

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 584**

51 Int. Cl.:

A61K 9/52 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2015 E 18206289 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3501510**

54 Título: **Cápsulas blandas entéricas de liberación controlada de ésteres de fumarato**

30 Prioridad:

28.02.2014 US 201461976233 P
10.03.2014 US 201461950648 P
13.06.2014 US 201462011604 P
08.10.2014 US 201462061185 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2021

73 Titular/es:

BANNER LIFE SCIENCES, LLC (100.0%)
4125 Premier Drive
High Point, North Carolina 27265, US

72 Inventor/es:

DYAKONOV,, TATYANA;
AGNIHOTRI,, SUNIL y
FATMI,, AQEEL A

74 Agente/Representante:

PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén

ES 2 817 584 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

Cápsulas blandas entéricas de liberación controlada de ésteres de fumarato

CAMPO TÉCNICO

5 En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden ésteres de fumarato, procedimientos para preparar las mismas y procedimientos para tratar sujetos que lo necesiten. En particular, se describen composiciones farmacéuticas orales que comprenden cápsulas blandas entéricas de liberación controlada y matrices que comprenden ésteres de fumarato.

ANTECEDENTES

10 Los ésteres del ácido fumárico (EAF; ésteres de fumarato, por ejemplo, ésteres fumarato de dialquilo, tales como fumarato de dimetilo o fumarato de monometilo) son sustancias farmacológicamente activas usadas para tratar trastornos hiperproliferativos, inflamatorios o autoinmunitarios. Se usaron por primera vez para tratar la soriasis y se autorizaron para esta indicación en Alemania en 1995 como Fumaderm® (Biogen Idec, Inc., Cambridge, MA, EE. UU.). Fumaderm® produce varios efectos secundarios indeseables, incluyendo sofocos, cefaleas, mareos, eructos, náuseas, vómitos, cólicos abdominales e intestinales y diarrea. Se cree que las concentraciones altas del fármaco liberado en el estómago son responsables de dichos efectos secundarios.

15 Después de la toma por vía oral, el componente principal de Fumaderm®, fumarato de dimetilo (FDM), se hidroliza mediante las esterasas en fumarato de monometilo (FMM), el metabolito bioactivo. Después de su absorción en el intestino delgado, se cree que el FMM interactúa con los inmunocitos en la circulación sanguínea. Los metabolitos primarios en plasma de FDM son el fumarato de monometilo, ácido fumárico, ácido cítrico y glucosa. El fumarato de monometilo se metaboliza además en el ciclo del ácido tricarbóxico en dióxido de carbono y agua.

20 Se desarrolló y aprobó una formulación oral mejorada del ingrediente activo EAF, BG-12 (es decir, FDM), para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Esta formulación, TECFIDERA® (Biogen Idec, Inc.), está disponible como cápsulas de gelatina dura de liberación retardada que contienen 120 mg o 240 mg de minicomprimidos gastrorresistentes de fumarato de dimetilo granulado. Véase la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2013/119677 y la patente de EE. UU. n.º 6.509.376. Se pretendía que TECFIDERA® redujera los efectos secundarios indeseables previniendo la liberación de FDM en el estómago.

25 Sin embargo, el granulado de FDM gastrorresistente en TECFIDERA® carece de uniformidad en forma y tamaño, y el recubrimiento gastrorresistente puede no estar distribuido uniformemente en los minicomprimidos. Esta carencia de homogeneidad puede disminuir las propiedades entéricas y afectar a la resistencia a ácidos, la disolución y las velocidades de liberación. Además, la integridad del recubrimiento resistente a ácidos desaparece cuando el recubrimiento se quiebra o desprende. Esto da lugar a la liberación de FDM en el estómago y puede provocar sofocos y efectos secundarios gastrointestinales negativos.

30 El contenido en el estómago de un sujeto también afecta a la administración de FDM a partir de TECFIDERA®. Se demostró que una comida disminuía la $C_{máx}$ en un 40 % y retardaba el $T_{máx}$ desde 2,0 horas a 5,5 horas; el ABC no se veía afectada. Véase el documento WO 2006/037342. Se demostró que esto reducía la incidencia de sofocos en aproximadamente un 25 % en el estado posprandial. Véase la ficha técnica de TECFIDERA® del 03/2013 (Biogen Idec Inc.).

35 Además, FDM se sublima a temperaturas relativamente bajas. Se pierde aproximadamente un 15-20 % del ingrediente activo FDM debido a la sublimación durante el procesamiento de granulación por vía húmeda usado para fabricar TECFIDERA®. Véase el documento WO 2013/076216. La sublimación también provoca la pérdida de FDM durante el almacenamiento y las cápsulas de TECFIDERA® no usadas se deben desechar 90 días después de que se haya abierto un frasco de las cápsulas.

40 En consecuencia, es deseable desarrollar formulaciones orales de liberación controlada de ésteres de fumarato: (1) que prevengan los sofocos y los efectos secundarios GI indeseables asociados con la administración oral de ésteres de fumarato; (2) que reduzcan o eliminen la sublimación del éster de fumarato durante la fabricación y el almacenamiento; (3) que incrementen la estabilidad a largo plazo de la composición farmacéutica; y (4) que proporcionen una variedad de diferentes perfiles de liberación, formas de dosificación y pautas posológicas.

SUMARIO

ES 2 817 584 T3

En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden ésteres de fumarato suspendidos en una matriz lipídica o lipófila. La composición farmacéutica se encapsula en una cápsula blanda entérica. Las cápsulas blandas entéricas orales que comprenden composiciones de matriz de liberación controlada previenen la liberación del ingrediente activo éster de fumarato en el medio gástrico, pero liberan el ingrediente activo en el intestino de una manera controlada. Las composiciones se pueden adaptar para proporcionar una farmacocinética de liberación inmediata, de liberación controlada, de liberación retardada o de liberación prolongada mediante la composición del relleno de matriz. Las formulaciones descritas en el presente documento comprenden partículas micronizadas sólidas de ésteres de fumarato suspendidos en una matriz. Se predice que la cápsula entérica de liberación controlada que comprende una matriz de ésteres de fumarato reduce, mejora o elimina los efectos secundarios gastrointestinales indeseables observados con los productos farmacéuticos de éster de fumarato anteriores. Además, las formulaciones impiden o reducen la sublimación del éster de fumarato durante la fabricación y el almacenamiento.

