos, también están incluidos en la invención. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado al usado comúnmente por un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque también puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, en la práctica o las pruebas de la presente invención, se describen los métodos y materiales preferidos. Debe observarse 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.

Las figuras mostradas en el presente documento no se han trazado necesariamente a escala, habiéndose exagerado algunos componentes y características para mayor claridad.

Ejemplos

Los Ejemplos 2, 14-18, 23, 24, 37, 40 a 42 se incluyen como referencia.

- 30 Al llevar a cabo todas las etapas siguientes en los ejemplos 1-24 y 26-42, se adoptan todas las precauciones necesarias (prendas de protección con suministro de aire externo, guantes dobles, cubiertas para brazos, máscara para respirar, etc.).

Ejemplo 1

Preparación de comprimidos de núcleo

- 35 Se suspendieron 540,5 g de fumarato de dimetilo micronizado (tamaño medio de partícula de 10 µm) y 31,5 g de hidroxipropilcelulosa HPC-SL en 1716 g de agua purificada. Se pulverizó la suspensión a lo largo de aprox. 2 horas sobre 405,5 g de lactosa GranuLac®140 situadas en la cesta de un granulador de lecho fluido. Se secaron los gránulos durante 5 minutos. Se aplicó un recubrimiento de sellado pulverizando una disolución de 22,5 g de HPC-SL en 2265,5 g de agua purificada a lo largo de aprox. 2 horas. La temperatura de producto nunca superó los 35°C. Se combinaron diferentes lotes y se tamizaron a través de un tamiz de 1,1 mm.

Se combinaron 183,3 g de los gránulos tamizados, secados con 58,7 g de lactosa secada por pulverización (FlowLac® 100) con una mezcladora cilíndrica a 30 rpm a lo largo de 15 minutos. Finalmente, se añadieron 2,4 g de estearato de magnesio y se combinó a lo largo de 10 minutos adicionales a 30 rpm. Se prensó la combinación final para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 10 mm y un peso de 375mg.

- 45 **Ejemplo 2**

Preparación de comprimidos de núcleo

- 50 Se situaron 540,5 g de fumarato de dimetilo no micronizado y 405,5 g de GranuLac® 140 en la cesta de un granulador de lecho fluido. Se disolvieron 62,1 g de hidroxipropilcelulosa HPC-SL mediante agitación en 3043 g de agua purificada y se pulverizó sobre DMF a lo largo de 2,5 horas. Se secaron los gránulos a lo largo de 4 minutos a 29°C y se tamizaron a través de un tamiz de 1,1 mm. La temperatura de producto nunca superó los 30°C.

Se combinaron 135 g de los gránulos secados con 30,4 g de lactosa secada por pulverización (FlowLac® 100), 24,4 g de HPC-SL y 0,3 g de Aerosil con una mezcladora cilíndrica a 30 rpm a lo largo de 15 minutos. Finalmente, se añadieron 1,8 g de estearato de magnesio y se combinó a lo largo de 10 minutos adicionales a 30 rpm. Se prensó la combinación final para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 10 mm y un peso de 315,5 mg.

5 **Ejemplo 3**

Preparación de comprimidos de núcleo

Se suspendieron 621,5 g de fumarato de dimetilo no micronizado (tamaño medio de partícula de 500 µm) en 1793,5 g de agua purificada y se agitó con un aparato Ultra-turrax durante 5 horas hasta un tamaño de partícula reducido. Luego se añadieron 36,2 g de hidroxipropilcelulosa HPC-SL. Se pulverizó la suspensión a lo largo de aprox. 2 horas sobre 405,5 g de GranuLac® 140 situado en la cesta de un granulador de lecho fluido. Se secaron los gránulos durante 5 minutos. A continuación, se aplicó un recubrimiento de sellado preparado a partir de 26,3 g de HPC-SL en 2605 g de agua purificada pulverizando la disolución a lo largo de aprox. 2 horas sobre los gránulos. La temperatura de producto nunca superó los 30°C.

15 Se combinaron 183,3 g de los gránulos secados con 58,7 g de lactosa secada por pulverización (FlowLac1® 100) y 0,5 g de Aerosil con una mezcladora cilíndrica a 30 rpm a lo largo de 15 minutos. Finalmente, se añadieron 2,2 g de estearato de magnesio y se combinó a lo largo de 10 minutos adicionales a 30 rpm. Se prensó la combinación final para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 10 mm y un peso de 375,4 mg.

Ejemplo 4

Preparación de comprimidos de núcleo

20 Se situaron 1200 g de fumarato de dimetilo no micronizado en la cesta de un granulador de lecho fluido. Se disolvieron 75 g de hidroxipropilcelulosa HPC-SL mediante agitación en 2925 g de agua purificada y se pulverizó sobre DMF a lo largo de aprox. 2,5 horas hasta que se pulverizaron 70 g de HPC. Se secaron los gránulos a lo largo de 4 minutos a 29°C y se tamizaron a través de un tamiz de 1,1 mm. La temperatura de producto nunca superó los 30°C.

25 Se combinaron 378,2 g de los gránulos secados con 400,6 g de lactosa secada por pulverización (FlowLac® 100), 14,6 g de HPC-SL y 0,9 g de Aerosil con una mezcladora cilíndrica a 30 rpm a lo largo de 15 minutos. Finalmente, se añadieron 5,8 g de estearato de magnesio y se combinó a lo largo de 10 minutos adicionales a 30 rpm. Se prensó la combinación final para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 275 mg.

Ejemplo 5

30 Recubrimiento de película a comprimidos de núcleo según el ejemplo 4

Recubrimiento de película:

35 Para el recubrimiento de película de 800 g de comprimidos de núcleo, se preparó una suspensión al 15% de Opadry añadiendo 36 g de Opadry a 204 g de agua purificada. Aprox. el 66% de esta suspensión se pulverizó sobre los comprimidos de núcleo a lo largo de 35 minutos en una cámara de lecho fluido. La temperatura de producto nunca superó los 40°C. El procedimiento de recubrimiento estuvo seguido por un periodo de secado de 16 minutos a 30°C.