La invención proporciona una composición farmacéutica oral que comprende una cápsula blanda entérica que encapsula fumarato de monometilo suspendido en una matriz líquida de liberación controlada de una fase que comprende un vehículo lipídico o lipófilo.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica oral que comprende una composición de fumarato de dimetilo (FDM) de liberación controlada. En un aspecto, la matriz comprende un vehículo lipídico o lipófilo, un agente neutralizante y partículas sólidas de ésteres de fumarato. En otro aspecto, la matriz comprende un vehículo lipídico o lipófilo, un agente neutralizante, excipientes y partículas sólidas de éster de fumarato. En otro aspecto, la matriz comprende un vehículo lipídico o lipófilo, un agente neutralizante, tensioactivos y partículas sólidas de un éster de fumarato. En un aspecto, el vehículo lipídico o lipófilo comprende polivinilpirrolidonas, mono y diglicéridos y aceites. En otro aspecto, el tensioactivo puede comprender polisorbato 80 o aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40. En otro aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato comprenden partículas molidas o micronizadas. En otro aspecto, las partículas molidas o micronizadas de éster de fumarato comprenden tamaños de distribución de partículas promedio de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 300 µm, incluyéndose cada número entero en el intervalo especificado. En otro aspecto, las partículas sólidas de ésteres de fumarato comprenden tamaños de distribución de partículas promedio de aproximadamente 70 µm a aproximadamente 260 µm, incluyéndose cada número entero en el intervalo especificado. En otro aspecto, las micropartículas sólidas de ésteres de fumarato tienen tamaños de distribución de partículas promedio de aproximadamente 68 µm. En otro aspecto, las sólidas de ésteres de fumarato tienen tamaños de distribución de partículas promedio de aproximadamente 260 µm. En otro aspecto, el agente neutralizante comprende un ácido orgánico, éster o sal. En otro aspecto, el agente neutralizante comprende al menos uno de lactato, fumarato, caprilato, caprato, oleato, maleato, succinato, tartrato, citrato, glutamato, gluconato o ésteres o sales de los mismos, o combinaciones de los mismos. En otro aspecto, la matriz comprende un éster de fumarato, una mezcla de mono y diglicéridos, polivinilpirrolidona, aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 y ácido láctico.

En otro modo de realización, la composición farmacéutica comprende un relleno de matriz que comprende aproximadamente un 28-32 % en peso de éster de fumarato (DTP 80 µm); aproximadamente un 50-54 % de una mezcla de mono y diglicéridos; al menos aproximadamente un 1-10 % de polivinilpirrolidona; al menos aproximadamente un 1-10 % de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 y al menos aproximadamente un 1-5 % de ácido láctico. En un aspecto, la composición tiene propiedades de liberación controlada, de liberación retardada o de liberación prolongada. En otro aspecto, la composición comprende además uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En un aspecto, la composición previene la sublimación del éster de fumarato durante la fabricación. En otro aspecto, la composición reduce profilácticamente la aparición o mejora los síntomas de cualquier efecto secundario con sofocos. En otro aspecto, la composición reduce la aparición o mejora la gravedad de cualquier efecto secundario gastrointestinal. En otro aspecto, la composición es estable durante al menos 1 año en condiciones que comprenden 25 °C y un 60 % de humedad relativa. En otro aspecto, la composición es estable durante al menos 2 años en condiciones que comprenden 25 °C y un 60 % de humedad relativa.

En un modo de realización, la cubierta de cápsula blanda entérica comprende uno o más polímeros entéricos, insolubles en ácido, un polímero formador de película, un plastificante, un agente neutralizante de álcali, un disolvente y, opcionalmente, un agente colorante, un saborizante o un excipiente farmacéutico.

En otro modo de realización, la cubierta de cápsula blanda entérica comprende aproximadamente un 30 % de al menos un polímero formador de película; aproximadamente un 10 % de al menos un polímero entérico, insoluble en ácido; aproximadamente un 20 % de al menos un plastificante; aproximadamente un 1 % de al menos un agente neutralizante de álcali; aproximadamente un 37 % de un disolvente; y aproximadamente un 1,5 % de un

agente opacificante. En un aspecto, la cubierta de cápsula blanda entérica comprende gelatina, copolímeros de metacrilato acrílico, glicerol, citrato de trietilo, amoniaco, agua y dióxido de titanio.

5 En el presente documento se describe un procedimiento para fabricar una cubierta de cápsula blanda entérica oral y una matriz que comprende un éster de fumarato, comprendiendo el procedimiento: (i) proporcionar un relleno de matriz que comprende cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento; (ii) proporcionar una cubierta de cápsula blanda entérica que comprende cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento; (iii) moldear la cubierta de cápsula blanda entérica en películas usando tambores o superficies controlados por calor; y (iv) formar una cápsula blanda entérica que comprende la composición de relleno de matriz usando una tecnología de encapsulación con rodillos de rotación. En un aspecto, una cápsula blanda entérica que comprende una matriz de éster de fumarato producida mediante dicho procedimiento.

10 Otro modo de realización es una cápsula blanda entérica que comprende una matriz de éster de fumarato, en la que la matriz comprende: aproximadamente un 28-32 % de éster de fumarato (DTP: 80 μ m); aproximadamente un 50-54 % de mono y diglicéridos; al menos aproximadamente un 1-7 % de polivinilpirrolidona; al menos aproximadamente un 2-10 % de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, y al menos aproximadamente un 1-5 % de ácido láctico; y en la que la cubierta de cápsula blanda entérica comprende: aproximadamente un 30 % de gelatina; aproximadamente un 10 % de copolímero de ácido metilacrílico; aproximadamente un 18 % de glicerol; aproximadamente un 1 % de citrato de trietilo; aproximadamente un 1,5 % de amoniaco; aproximadamente un 37 % de agua; y aproximadamente un 1,5 % de dióxido de titanio.

15 En un aspecto, la cápsula blanda entérica que comprende un éster de fumarato es resistente a la disolución a aproximadamente pH 1,2 durante al menos aproximadamente 2 horas. En otro aspecto, la cápsula blanda entérica que comprende un éster de fumarato comienza su disolución a un pH de aproximadamente 6,8 en aproximadamente 10 min. En un aspecto, la cápsula blanda entérica tiene propiedades de liberación inmediata, de liberación controlada, de liberación retardada o de liberación prolongada. En otro aspecto, la cápsula blanda entérica que comprende un éster de fumarato reduce la aparición o mejora la gravedad de cualquier efecto secundario gastrointestinal o con sofocos.

20 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica oral que comprende una cápsula blanda entérica de liberación controlada y una matriz que comprende un éster de fumarato. En un aspecto, la composición farmacéutica comprende una cápsula blanda entérica de liberación controlada que comprende una formulación de éster de fumarato.

25 Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica oral como se describe en el presente documento que es útil para tratar trastornos neurodegenerativos. En un aspecto, la composición farmacéutica es útil para tratar esclerosis múltiple o soriasis. En un modo de realización descrito en el presente documento, los sujetos a los que se les administra la composición farmacéutica oral como se describe en el presente documento presentan un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio de desde aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 3,5 horas.

30 Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende una composición de liberación controlada que comprende una formulación de un éster de fumarato útil para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de trastornos autoinmunitarios o neurodegenerativos generales, incluyendo, pero sin limitarse a dermatitis aguda, leucodistrofia suprarrenal, daño en el genoma inducido por la edad, enfermedad de Alexander, alopecia areata (total y universal), enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, angina de pecho, artritis, asma, enfermedades autoinmunitarias, esclerosis concéntrica de Baló, síndrome de Behçet, penfigoide ampolloso, enfermedad de Canavan, insuficiencia cardíaca, incluyendo insuficiencia ventricular izquierda, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central, hepatitis crónica activa (lupoide), dermatitis crónica, neuropatía periférica idiopática crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis de contacto, enfermedad de Crohn y enfermedad de Crohn cutánea, lupus cutáneo, sarcoidosis cutánea, retinopatía diabética, fibromialgia, enfermedad injerto contra huésped, granuloma anular, granulomas incluyendo anulares, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, infección vírica por hepatitis C, infección vírica por herpes simple, infección vírica por inmunodeficiencia humana, enfermedad de Huntington, enfermedad inflamatoria intestinal, trastorno del intestino irritable, isquemia, diabetes de tipo 1, enfermedad de Krabbe, liquen plano, degeneración macular, encefalomiopatía mitocondrial, amiotrofia monomélica, esclerosis múltiple (EM), infarto de miocardio, necrobiosis lipóidica, neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro, neurodematitis, neuromielitis óptica, dolor neuropático, neurosarcoidosis, enfermedades mediadas por NF- κ B, neuritis óptica, rechazo de trasplante de

5 órganos, síndromes paraneoplásicos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, pénfigo, anemia perniciosa, esclerosis lateral primaria, parálisis supranuclear progresiva, soriasis, artritis soriásica, piodermia gangrenosa, dolor radicular, dolor radiculopático, lesión por reperfusión, retinopatía pigmentaria, artritis reumatoide (AR), sarcoidosis, enfermedad de Schilder, cialgia, ciática, síndrome de Sjögren, mielopatía necrosante subaguda, tal como poliartritis, síndrome de Susac, lupus eritematoso diseminado (LED), tumores, mielitis transversa, colitis ulcerosa o síndrome de Zellweger.

10 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de trastornos autoinmunitarios o neurodegenerativos generales, incluyendo, pero sin limitarse a dermatitis aguda, leucodistrofia suprarrenal, daño en el genoma inducido por la edad, enfermedad de Alexander, alopecia areata (total y universal), enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, angina de pecho, artritis, asma, enfermedades autoinmunitarias, esclerosis concéntrica de Baló, síndrome de Behçet, penfigoide ampolloso, enfermedad de Canavan, insuficiencia cardíaca, incluyendo insuficiencia ventricular izquierda, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central, hepatitis crónica activa (lupoide), dermatitis crónica, neuropatía periférica idiopática crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis de contacto, enfermedad de Crohn y enfermedad de Crohn cutánea, lupus cutáneo, sarcoidosis cutánea, retinopatía diabética, fibromialgia, enfermedad injerto contra huésped, granuloma anular, granulomas incluyendo anulares, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, infección vírica por hepatitis C, infección vírica por herpes simple, infección vírica por inmunodeficiencia humana, enfermedad de Huntington, enfermedad inflamatoria intestinal, trastorno del intestino irritable, isquemia, diabetes de tipo 1, enfermedad de Krabbe, liquen plano, degeneración macular, encefalomiopatía mitocondrial, amiotrofia monomérica, esclerosis múltiple (EM), infarto de miocardio, necrobiosis lipóidica, neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro, neurodermatitis, neuromielitis óptica, dolor neuropático, neurosarcoidosis, enfermedades mediadas por NF- κ B, neuritis óptica, rechazo de trasplante de órganos, síndromes paraneoplásicos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, pénfigo, anemia perniciosa, esclerosis lateral primaria, parálisis supranuclear progresiva, soriasis, artritis soriásica, piodermia gangrenosa, dolor radicular, dolor radiculopático, lesión por reperfusión, retinopatía pigmentaria, artritis reumatoide (AR), sarcoidosis, sarcoidosis, enfermedad de Schilder, cialgia, ciática, síndrome de Sjögren, mielopatía necrosante subaguda, tal como poliartritis, síndrome de Susac, lupus eritematoso diseminado (LED), tumores, mielitis transversa, colitis ulcerosa o síndrome de Zellweger que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica oral que comprende una formulación de liberación controlada que comprende un éster de fumarato. En un modo de realización descrito en el presente documento, la composición farmacéutica oral comprende una cápsula blanda entérica y una matriz que comprende un éster de fumarato. En un aspecto, la composición farmacéutica comprende una cápsula blanda entérica de liberación controlada que comprende una formulación de un éster de fumarato. Como se describe en el presente documento, la composición farmacéutica puede ser una formulación de liberación inmediata, de liberación retardada, de liberación controlada o de liberación prolongada de un éster de fumarato.