Ejemplo 6

Recubrimiento de película y entérico a comprimidos de núcleo según el ejemplo 4

Recubrimiento de película

40 Se realizó el recubrimiento de película con 800 g de comprimidos de núcleo. Se preparó una suspensión al 15% de Opadry añadiendo 18 g de Opadry a 102 g de agua purificada. Aprox. el 66% de esta suspensión se pulverizó sobre los comprimidos de núcleo a lo largo de 20 minutos en una cámara de lecho fluido. La temperatura de producto nunca superó los 40°C. El procedimiento de recubrimiento estuvo seguido por un periodo de secado de 9 minutos a 30°C.

Recubrimiento entérico

45 Se preparó 1 kg de fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico calentando 350 ml de agua purificada hasta

70-80°C, añadiendo 20 g de citrato de trietilo, 3 g de monoestearato de glicerilo (Cutina GMS V), 1 g de Tween 80 y agitando con el aparato UltraTurrax durante 10 minutos para lograr una mezcla homogénea. Se añadieron 427,8 g de agua purificada y se agitó la mezcla con un agitador de hélice hasta que la emulsión hubo alcanzado la temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente esta emulsión a 210 g de una dispersión de Eudragit L30 D 55.

- 5 Aproximadamente el 66% del fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico resultante se pulverizó sobre 780 g de comprimidos con recubrimiento de película en una cámara de lecho fluido a una temperatura de 30°C a lo largo de aprox. 2,5 horas. Siguió un periodo de secado a 30°C durante 30 minutos y un periodo de curado a 35°C durante 30 minutos adicionales.

Ejemplo 7

- 10 Recubrimiento entérico de comprimidos de núcleo según el ejemplo 4

Recubrimiento entérico

Se preparó 1 kg de fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico y se pulverizó sobre comprimidos de núcleo tal como se dio a conocer en el ejemplo 6.

Ejemplo 8

- 15 Se prepararon gránulos tal como se dio a conocer en el ejemplo 4.

Se combinaron 416 g de los gránulos secados con 360,8 g de lactosa secada por pulverización (FlowLac® 100), 16 g de HPC-SL y 1 g de Aerosil con una mezcladora cilíndrica a 30 rpm a lo largo de 15 minutos. Finalmente, se añadieron 6,4 g de estearato de magnesio y se combinó a lo largo de 10 minutos adicionales a 30 rpm. Se prensó la combinación final para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 250 mg.

- 20 **Ejemplo 9**

Recubrimiento de película a comprimidos de núcleo según el ejemplo 8

Recubrimiento de película

Se llevó a cabo el recubrimiento de película tal como se dio a conocer en el ejemplo 5.

Ejemplo 10

- 25 Recubrimiento de película y entérico a comprimidos de núcleo según el ejemplo 8

Recubrimiento de película

Se realizó el recubrimiento de película con 800 g de comprimidos de núcleo tal como se dio a conocer en el ejemplo 6.

Recubrimiento entérico

- 30 Se preparó 1 kg de fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico y se aplicó tal como se dio a conocer en el ejemplo 6.

Ejemplo 11

Se prepararon gránulos tal como se dio a conocer en el ejemplo 4.

- 35 Se combinaron 404,5 g de los gránulos secados con 272,9 g de lactosa secada por pulverización (FlowLac 100®), 15,5 g de HPC-SL y 0,9 g de Aerosil con una mezcladora cilíndrica a 30 rpm a lo largo de 15 minutos. Finalmente, se añaden 6,2 g de estearato de magnesio y se combina a lo largo de 10 minutos adicionales a 30 rpm. Se prensa la combinación final para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 225 mg.

Ejemplo 12

Se realiza el recubrimiento de película a comprimidos de núcleo según el ejemplo 11

Recubrimiento de película

Para el recubrimiento de película, se recubren 800 g de comprimidos de núcleo tal como se dio a conocer en el ejemplo 5. Para tener 800 g de comprimidos disponibles para recubrir comprimidos activos, se combinaron con placebo coloreado.

5 **Ejemplo 13**

Recubrimiento de película y entérico a comprimidos de núcleo según el ejemplo 11

Recubrimiento de película

10 Se realizó el recubrimiento de película con 800 g de comprimidos de núcleo tal como se dio a conocer en el ejemplo 5. Para tener 800 g de comprimidos disponibles para recubrir comprimidos activos, se combinaron con placebo coloreado.

Recubrimiento entérico

Se preparó 1 kg de fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico aplicado tal como se dio a conocer en el ejemplo 6.

Ejemplo 14

15 Se prepararon gránulos tal como en el ejemplo 4.

Se combinaron 130 g de los gránulos secados con 52,7 g de lactosa secada por pulverización (FlowLac® 100), 40 g de HPC-SL y 0,3 g de Aerosil con una mezcladora cilíndrica a 30 rpm a lo largo de 15 minutos. Finalmente, se añadieron 2,0 g de estearato de magnesio y se combinó a lo largo de 10 minutos adicionales a 30 rpm. Se prensó la combinación final para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 225 mg.

20 **Ejemplo 15**

Recubrimiento de película a comprimidos de núcleo según el ejemplo 14

Recubrimiento de película

25 Para el recubrimiento de película, se recubrieron 800 g de comprimidos tal como se dio a conocer en el ejemplo 5. Para tener 800 g de comprimidos disponibles para recubrir comprimidos activos, se combinaron con placebo coloreado.