40 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica oral que comprende una formulación de liberación inmediata, de liberación retardada, de liberación controlada o de liberación prolongada de un éster de fumarato. La invención es una composición farmacéutica oral que comprende una cápsula blanda entérica que encapsula fumarato de monometilo suspendido en una matriz líquida de liberación controlada de una fase que comprende vehículo lipídico o lipófilo. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan uno o más parámetros farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en (a) una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de metilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,03 mg/l a aproximadamente 2,41 mg/l y (b) un ABC_{global} de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 4,81 h mg/l a aproximadamente 11,2 h mg/l. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan uno o más parámetros farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en (a) una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,5 mg/l a aproximadamente 3,4 mg/l, (b) un $ABC_{0\rightarrow 12h}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 2,4 h mg/l a aproximadamente 5,5 h mg/l y (c) un $ABC_{0\rightarrow \infty}$ media que varía desde aproximadamente 2,4 h mg/l a aproximadamente 5,6 h mg/l. En otro aspecto, la formulación de éster de fumarato se encapsula en una cápsula blanda entérica. En otro aspecto, la cápsula contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la cápsula presentan uno o más parámetros farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en (a) un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio de desde aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 3,5 horas; (b) una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,5 mg/l a

aproximadamente 3,4 mg/l; (c) un $ABC_{0 \rightarrow 12h}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 2,4 h mg/l a aproximadamente 5,5 h mg/l; y (d) un $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ media que varía desde aproximadamente 2,4 h mg/l a aproximadamente 5,6 h mg/l.

5 En el presente documento también se describe una composición farmacéutica oral de una vez al día que comprende una formulación de liberación retardada o de liberación prolongada de un éster de fumarato. En un modo de realización es una composición farmacéutica de una vez al día que comprende una formulación de liberación controlada de fumarato de monometilo. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 480 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra una vez al día la forma de dosificación presentan uno o más parámetros farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en (a) una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,03 mg/l a aproximadamente 5,2 mg/l y (b) un $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 2,4 h mg/l a aproximadamente 15,5 h mg/l. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 480 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra una vez al día la forma de dosificación presentan uno o más parámetros farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en (a) una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,5 mg/l a aproximadamente 5,2 mg/l, (b) un $ABC_{0 \rightarrow 12h}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 2,4 h mg/l a aproximadamente 13,5 h mg/l y (c) un $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ media que varía desde aproximadamente 2,4 h mg/l a aproximadamente 15,5 h mg/l. En otro aspecto, la formulación de éster de fumarato se encapsula en una cápsula blanda entérica. En otro aspecto, la cápsula contiene una cantidad total de aproximadamente 480 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra una vez al día la cápsula presentan uno o más parámetros farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en (a) un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio de desde aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 10,5 horas; (b) una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,5 mg/l a aproximadamente 5,2 mg/l; (c) un $ABC_{0 \rightarrow 12h}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 2,4 h mg/l a aproximadamente 13,5 h mg/l; y (d) un $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ media que varía desde aproximadamente 2,4 h mg/l a aproximadamente 15,5 h mg/l.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un éster de fumarato comprendido en cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento y una cantidad terapéutica de uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos eficaces para reducir los sofocos. El uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden ser aspirina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, ketoprofeno, celecoxib o una combinación de los mismos.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento que contienen un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se metaboliza en fumarato de monometilo, en el que dicha administración de la composición proporciona uno o más de los siguientes parámetros farmacocinéticos: (a) un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio de desde aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 10,5 horas; (b) una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,03 mg/l a aproximadamente 5,2 mg/l; (c) un ABC_{global} de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 4,81 h mg/l a aproximadamente 15,2 h mg/l; (d) un $ABC_{0 \rightarrow 12h}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 2,4 h mg/l a aproximadamente 13,5 h mg/l; y (e) un $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ media que varía desde aproximadamente 2,4 h mg/l a aproximadamente 15,5 h mg/l.

Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para su administración a un sujeto que tiene esclerosis múltiple, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ésteres de fumarato, en la que la administración es suficiente para lograr una reducción de aproximadamente 0,224 de la tasa de recidiva anualizada en relación con el valor de referencia en el sujeto sin inducir sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas en el sujeto. En un aspecto, el sujeto experimenta uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas a una tasa de menos de aproximadamente un 10 %. En otro aspecto, el sujeto es un niño. En un aspecto, el niño es mayor de 9 años.

ES 2 817 584 T3

- 5 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ésteres de fumarato comprendidos en una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 a un sujeto que lo necesite, en el que el sujeto logra una reducción de la tasa de recidiva anualizada en relación con el valor de referencia sin experimentar sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas. El sujeto puede experimentar uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas a una tasa de menos de aproximadamente un 10 %. El sujeto puede ser un niño, tal como un niño mayor de 9 años.
- 10 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de esclerosis múltiple o soriasis, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ésteres de fumarato comprendidos en cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento a un sujeto con esclerosis múltiple, en el que la administración es suficiente para lograr una reducción de aproximadamente 0,224 de la tasa de recidiva anualizada en relación con el valor de referencia en el sujeto sin inducir sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas en el sujeto. El sujeto puede experimentar uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas a una tasa de menos de aproximadamente un 10 %. El sujeto puede ser un niño, tal como un niño mayor de 9 años.
- 15 Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para su administración a un sujeto que tiene un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ésteres de fumarato, en la que la administración es suficiente para lograr una reducción de aproximadamente 0,224 de la tasa de recidiva anualizada en relación con el valor de referencia en el sujeto sin inducir sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas en el sujeto y en la que la administración no requiere ajuste de la dosis de la composición farmacéutica. En un aspecto, el sujeto experimenta uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas a una tasa de menos de aproximadamente un 10 %. En otro aspecto, el sujeto es un niño. En un aspecto, el niño es mayor de 9 años.
- 20 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ésteres de fumarato comprendidos en cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento a un sujeto que lo necesite, en el que la administración es suficiente para lograr una reducción de aproximadamente 0,224 de la tasa de recidiva anualizada en relación con el valor de referencia en el sujeto sin inducir sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas en el sujeto y en el que la administración no requiere ajuste de la dosis de la composición farmacéutica. El sujeto puede experimentar uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas a una tasa de menos de aproximadamente un 10 %. El sujeto puede ser un niño, tal como un niño mayor de 9 años.
- 25 En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento para su administración a un sujeto que tiene un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ésteres de fumarato, en la que la composición farmacéutica es estable a 25 °C y un 60 % de HR durante al menos 1 año.
- 30 Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ésteres de fumarato para su administración a un sujeto al que se le ha diagnosticado esclerosis múltiple o soriasis.
- 35 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un éster de fumarato comprendido en cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.
- 40 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un éster de fumarato comprendido en cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.
- 45 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un éster de fumarato comprendido en cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.
- 50 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un éster de fumarato comprendido en cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.
- 55 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un éster de fumarato comprendido en cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

ES 2 817 584 T3

5 neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un éster de fumarato comprendido en cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento y una cantidad terapéutica de un antagonista del receptor de leucotrienos. En un aspecto, el antagonista del receptor de leucotrienos comprende montelukast o zafirlukast.

Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende un relleno de matriz que comprende cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento en las tablas 1, 2 y 5-23.

10 Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende un éster de fumarato, en la que la composición farmacéutica presenta una velocidad de disolución *in vitro* (% de disolución por minuto) a pH 6,8, como se muestra en cualquiera de los dibujos 2-12 descritos en el presente documento.

15 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un éster de fumarato comprendido en cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, en el que la
20 composición presenta una velocidad de disolución *in vitro* (% de disolución por minuto) a pH 6,8, como se muestra en cualquiera de los dibujos 2-12 descritos en el presente documento.

Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende un éster de fumarato, en la que la composición farmacéutica presenta una velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 que comprende de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 80 % de disolución después de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 480 minutos.
25

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un éster de fumarato comprendido en cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, en el que la composición farmacéutica presenta una velocidad de disolución *in vitro* (% de disolución por minuto) a pH 6,8, como se muestra en cualquiera de los dibujos 2-12 descritos en el presente documento.
30

35 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de trastornos autoinmunitarios o neurodegenerativos generales, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un éster de fumarato comprendido en cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, en el que la
40 composición farmacéutica se administra sin ajuste de la dosis de la composición farmacéutica y sin inducir sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas en el sujeto.

Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de trastornos autoinmunitarios o neurodegenerativos generales, que comprende un éster de fumarato, en la que la
45 composición farmacéutica se administra sin ajuste de la dosis de la composición farmacéutica y sin inducir sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas en el sujeto.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIGURA 1. Esquema para fabricar cápsulas blandas entéricas que comprenden una matriz de FDM.

FIGURA 2. Disolución de cápsulas blandas entéricas que comprenden dos formulaciones de FDM.

50 FIGURA 3. Estabilidad de la cápsula blanda entérica de FDM.

FIGURA 4. Liberación de FDM en cápsulas blandas entéricas.

ES 2 817 584 T3

FIGURA 5. Los tensioactivos afectan a la velocidad de liberación de FDM.

FIGURA 6. La concentración de polivinilpirrolidona afecta a la velocidad de liberación de FDM.

FIGURA 7. Las cápsulas blandas entéricas de FDM son susceptibles de liberación controlada o prolongada.

FIGURA 8. El tamaño de partícula de FDM afecta a la velocidad de liberación.

5 FIGURA 9. Disolución en dos etapas de los lotes de aplicación.

FIGURA 10. Disolución en dos etapas del lote conforme a las NCF en comparación con los lotes de aplicación.

FIGURA 11. Efectos de povidona K30 y PEG 600 sobre la velocidad de liberación de FDM.

FIGURA 12. Disolución en dos etapas de cápsula blanda entérica de FDM de 120 mg.

10 FIGURA 13. Estabilidad de la cápsula blanda entérica de FDM a T_0 y después de condiciones a los 3 y 6 meses.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas de ésteres de fumarato, tales como fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo, otros ésteres de fumarato farmacológicamente activos o combinaciones de los mismos.

20 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento proporcionan rellenos de matriz de ésteres de fumarato, tales como fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o combinaciones de los mismos, y procedimientos para la preparación de los mismos. En el presente documento también se describen composiciones y procedimientos para fabricar ésteres de fumarato, fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o combinaciones de los mismos, de liberación controlada, retardada o prolongada, como cápsulas blandas entéricas. En un modo de realización descrito en el presente documento, la composición farmacéutica de éster de fumarato se dispone en una cubierta de cápsula blanda entérica. En otro modo de realización, el éster de fumarato está en forma de micropartículas sólidas de tamaño definido en una matriz que comprende un vehículo lipídico o lipófilo.

25 Como se usa en el presente documento, el término "éster de fumarato" o "EAF" se refiere a cualquier éster de fumarato de dialquilo farmacológicamente activo, tal como fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo, u otros ésteres de fumarato, ácidos, sales, o derivados de los mismos, y combinaciones o mezclas de cualquiera de los anteriores.

30 Los términos "ingrediente activo" o "ingrediente farmacéutico activo", como se usa en el presente documento, se refieren a un agente farmacéutico, ingrediente activo, compuesto o sustancia, composiciones o mezclas de los mismos, que proporcionan un efecto farmacológico, a menudo beneficioso.

35 Los términos "dosificación" o "dosis" como se usa en el presente documento indican cualquier forma de la formulación del ingrediente activo que contiene una cantidad suficiente para producir un efecto terapéutico con una única administración. La forma de dosificación usada en el presente documento es para su administración oral. Las formas de dosificación orales preferentes son cápsulas blandas, o, preferentemente, cápsulas blandas entéricas.

Los términos "carga de ingrediente farmacéutico activo" o "carga de fármaco" como se usa en el presente documento se refieren a la cantidad (masa) del ingrediente farmacéutico activo comprendido en un único relleno de cápsula blanda.

40 El término "formulación" o "composición" como se usa en el presente documento se refiere al fármaco en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables. Este término incluye formulaciones administrables por vía oral, así como formulaciones administrables mediante otros medios.

El término "ajuste de la dosis" como se usa en el presente documento se refiere al incremento creciente de la dosificación del fármaco a una concentración que proporcione el efecto terapéutico óptimo.

45 El término "liberación controlada" como se usa en el presente documento se refiere a una composición que no libera inmediatamente un ingrediente activo. "Liberación controlada" como se usa en el presente documento

ES 2 817 584 T3

engloba los términos "liberación modificada", "liberación sostenida", "liberación prolongada" y "liberación retardada".

5 El término "liberación retardada" como se usa en el presente documento se refiere a una composición que libera un ingrediente activo de acuerdo con un perfil deseado durante un periodo prolongado en condiciones fisiológicas o en una prueba *in vitro*. Por "periodo prolongado" se entiende un periodo continuo de tiempo de al menos aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora; aproximadamente de 2 horas; aproximadamente 4 horas; aproximadamente 6 horas; aproximadamente 8 horas; aproximadamente 10 horas; aproximadamente 12 horas; aproximadamente 14 horas; aproximadamente 16 horas; aproximadamente 18 horas; aproximadamente 20 horas, aproximadamente 24 horas; o incluso más tiempo.

10 El término "liberación modificada" como se usa en el presente documento se refiere a una composición que libera un ingrediente activo a una velocidad más lenta que una formulación de liberación inmediata en condiciones fisiológicas o en una prueba *in vitro*.

15 El término "liberación sostenida" como se usa en el presente documento se refiere a una composición que libera un ingrediente activo durante un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo, minutos, horas o días, de tal manera que se libere inicialmente menos de todo el ingrediente activo. Una velocidad de liberación sostenida puede proporcionar, por ejemplo, una liberación de una determinada cantidad especificada de un fármaco o ingrediente activo de una forma de dosificación, durante un determinado periodo, en condiciones fisiológicas o en una prueba *in vitro*.

20 El término "liberación prolongada" como se usa en el presente documento se refiere a una composición que libera un ingrediente activo durante un periodo prolongado, tal como de al menos aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora; aproximadamente 2 horas; aproximadamente 4 horas; aproximadamente 6 horas; aproximadamente 8 horas; aproximadamente 10 horas; aproximadamente 12 horas; aproximadamente 14 horas; aproximadamente 16 horas; aproximadamente 18 horas; aproximadamente 20 horas, aproximadamente 24 horas; o incluso más tiempo; específicamente durante un periodo de al menos 18 horas en condiciones fisiológicas o en un ensayo *in vitro*.

25 El término " $C_{\text{máx}}$ " como se usa en el presente documento se refiere a la concentración sanguínea máxima observada (plasma, suero o sangre entera) o a la concentración sanguínea máxima calculada o estimada a partir de una curva de concentración con respecto al tiempo, y se expresa en unidades de mg/l o ng/ml, según proceda.

30 El término " $C_{\text{mín}}$ " como se usa en el presente documento se refiere a la concentración sanguínea mínima observada (plasma, suero o sangre entera) o a la concentración sanguínea mínima calculada o estimada a partir de una curva de concentración con respecto al tiempo, y se expresa en unidades de mg/l o ng/ml, según proceda.

35 El término " C_{pron} " como se usa en el presente documento se refiere a la concentración sanguínea (plasma, suero o sangre entera) del fármaco en el intervalo de dosificación, se calcula como $ABC/\text{intervalo de dosificación}$ y se expresa en unidades de mg/l o ng/ml, según proceda.

El término " $T_{\text{máx}}$ " como se usa en el presente documento se refiere al tiempo después de la administración en el que tiene lugar la $C_{\text{máx}}$, y se expresa en unidades de horas (h) o minutos (min), según proceda.

40 El término " $ABC_{0 \rightarrow \tau}$ " como se usa en el presente documento se refiere al área bajo la curva de concentración sanguínea (plasma, suero o sangre entera) frente al tiempo desde el tiempo cero al tiempo tau (τ) en un intervalo de dosificación en el estado estacionario, donde tau es la duración del intervalo de dosificación, y se expresa en unidades de h mg/l o h ng/ml, según proceda. Por ejemplo, el término $ABC_{0 \rightarrow 12}$ como se usa en el presente documento se refiere al área bajo la curva de concentración frente al tiempo desde 0 a 12 horas.

45 El término " $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ " como se usa en el presente documento se refiere al área bajo la curva de concentración sanguínea (plasma, suero o sangre entera) frente al tiempo desde el tiempo 0 horas al infinito y se expresa en unidades de h mg/l o h ng/ml, según proceda.

50 El término " ABC_{global} " como se usa en el presente documento se refiere al área combinada bajo la curva de concentración sanguínea (plasma, suero o sangre entera) frente al tiempo, y se expresa en unidades de h mg/l (o h ng/ml) para al menos una o más dosis de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. En un aspecto, el " ABC_{global} " se refiere al área combinada bajo la curva de concentración sanguínea

ES 2 817 584 T3

frente al tiempo para al menos dos dosis de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

El término "tratar" se refiere a administrar un tratamiento en una cantidad, manera o modo eficaz para mejorar una afección, síntoma o parámetro asociado con un trastorno.

- 5 El término "profilaxis" se refiere a prevenir o reducir la progresión de un trastorno, en un grado estadísticamente significativo o bien en un grado detectable por un experto en la técnica.

El término "sustancialmente" como se usa en el presente documento significa en gran medida o de forma significativa, pero no completamente.

- 10 El término "aproximadamente" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier valor que esté dentro de una variación de hasta ± 10 % del valor modificado mediante el término "aproximadamente".

Como se usa en el presente documento, "un" o "unos" significa uno o más, a menos que se especifique de otro modo.

Los términos tales como "incluir", "que incluye", "contener", "que contiene" y similares significan "que comprende".

- 15 El término "o" puede ser conjuntivo o disyuntivo.

Según la invención, se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende una cápsula blanda entérica que encapsula fumarato de monometilo suspendido en una matriz líquida de liberación controlada de una fase que comprende un vehículo lipídico o lipófilo.

En otro modo de realización, la cápsula blanda entérica proporciona propiedades de liberación controlada.

- 20 El relleno de matriz proporciona propiedades de liberación controlada. Dichos rellenos de matriz de liberación controlada se describen en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2005/009409; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º US 2006/0115527; las patentes de EE. UU. n.ºs 8.293.270; y 8.333.989. Como se describe en el presente documento, la matriz está configurada para proporcionar una liberación controlada, liberación prolongada, liberación sostenida, liberación retardada o combinaciones de las mismas.

En otro modo de realización, la matriz comprende un vehículo lipídico o lipófilo que proporciona una suspensión de micropartículas de éster de fumarato que tienen tamaños definidos. En un aspecto, una cápsula blanda entérica que comprende una suspensión de micropartículas de éster de fumarato proporciona una administración de liberación controlada del éster de fumarato.