Ejemplo 16

Recubrimiento de película y entérico a comprimidos de núcleo según el ejemplo 14

Recubrimiento de película

30 Se realizó el recubrimiento de película con 800 g de comprimidos de núcleo. Por tanto, se combinaron comprimidos que contenían API con placebo coloreado para obtener la cantidad requerida. Se preparó una suspensión al 15% de Opadry y se aplicó tal como se dio a conocer en el ejemplo 6.

Recubrimiento entérico

Se preparó 1 kg de fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico y se aplicó tal como se dio a conocer en el ejemplo 6.

35 Se obtuvo el perfil de disolución de comprimidos con recubrimiento de película y entérico según este ejemplo según una prueba *in vitro* de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Se llevó a cabo la prueba 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 2 primeras horas de la prueba y luego seguido por tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución para el periodo de prueba restante. El resultado aparece en la figura 1.

40 **Ejemplo 17**

Se tamizaron 1,2 kg de fumarato de dimetilo a través de un tamiz de 700 µm y se situó en la cesta de un granulador de lecho fluido. Se disolvieron 70,6 g de hidroxipropilcelulosa polimérica HPC-SL mediante agitación en 2753 g de agua purificada y se pulverizó sobre el DMF a lo largo de 2,5 a 3 horas. Se secaron los gránulos durante 3 minutos a 29°C. Se combinaron varios lotes y se tamizaron a través de un tamiz de 800 µm.

- 5 Se combinaron 1730,7 g de los gránulos secados y tamizados adicionalmente a través de un tamiz de 500 µm con 781,3 g de lactosa granulada (Tabletose® 100), 66,7 g de HPC-SL y una combinación previa de Aerosil® y Tabletose® con una mezcladora cilíndrica a 20 rpm a lo largo de 15 minutos. Se preparó la combinación previa en una bolsa de polietileno de 4 g de ácido silícico coloidal (Aerosil®) y 390,6 g de Tabletose® y se tamizaron a través de 500 µm. Finalmente, se añadieron 26,7 g de estearato de magnesio. Se prensó la combinación final para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 225 mg.
- 10

Ejemplo 18

Recubrimiento de película y entérico a comprimidos de núcleo según el ejemplo 17

Recubrimiento de película

- 15 Para el recubrimiento de película a 800 g de comprimidos de núcleo, se preparó una suspensión al 15% de Opadry añadiendo 18 g de Opadry a 102 g de agua purificada. Aprox. el 66% de esta suspensión se pulverizó sobre los comprimidos de núcleo a lo largo de 20 minutos en una cámara de lecho fluido. La temperatura de producto nunca superó los 40°C. El procedimiento de recubrimiento estuvo seguido por un periodo de secado de 9 minutos a 30°C.

Recubrimiento entérico

- 20 Se preparó 1 kg de fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico calentando 350 ml de agua purificada hasta 70-80°C, añadiendo 9,5 g de citrato de trietilo, 1,9 g de monoestearato de glicerilo (Cutina GMS V), 0,7 g de Tween 80 y agitando con el aparato UltraTurrax durante 10 minutos para lograr una mezcla homogénea. Se añadieron 427,8 g de agua purificada y se agitó la mezcla con un agitador de hélice hasta que la emulsión hubo alcanzado la temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente esta emulsión a 210 g de una dispersión de Eudragit® L30 D 55. Aproximadamente el 66% del fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico resultante se pulverizó sobre 780 g de comprimidos con recubrimiento de película en una cámara de lecho fluido.
- 25

Se obtuvo el perfil de disolución de comprimidos con recubrimiento de película y entérico según este ejemplo según una prueba de disolución *in vitro* tal como se describió en el ejemplo 16 empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, aparece en la figura 1.

30 Ejemplo 19

Se tamizaron 1,2 kg de fumarato de dimetilo a través de un tamiz de 700 µm y se situó en la cesta de un granulador de lecho fluido. Se disolvieron 70,6 g de hidroxipropilcelulosa HPC-SL mediante agitación en 2753 g de agua purificada y se pulverizó sobre el DMF a lo largo de 2,5 a 3 horas. Se secaron los gránulos durante 3 minutos a 29°C y se tamizaron a través de un tamiz de 500 µm.

- 35 Se combinaron 964 g de los gránulos tamizados, secados con 565,5 g de lactosa granulada (Tabletose® 100), 37,4 g de HPC-SL y una combinación previa de Aerosil® y Tabletose® con una mezcladora cilíndrica a 20 rpm a lo largo de 15 minutos. Se preparó la combinación previa en una bolsa de polietileno de 2,3 g de ácido silícico coloidal (Aerosil®) y 282,7 g de Tabletose® y se tamizaron también a través de 500 µm. Finalmente, se añadieron 14,9 g de estearato de magnesio. Se prensó la combinación final para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 250 mg.
- 40

Ejemplo 20

Recubrimiento de película y entérico a comprimidos de núcleo según el ejemplo 19

Recubrimiento de película

- 45 Para el recubrimiento de película a 800 g de comprimidos de núcleo, se prepara una suspensión al 15% de Opadry y se aplicó tal como se dio a conocer en el ejemplo 18.

Recubrimiento entérico

5 Se preparó 1 kg de fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico calentando 350 ml de agua purificada hasta 70-80°C, añadiendo 9,5 g de citrato de trietilo, 1,9 g de monoestearato de glicerilo (Cutina GMS V), 0,7 g de Tween 80 y agitando con el aparato UltraTurrax durante 10 minutos para lograr una mezcla homogénea. Se añadieron 427,8 g de agua purificada y se agitó la mezcla con un agitador de hélice hasta que la emulsión hubo alcanzado la temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente esta emulsión a 210 g de una dispersión de Eudragit® L30 D 55. Aproximadamente el 66% del fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico resultante se pulverizó sobre 780 g de comprimidos con recubrimiento de película en una cámara de lecho fluido a una temperatura de 30°C a lo largo de aprox. 2,5 horas. Siguió un periodo de secado a 30°C durante 30 minutos y un periodo de curado a 35°C durante 30 minutos adicionales.

10 Se obtuvo el perfil de disolución de comprimidos con recubrimiento de película y entérico según este ejemplo según una prueba de disolución *in vitro* tal como se describió en el ejemplo 16 empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, aparece en la figura 1.

Ejemplo 21

15 Se tamizaron 1,2 kg de fumarato de dimetilo a través de un tamiz de 700 µm y se situó en la cesta de un granulador de lecho fluido. Se disolvieron 70,6 g de hidroxipropilcelulosa HPC-SL mediante agitación en 2753 g de agua purificada y se pulverizó sobre el DMF a lo largo de 2,5 a 3 horas. Se secaron los gránulos durante 3 minutos a 29°C. Se combinaron varios lotes y se tamizaron a través de 800 µm.

20 Se combinaron 1416 g de gránulos secados y tamizados adicionalmente a través de un tamiz de 500 µm con 1002,9 g de lactosa granulada (Tabletose® 100), 54,6 g de HPC-SL y una combinación previa de Aerosil® y Tabletose® con una mezcladora cilíndrica a 20 rpm a lo largo de 15 minutos. Se preparó la combinación previa en una bolsa de polietileno de 3,3 g de ácido silícico coloidal (Aerosil®) y 501,4 g de Tabletose® y se tamizaron a través de 500 µm. Finalmente, se añadieron 21,8 g de estearato de magnesio. Se prensó la combinación final para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 275 mg.

25 Ejemplo 22

Recubrimiento de película y entérico a comprimidos de núcleo según el ejemplo 21

Recubrimiento de película

Para el recubrimiento de película a 800 g de comprimidos de núcleo, se preparó una suspensión al 15% de Opadry y se aplicó tal como se dio a conocer en el ejemplo 18.

30 Recubrimiento entérico:

35 Se preparó 1 kg de fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico calentando 350 ml de agua purificada hasta 70-80°C, añadiendo 9,5 g de citrato de trietilo, 1,9 g de monoestearato de glicerilo (Cutina GMS V), 0,7 g de Tween 80 y agitando con el aparato UltraTurrax durante 10 minutos para lograr una mezcla homogénea. Se añadieron 427,8 g de agua purificada y se agitó la mezcla con un agitador de hélice hasta que la emulsión hubo alcanzado la temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente esta emulsión a 210 g de una dispersión de Eudragit® L30 D 55. Aproximadamente el 66% del fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico resultante se pulverizó sobre 780 g de comprimidos con recubrimiento de película en una cámara de lecho fluido a una temperatura de 30°C a lo largo de aprox. 2,5 horas. Siguió un periodo de secado a 30°C durante 30 minutos y un periodo de curado a 35°C durante 30 minutos adicionales.

40 Se obtuvo el perfil de disolución de comprimidos con recubrimiento de película y entérico según este ejemplo según una prueba de disolución *in vitro* tal como se describió en el ejemplo 16 empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, aparece en la figura 1.

Ejemplo 23

45 Recubrimiento de película a comprimidos de núcleo según el ejemplo 18

Recubrimiento de película

Para el recubrimiento de película a 800 g de comprimidos de núcleo se preparó una suspensión al 15% de Opadry añadiendo 36 g de Opadry a 204 g de agua purificada. Aprox. el 66% de esta suspensión se pulverizó sobre los

comprimidos de núcleo a lo largo de 35 minutos en una cámara de lecho fluido. La temperatura de producto nunca superó los 40°C. El procedimiento de recubrimiento estuvo seguido por un periodo de secado de 16 minutos a 30°C.

5 Se sometió el perfil de disolución de comprimidos con recubrimiento de película según este ejemplo a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las 2 primeras horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8 como medio de disolución, aparece en la figura 2.

Ejemplo 24

10 Se combinaron 18 g de DMF puro (tamaño de partícula de 250-500 µm) con 6,3 g de HPC-SL, 9,1 g de lactosa secada por pulverización (FlowLac® 100) y 0,045 g de Aerosil. Finalmente, se añadieron 0,3 g de estearato de magnesio y se combinó. Se prensó la combinación final para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 225 mg.

Ejemplo 25

15 El estudio era un estudio de un solo centro, siguiendo un diseño cruzado, aleatorizado, abierto para investigar las concentraciones plasmáticas, la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de formulaciones farmacéuticas según la invención en comparación con la formulación comercializada Fumaderm® como referencia. Se administraron los comprimidos como una dosis oral única de 240 mg (2 comprimidos que contenían 120 mg cada uno) en cada periodo de tratamiento según la aleatorización a 20 sujetos de raza caucásica, de sexo masculino, sanos. El estudio se dividió en cuatro periodos de tratamiento (periodo de tratamiento 1, 2, 3 y 4), que estaban separados por una fase de lavado de al menos 7 días.

20 Se seleccionaron sujetos para la elegibilidad al menos de 21 a 2 días antes de la primera administración, incluyendo: comprobación de los criterios de inclusión / exclusión; datos demográficos (incluyendo edad, altura corporal, peso corporal, índice de masa corporal (IMC) y origen étnico); exploración física; historial médico completo; electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones; signos vitales (tensión arterial (TA), frecuencia de pulso (FP) y temperatura corporal (TC)); parámetros de laboratorio clínico (hematología, bioquímica sérica y análisis de orina); documentación de enfermedad y medicación concomitante.

25 En cada uno de los cuatro periodos de tratamiento, los sujetos vinieron al centro de estudio por la tarde del día -1 y permanecieron allí hasta que se extrajo la muestra de sangre a las 24 horas para el análisis PK y se realizaron todas las mediciones de seguridad (= mañana del día 2).