- 30 En otro modo de realización, la composición farmacéutica comprende rellenos de matriz para fumarato de monometilo basados en lípidos o vehículos lipófilos. En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden rellenos de matriz para ésteres de fumarato, tales como fumarato de dimetilo o derivados de los mismos, basados en lípidos o vehículos lipófilos. Las matrices descritas tienen una superficie hidrófoba (lipófila) en contacto con la cubierta de cápsula entérica blanda hidrófila para minimizar cualquier posible interacción cubierta-relleno, tal como cuando las cápsulas blandas entéricas se rellenan de vehículos hidrófilos.

- 35 En el presente documento se describen procedimientos para fabricar rellenos de matriz que comprenden ésteres de fumarato, tales como fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o derivados de los mismos, en una cápsula blanda entérica de liberación controlada en forma de suspensión, donde parte o todo el éster de fumarato se suspende en la matriz. También se proporcionan composiciones y formulaciones donde el éster de fumarato se incorpora en una matriz de una fase. En el presente documento también se describen composiciones y formulaciones donde el éster de fumarato se incorpora a una matriz de dos fases.

- 40 En el presente documento también se describen procedimientos para fabricar rellenos de matriz que comprenden ésteres de fumarato o derivados de los mismos, en una cápsula blanda entérica de liberación retardada en forma de suspensión, donde parte o todo el éster de fumarato se suspende en la matriz.

45 En el presente documento se describen procedimientos para fabricar rellenos de matriz que comprenden ésteres de fumarato o derivados de los mismos, en una cápsula blanda entérica de liberación prolongada en forma de suspensión, donde parte o todo el éster de fumarato se suspende en la matriz.

Otro modo de realización es una cápsula blanda entérica de liberación controlada que tiene una cubierta y un relleno de matriz, en la que el relleno de matriz incluye fumarato de monometilo suspendido como partículas sólidas en un vehículo lipídico o lipófilo. En el presente documento también se describe cuando el relleno de matriz incluye ésteres de fumarato, tales como fumarato de dimetilo y derivados de los mismos. En otro modo de realización, el vehículo lipídico o lipófilo comprende un aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado, ácido graso, cera, éster de ácido graso o una combinación de los mismos.

Los vehículos lipídicos o lipófilos ejemplares comprenden aceite de vaselina; aceite de vaselina fluido; aceites naturales (por ejemplo, vegetal, de maíz, de colza, de girasol, de soja, de oliva, de coco, de cacao, de cacahuete, de almendras, de semilla de algodón, pérsico, de sésamo, de escualano, de ricino, de hígado de bacalao), aceite vegetal hidrogenado; aceites parcialmente hidrogenados; cera de abeja; cera de abeja polietoxilada; vaselina; ceras normales; monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de cadena media; alcoholes alifáticos superiores; ácidos alifáticos superiores; ácidos grasos de cadena larga; ácidos grasos saturados o insaturados; ácidos grasos hidrogenados; glicéridos de ácidos grasos; glicéridos oleicos polioxiethylados; monoglicéridos y diglicéridos; glicéridos mono, bi o trisustituidos; ésteres de monooleato de glicerol; monocaprato de glicerol; monocaprilato de glicerilo; dicaprilato de propilenglicol; monolaurato de propilenglicol; palmitoestearato de glicerilo; behenato de glicerilo; palmitoestearato de dietilenglicol; estearato de polietilenglicol; palmitoestearato de polioxiethylenglicol; monopalmitoestearato de glicerilo; palmitato de cetilo; palmitoestearato de polietilenglicol; dimetilpolisiloxano; behenato de mono o diglicerilo; alcoholes grasos asociados con alcoholes grasos polietoxilados; alcohol cetílico; octilododecanol; alcohol miristílico; miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ácido esteárico o alcohol estearílico, entre otros, o combinaciones de los mismos.

En un modo de realización, la matriz comprende un disolvente o agente potenciador de la solubilidad. Los disolventes o agentes potenciadores de la solubilidad ejemplares útiles para los rellenos de matriz descritos en el presente documento incluyen Capmul® MCM, Captex® 355, Cremophor® RH 40, croscarmelosa, crospovidona, crospovidona CL, crospovidona CL-F, crospovidona CL-M, Imwitor® 742, Kollidon® CL, Kollidon® CL-F, Kollidon® CL-M, Labrafac™ Lipophile WL 1349, Labrafil® M2125CS, Labrasol®, Lutrol® F 68, Maisine™ 35-1, manitol, Miglyol® 812, Pearlitol® Flash, Peceol®, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polietilenglicol 3350, Plurol® Oleique CC 497, povidona K 17, povidona K 30, propilenglicol o combinaciones de los mismos.

En un modo de realización, la matriz comprende partículas sólidas de éster de fumarato suspendidas en un vehículo lipídico o lipófilo de aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado, ácido graso, éster de ácido graso o una combinación de los mismos. La matriz también puede comprender disolventes y agentes de suspensión, tales como polietilenglicoles de peso molecular que varía desde aproximadamente 200 a aproximadamente 8000, polivinilpirrolidona o combinaciones de los mismos.

En otro modo de realización, el relleno de matriz comprende un regulador de la liberación, tal como una sal de ácido graso, éster de ácido graso o derivado polioxiethylenado de ácido graso. El regulador de la liberación también puede ser un tensioactivo que tenga un valor de equilibrio hidrófilo/lipófilo (EHL) de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40. La característica de EHL de los tensioactivos se puede determinar de acuerdo con "Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences, "Cuarta Edición, pp. 371-373, A. Martin, Ed., Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia (1993).

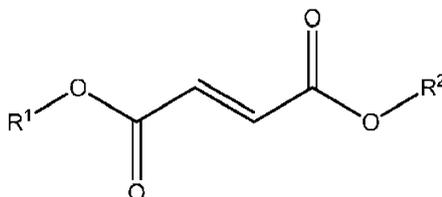
En otro modo de realización, la matriz comprende agentes emulsionantes o solubilizantes, tales como goma arábica, colesterol, dietanolamina, monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, lecitina, mono y diglicéridos, monoetanolaminas, ácido oleico, alcohol oleílico, poloxámero, estearato de polioxiethyleno 50, aceite de ricino polioxiilo 35, aceite de ricino hidrogenado polioxiilo 40, éter oleílico polioxiilo 10, éter cetoestearílico polioxiilo 20, estearato de polioxiilo 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, diacetato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, laurilsulfato de sodio, estearato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, ácido esteárico, trolamina, cera emulsionante o combinaciones de los mismos.