30 Los sujetos estuvieron en estado de ayuno durante la noche. Se administraron una dosis oral única (de dos comprimidos) de una de las formulaciones según la invención (ejemplos 18, 20 ó 22), o dos comprimidos con recubrimiento entérico del medicamento de referencia Fumaderm® que contenían cada uno 120 mg de fumarato de dimetilo (dosis total de 240 mg de fumarato de dimetilo) en el día 1 (según la aleatorización). Se realizó la administración a sujetos que estuvieron en estado de ayuno junto con 240 ml de agua del grifo. Entre cada administración, se mantuvo un periodo de lavado de al menos 7 días.

Se realizaron las siguientes evaluaciones/mediciones:

35 Se realizó la toma de muestras de sangre para la determinación de concentraciones plasmáticas y parámetros PK antes de, y en tiempos programados previamente tras la dosificación.

Se documentaron los acontecimientos adversos en detalle en la totalidad del estudio.

Se recogió la orina antes de y en tiempos programados previamente tras la dosificación.

40 Se realizó un examen de seguimiento al menos 7 días tras la última administración (periodo de tratamiento 4), incluyendo: exploración física; signos vitales (TA, FP y TC); peso corporal; ECG de 12 derivaciones; parámetros de laboratorio clínico (hematología, bioquímica sérica y análisis de orina); documentación de medicación concomitante y acontecimientos adversos.

Ejemplo 26

Preparación de comprimidos de núcleo

45 Se tamizó fumarato de dimetilo a través de un tamiz manual de 500 µm.

Se combinaron 29,3 g de fumarato de dimetilo tamizado, 2,93 g de HPC-SL, 22,17 g de lactosa granulada

(Tabletose® 100), 0,07 g de Aerosil® así como 0,49 g de estearato de magnesio durante 10 minutos. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 225 mg.

Ejemplo 27a

Preparación de comprimidos de núcleo

- 5 Se tamizó fumarato de dimetilo a través de un tamiz manual de 500 µm.

Se combinaron 500 g de fumarato de dimetilo tamizado, 48 g de HPC-SL, 447 g de lactosa secada por pulverización (FlowLac® 100) y 1,2 g de Aerosil® con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 4 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 250 mg.

- 10 Recubrimiento entérico

Se preparó un fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico calentando 247 g de agua purificada hasta 70-80°C, luego se añadieron 9 g de citrato de trietilo, 1,8 g de monoestearato de glicerilo (Cutina GMS V) y 0,72 g de Tween 80 y se agitó con el aparato UltraTurrax durante 10 minutos para lograr una mezcla homogénea. Se añadieron 495 g de agua purificada y se agitó la mezcla con un agitador de hélice hasta que la emulsión hubo alcanzado la temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente esta emulsión a 200 g de dispersión de Eudragit L30 D 55. Se pulverizó el fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico resultante sobre los comprimidos de núcleo directamente en una recubridora de tambor perforado. La cantidad de disolución pulverizada sobre los comprimidos fue del 1,5% de sólidos p/p, dando como resultado un aumento de peso de los comprimidos recubiertos en comparación con los comprimidos de núcleo del 1%.

- 20 **Ejemplo 27b**

Se realizó la preparación de los comprimidos de núcleo tal como se describió en el ejemplo 27a.

Recubrimiento entérico

- 25 Se preparó un fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico calentando 247 g de agua purificada hasta 70-80°C, luego se añadieron 9 g de citrato de trietilo, 1,8 g de monoestearato de glicerilo (Cutina GMS V) y 0,72 g de Tween 80 y se agitó con el aparato UltraTurrax durante 10 minutos para lograr una mezcla homogénea. Se añadieron 495 g de agua purificada y se agitó la mezcla con un agitador de hélice hasta que la emulsión hubo alcanzado la temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente esta emulsión a 200 g de dispersión de Eudragit L30 D 55. Se pulverizó el fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico resultante sobre los comprimidos de núcleo directamente en una recubridora de tambor perforado. La cantidad de disolución pulverizada sobre los comprimidos fue del 2,5% de sólidos p/p, dando como resultado un aumento de peso de los comprimidos recubiertos en comparación con los comprimidos de núcleo del 1,8%.

Ejemplo 28

Preparación de comprimidos de núcleo

Se tamizó fumarato de dimetilo a través de un tamiz manual de 500 µm.

- 35 Se combinaron 500 g de fumarato de dimetilo tamizado, 48 g de HPC-SL y 447 g de lactosa granulada (Tabletose® 100) y 1,2 g de Aerosil® con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 4 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 250 mg.

Recubrimiento entérico

- 40 Se preparó un fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico calentando 99 g de agua purificada hasta 70-80°C, luego se añadieron 10,1 g de citrato de trietilo, 2,0 g de monoestearato de glicerilo (Cutina GMS V) y 0,8 g de Tween 80 y se agitó con el aparato UltraTurrax durante 10 minutos para lograr una mezcla homogénea. Se añadieron 198 g de agua purificada y se agitó la mezcla con un agitador de hélice hasta que la emulsión hubo alcanzado la temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente esta emulsión a 224 g de dispersión de Eudragit L30 D 55. Se pulverizó el fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico resultante sobre los comprimidos de núcleo directamente en una recubridora de tambor perforado. Se pulverizó la disolución hasta un aumento de peso de los comprimidos de núcleo del 3%.

Ejemplo 29a

Preparación de comprimidos de núcleo

Se molió fumarato de dimetilo a través de tamices de 1143 μm y 610 μm .

5 Se combinaron 500 g de fumarato de dimetilo tamizado, 48 g de HPC-SL y 447 g de lactosa granulada (Tabletose® 100) y 1,2 g de Aerosil® con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 4 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 250 mg.

Recubrimiento entérico

10 Se preparó un fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico calentando 247 g de agua purificada hasta 70-80°C, luego se añadieron 9 g de citrato de trietilo, 1,8 g de monoestearato de glicerilo (Cutina GMS V) y 0,72 g de Tween 80 y se agitó con el aparato UltraTurrax durante 10 minutos para lograr una mezcla homogénea. Se añadieron 495 g de agua purificada y se agitó la mezcla con un agitador de hélice hasta que la emulsión hubo alcanzado la temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente esta emulsión a 200 g de dispersión de Eudragit L30 D 55. Se pulverizó el fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico resultante sobre los comprimidos de núcleo directamente en una recubridora de tambor perforado. La cantidad de Eudragit pulverizado sobre los comprimidos fue del 2,5% de sólidos p/p, dando como resultado un aumento de peso de los comprimidos recubiertos en comparación con los comprimidos de núcleo del 1,5%.

15

Ejemplo 29b

Se realizó la preparación de los comprimidos de núcleo tal como se describió en el ejemplo 29a.

20 Recubrimiento entérico

Se preparó un fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico calentando 247 g de agua purificada hasta 70-80°C, luego se añadieron 9 g de citrato de trietilo, 1,8 g de monoestearato de glicerilo (Cutina GMS V) y 0,72 g de Tween 80 y se agitó con el aparato UltraTurrax durante 10 minutos para lograr una mezcla homogénea. Se añadieron 495 g de agua purificada y se agitó la mezcla con un agitador de hélice hasta que la emulsión hubo alcanzado la temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente esta emulsión a 200 g de dispersión de Eudragit L30 D 55. Se pulverizó el fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico resultante sobre los comprimidos de núcleo directamente en una recubridora de tambor perforado. La cantidad de Eudragit pulverizado sobre los comprimidos fue del 3,5% de sólidos p/p, dando como resultado un aumento de peso de los comprimidos recubiertos en comparación con los comprimidos de núcleo del 2%.

25

Ejemplo 30

Preparación de comprimidos de núcleo

Se molieron 2500 g de fumarato de dimetilo a través de tamices de 1575 μm y 813 μm . Antes de la segunda etapa de molienda, se añadieron 6 g de Aerosil®. La distribución de tamaño de partícula lograda fue de aproximadamente el 11% > 500 μm , aproximadamente el 70% > 250 μm y aproximadamente el 7% < 100 μm . El tamaño medio de partícula era de 358 μm .

35

Se combinó adicionalmente el material molido con 240 g de HPC-SL y 2714 g de lactosa granulada (Tabletose®100) con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 20 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 275 mg. Opcionalmente se les aplicó un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describe en el ejemplo 33a.

40

Ejemplo 31

Preparación de comprimidos de núcleo

Se molieron 2500 g de fumarato de dimetilo a través de tamices de 1575 μm y 813 μm . Antes de la segunda etapa de molienda, se añadieron 6 g de Aerosil®. La distribución de tamaño de partícula lograda fue de aproximadamente el 3% > 500 μm , aproximadamente el 65% > 250 μm y aproximadamente el 6% < 100 μm . El tamaño medio de partícula era de 290 μm .

45

Se combinó adicionalmente el material molido con 240 g de HPC-SL y 2714 g de lactosa granulada (Tabletose® 100) con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 20 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 275 mg. Puede aplicarse un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describe en el ejemplo 33a ob.

Ejemplo 32

Preparación de comprimidos de núcleo

Se molieron 2500 g de fumarato de dimetilo a través de tamices de 1575 µm y 813 µm. Antes de la segunda etapa de molienda, se añadieron 6 g de Aerosil®. La distribución de tamaño de partícula lograda fue de aproximadamente el 3% > 500 µm, aproximadamente el 50% > 250 µm y aproximadamente el 10% < 100 µm. El tamaño medio de partícula era de 250 µm.

Se combinó adicionalmente el material molido con 240 g de HPC-SL y 2714 g de lactosa granulada (Tabletose® 100) con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 20 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 275 mg. Opcionalmente se les aplicó un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describe en el ejemplo 33b.

Ejemplo 33a.

Recubrimiento entérico

Se preparó un fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico calentando 1193 g de agua purificada hasta 70-80°C, luego se añadieron 45 g de citrato de trietilo, 13,5 g de monoestearato de glicerilo (Cutina GMS V) y 5,4 g de Tween 80 y se agitó con el aparato UltraTurrax durante 10 minutos para lograr una mezcla homogénea. Se añadieron 2385 g de agua purificada y se agitó la mezcla con un agitador de hélice hasta que la emulsión hubo alcanzado la temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente esta emulsión a 1500 g de dispersión de Eudragit L30 D 55. Se pulverizó el fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico resultante sobre los comprimidos de núcleo directamente en una recubridora de tambor perforado. La cantidad de Eudragit pulverizado sobre los comprimidos fue del 3,0% p/p, dando como resultado un aumento de peso de los comprimidos recubiertos en comparación con los comprimidos de núcleo del 2,5%.

Ejemplo 33b

Recubrimiento entérico

Se preparó un fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico calentando 1193 g de agua purificada hasta 70-80°C, luego se añadieron 45 g de citrato de trietilo, 13,5 g de monoestearato de glicerilo (Cutina GMS V) y 5,4 g de Tween 80 y se agitó con el aparato UltraTurrax durante 10 minutos para lograr una mezcla homogénea. Se añadieron 2385 g de agua purificada y se agitó la mezcla con un agitador de hélice hasta que la emulsión hubo alcanzado la temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente esta emulsión a 1500 g de dispersión de Eudragit L30 D 55. Se pulverizó el fluido de recubrimiento resistente al ácido gástrico resultante sobre los comprimidos de núcleo directamente en una recubridora de tambor perforado. La cantidad de Eudragit pulverizado sobre los comprimidos fue del 3,5%, dando como resultado un aumento de peso de los comprimidos recubiertos en comparación con los comprimidos de núcleo del 3%.

Ejemplo 34

Preparación de comprimidos de núcleo

Se molieron 2500 g de fumarato de dimetilo a través de tamices de 1575 µm y 813 µm. Antes de la segunda etapa de molienda, se añadieron 6 g de Aerosil®. La distribución de tamaño de partícula lograda fue del 8% > 500 µm, el 80% > 250 µm y el 0% < 100 µm. El tamaño medio de partícula era de 360 µm.

Se combinó adicionalmente el material molido con 240 g de HPC-SL y 2234 g de lactosa granulada (Tabletose® 100) con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 20 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 250 mg. Puede aplicarse un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describió en el ejemplo 33a o b.

Ejemplo 35

Preparación de comprimidos de núcleo

5 Se molieron 2500 g de fumarato de dimetilo a través de tamices de 1575 μm y 813 μm . Antes de la segunda etapa de molienda, se añadieron 6 g de Aerosil®. La distribución de tamaño de partícula lograda fue del 6% > 500 μm , el 65% > 250 μm y el 6% < 100 μm . El tamaño medio de partícula era de 305 μm .

10 Se combinó adicionalmente el material molido con 240 g de HPC-SL y 2234 g de lactosa granulada (Tabletose® 100) con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 20 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 250 mg. Puede aplicarse un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describió en el ejemplo 33a o b.

Ejemplo 36

Preparación de comprimidos de núcleo

15 Se molieron 2500 g de fumarato de dimetilo a través de tamices de 1575 μm y 813 μm . Antes de la segunda etapa de molienda, se añadieron 6 g de Aerosil®. La distribución de tamaño de partícula lograda fue del 3% > 500 μm , el 63% > 250 μm y el 6% < 100 μm . El tamaño medio de partícula era de 290 μm .

20 Se combinó adicionalmente el material molido con 240 g de HPC-SL y 2234 g de lactosa granulada (Tabletose®100) con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 20 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 250 mg. Puede aplicarse un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describió en el ejemplo 33a ob.

Ejemplo 37

Preparación de comprimidos de núcleo

Se muelen 2500 g de fumarato de dimetilo a través de tamices de 1575 μm y 813 μm . Antes de la segunda etapa de molienda, se añaden 6 g de Aerosil®.

25 Se combina adicionalmente el material molido con 240 g de HPC-SL y 1714 g de lactosa granulada (Tabletose®100) con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añaden 20 g de estearato de magnesio y se combina la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensa la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 225 mg. Puede aplicarse un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describió en el ejemplo 33a o b.

Ejemplo 38

30 Se muelen 2.500 g de DMF a través de tamices de 1575 μm y 813 μm . Se añaden 240 g de HPC-SL, 2.734 g de Tabletose 100 y 6 g de Aerosil y se combina con el DMF. Se compacta la combinación con rodillos y se hace pasar a través de un tamiz de 1 mm para obtener gránulos. Se mezclan 20 g de estearato de magnesio para obtener una mezcla final lista para la preparación de comprimidos. Se somete a compresión dicha mezcla para dar comprimidos que tienen un peso de comprimido de 275 mg. Puede aplicarse un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describió en el ejemplo 33a ob.

Ejemplo 39

40 Se combinan 2.500 g de DMF con 6 g de Aerosil y posteriormente se muele a través de tamices de 1575 μm y 813 μm . Se añaden 240 g de HPC-SL y 2.734 g de Tabletose 100 y se combina con el DMF y Aerosil. Se compacta la combinación con rodillos y se hace pasar a través de un tamiz de 1 mm para obtener gránulos. Se mezclan 20 g de estearato de magnesio para obtener una mezcla final lista para la preparación de comprimidos. Se somete a compresión dicha mezcla para dar comprimidos que tienen un peso de comprimido de 275 mg. Puede aplicarse un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describió en el ejemplo 33a o b.

Ejemplo 40

45 Se muelen 2000 g de fumarato de dimetilo a través de tamices de 1575 μm y 813 μm . Antes de la segunda etapa de molienda, se añadieron 4,8 g de Aerosil®.

5 Se combinaron adicionalmente 475,3 g del material molido con 519,8 g de lactosa granulada (Tabletose® 100) con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 3,8 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 263 mg. Puede aplicarse un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describió en el ejemplo 33a ob.

Ejemplo 41

Se molieron 2000 g de fumarato de dimetilo a través de tamices de 1575 µm y 813 µm. Antes de la segunda etapa de molienda, se añadieron 4,8 g de Aerosil®.

10 Se combinaron adicionalmente 468,2 g del material molido con 15 g de HPC-SL y 512 g de lactosa granulada (Tabletose® 100) con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 3,7 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 267 mg. Puede aplicarse un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describió en el ejemplo 33a o b.

Ejemplo 42

15 Se molieron 2000 g de fumarato de dimetilo a través de tamices de 1575 µm y 813 µm. Antes de la segunda etapa de molienda, se añadieron 4,8 g de Aerosil®.

20 Se combinaron adicionalmente 500 g del material molido con 32 g de HPC-SL y 562,8 g de lactosa granulada (Tabletose® 100) con una mezcladora cilíndrica durante 15 minutos a 20 rpm. Finalmente, se añadieron 4 g de estearato de magnesio y se combinó la mezcla de nuevo durante 10 min. a 20 rpm. Se prensó la combinación para dar comprimidos biconvexos con un diámetro de 8 mm y un peso de 250 mg. Puede aplicarse un recubrimiento entérico a los comprimidos de núcleo tal como se describió en el ejemplo 33a o b.

Ejemplo 43

25 Se realizó un estudio como el dado a conocer en el ejemplo 25 con comprimidos tal como se dan a conocer en los ejemplos 18 y 22 y en comparación con datos correspondientes para la formulación de la técnica anterior Fumaderm®. Los resultados del estudio se muestran en la tabla I y la tabla II a continuación.

Tabla I

Coeficientes de variación en % (CV).

Tabla II

	Ejemplo 18	Ejemplo 22	Fumaderm®
AUC	22%	18%	38%
C _{max}	34%	26%	49%

30 Tabla resumen: Porcentaje de sujetos con efectos adversos/efectos secundarios tras la administración de la formulación según los ejemplos 18 y 22, respectivamente, en comparación con la administración de Fumaderm®

Efecto adverso/efecto secundario	Tras la administración de la formulación según el ej. 18 en comparación con tras la administración de Fumaderm®	Tras la administración de la formulación según el ej. 22 en comparación con tras la administración de Fumaderm®
Sofocos	35%	65%
Efectos adversos relacionados GI	50%	73%
Cualquier efecto adverso	50%	77%

5 Los resultados anteriores del ensayo clínico muestran (tabla II) que las formulaciones sometidas a prueba tienen una frecuencia reducida notablemente de efectos adversos combinada con una menor variabilidad (compárese la tabla I) en comparación con Fumaderm®. Este ejemplo muestra, por tanto, que las formulaciones de la invención tienen una reducción inesperadamente grande en la variabilidad en AUC y C_{max} con respecto a la formulación de la técnica anterior Fumaderm®.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en forma de un comprimido de matriz de erosión que comprende:
- i) 35- 55% en peso de fumarato de dimetilo;
 - ii) 3 - 6% en peso de hidroxipropilcelulosa; y
 - 5 iii) 40 - 60% en peso de lactosa.
2. La formulación según la reivindicación 1 que comprende:
- i) 40% - 50% en peso de fumarato de dimetilo;
 - ii) 3 - 6% en peso de hidroxipropilcelulosa; y
 - iii) 45 - 55 % en peso de lactos.
- 10 3. La formulación según la reivindicación 1 o 2 que comprende:
- i) 42% - 48% en peso de fumarato de dimetilo;
 - ii) 3 - 5,5% en peso de hidroxipropilcelulosa; y
 - iii) 45 - 52% en peso de lactosa.
- 15 4. La formulación según la reivindicación 1 que contiene adicionalmente 0,15 a 0,7% en peso de estearato de magnesio y, opcionalmente, desde 0,05 hasta 0,25% en peso de óxido de silicio.
5. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación comprende además un recubrimiento entérico.
- 20 6. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que comprende lubricantes, deslizantes, disgregantes, agentes de control de flujo, solubilizantes, agentes de control de pH, tensioactivos y emulsionantes.
7. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la administración una vez, dos veces o tres veces al día.
- 25 8. Un método para preparar la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende las etapas de:
- a) opcionalmente tamizar o moler cristales de fumarato de dimetilo;
 - b) combinar dichos cristales de fumarato de dimetilo, hidroxipropilcelulosa en forma de un material de matriz polimérico, y cualesquier excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables por compresión directa para obtener una formulación de comprimido;
 - 30 c) opcionalmente recubrimiento de película y/o entérico de dicha formulación de comprimidos de manera conocida en sí misma,
- en el que las etapas anteriores se llevan a cabo a una temperatura para permitir que la temperatura de producto no supere los 45 ° C.
- 35 9. El método según la reivindicación 8, en el que los cristales de fumarato de dimetilo se tamizan o muelen de tal manera que 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 5 a 1000 µm.
10. Un método para la preparación de la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende las etapas de:
- a) opcionalmente tamizado o molienda de cristales de fumarato de dimetilo;

b) combinar dichos cristales de fumarato de dimetilo con cualesquier excipientes farmacéuticamente aceptables e hidroxipropilcelulosa en forma de un material de matriz polimérica para obtener una formulación de comprimido;

c) compactar con rodillo esta mezcla y tamizar/moler la misma con el fin de obtener gránulos;

5 d) mezclar cualquiera de los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales con los gránulos para obtener una mezcla final lista para la formación de comprimidos;

e) comprimir para dar comprimidos;

f) Opcionalmente recubrimiento de película y/o entérico de dichos comprimidos.

10 11. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis
15 ulcerosa, poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus de inicio juvenil, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoide), artritis reumatoide (AR), nefritis debida a lupus, miastenia gravis, uveítis, uveítis que no responde al tratamiento, conjuntivitis vernal, pénfigo vulgar, esclerodermia, neuritis óptica, el dolor, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciática/dolor ciático, trasplante de órganos (prevención del rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipídica o granuloma anular.

Figura 1

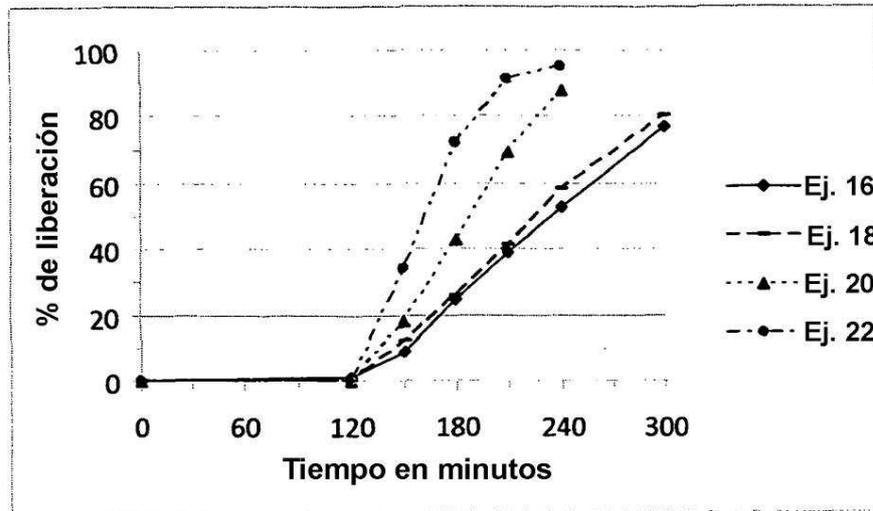


Figura 2