En otro modo de realización, la matriz comprende un agente neutralizante. Sin quedar vinculado a ninguna teoría, el agente neutralizante estabiliza el éster de fumarato en el relleno de matriz previniendo la hidrólisis. Además, sin quedar vinculado a ninguna teoría, el agente neutralizante estabiliza la cubierta de cápsula blanda entérica formando sales con los restos de acrilato de metilo de la cubierta de cápsula. En un aspecto, el agente neutralizante comprende un ácido orgánico, éster o sal. En otro aspecto, el agente neutralizante comprende al menos uno de lactato, fumarato, caprilato, caprato, oleato, maleato, succinato, tartrato, citrato, glutamato, gluconato, ésteres o sales de los mismos, o combinaciones de los mismos. En un aspecto, el agente neutralizante es ácido láctico.

En el presente documento se describe una matriz que incluye una fase interna hidrófila y una fase externa lipídica o lipófila. La fase interna hidrófila comprende polipropilenglicol o polietilenglicol de peso molecular que varía desde aproximadamente 200 a aproximadamente 8000. En otro modo de realización, la fase interna comprende soluciones hidroalcohólicas de derivados de celulosa, poliacrilatos, polímeros polivinílicos o combinaciones de los mismos. En un modo de realización, la fase interna comprende metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(metacrilato de metilo) o polivinilpirrolidona (PVP). En un modo de realización, la fase interna del estado de la matriz es "fluida" o "estructurada". Una fase interna "fluida", como se usa en el presente documento, significa un líquido completamente fluido cuyos glóbulos se puedan agregar para formar un glóbulo más grande. Una fase interna "estructurada", como se usa en el presente documento, significa un sólido, semisólido o una gelatina cuya forma sea relativamente estable y normalmente no se agregue para formar un glóbulo grande. Una fase interna estructurada puede proporcionar una liberación controlada del fármaco y estabilizar el estado físico de la matriz. Sin quedar vinculado a ninguna teoría, la naturaleza estructurada de la matriz impide la solvatación o difusión del éster de fumarato fuera de la matriz. En otro modo de realización, la fase externa comprende un aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado, ácido graso, éster de ácido graso, cera o una combinación de los mismos. En otro modo de realización, el éster de fumarato se dispersa en la fase interna como una forma de suspensión.

En el presente documento también se describe una matriz cuyo relleno es de tipo emulsión, donde el éster de fumarato se distribuye en una o ambas de las fases externa (lipófila) como interna. La fase externa del relleno de matriz de emulsión comprende vehículos lipídicos o lipófilos similares a los descritos en el presente documento. El éster de fumarato se puede dispersar en la fase interna como una solución o como una suspensión. Por ejemplo, se incorpora una porción del éster de fumarato en forma de polvo en la fase interna, mientras que se dispersa otra porción en la fase externa como partículas sólidas. Una matriz de tipo emulsión puede comprender un tensioactivo o una combinación de tensioactivos que tengan valores de EHL que varíen desde aproximadamente 2 a aproximadamente 40, incluyendo todos los números enteros en el intervalo especificado. En un aspecto, el intervalo de EHL comprende desde aproximadamente 8 a aproximadamente 20, incluyendo todos los números enteros en el intervalo especificado.

En un modo de realización, la composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende una cápsula blanda entérica que comprende una matriz que comprende un vehículo lipídico o lipófilo que proporciona la suspensión de fumarato de monometilo. En el presente documento también se describen otros ésteres de fumarato, tales como en los que el éster de fumarato es un fumarato de dialquilo de fórmula I:



en la que R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, representan independientemente un radical alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que puede estar sustituido opcionalmente con halógeno (Cl, F, I, Br), hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, nitro o ciano para preparar una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

Los radicales alquilo C₁₋₂₀, los radicales alquilo C₁₋₈ y los radicales alquilo C₄₋₅ son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, pentilo, ciclopentilo, 2-etilhexilo, hexilo, ciclohexilo, heptilo, cicloheptilo, octilo, vinilo, alilo, 2-hidroxietilo, 2 o 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, metoximetilo o 2- o 3-metoxipropilo. Al menos uno de R¹ o R² puede ser un alquilo C₁₋₅, especialmente metilo o etilo. R¹ y R² pueden ser radicales alquilo C₁₋₅ iguales o diferentes, tales como metilo, etilo, *n*-propilo o *t*-butilo. R¹ y R² pueden ser radicales alquilo C₁₋₅ iguales o diferentes, tales como metilo y etilo. R¹ y R² pueden ser idénticos y son metilo o etilo. El éster de fumarato puede ser fumarato de dimetilo, fumarato de metiletilo o fumarato de dietilo. El éster de fumarato puede ser fumarato de dimetilo o una combinación de los mismos. Según la invención, el éster de fumarato es fumarato de monometilo. En el presente documento también se describe cuando el éster de fumarato es fumarato de dimetilo.

En un modo de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender sales farmacéuticamente aceptables del ingrediente activo. El término "sales farmacéuticamente aceptables" de un ingrediente activo incluye sales de metal alcalino, tales como sales de sodio o potasio, sales de metal alcalinotérreo, tales como, por ejemplo, sales de calcio y magnesio, y sales con ácido orgánico o inorgánico, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido

fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, entre otros. En otro modo de realización, el ingrediente activo también puede estar en forma de moléculas cargadas o no cargadas, complejos moleculares, solvatos o anhidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si fuera pertinente, isómeros, enantiómeros, mezclas racémicas o mezclas individuales de los mismos. En otro modo de realización, el ingrediente farmacéutico activo puede estar en cualquiera de sus formas cristalina, polimorfa, semicristalina, amorfa o poliamorfa, o mezclas de las mismas.

Los ésteres de fumarato descritos en el presente documento se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, los documentos EP 0 312 697 y las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. n.ºs US 2013/0295169; US 2014/0179779; y US 2014/0200363.

Según la invención, se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende una cápsula blanda entérica que encapsula fumarato de monometilo suspendido en una matriz activa de liberación controlada de una fase que comprende un vehículo lipídico o lipófilo. Como se describe en el presente documento, la composición farmacéutica puede comprender un ingrediente activo o fármaco. El ingrediente activo puede ser un éster de fumarato farmacológicamente activo. El ingrediente activo puede ser un fumarato de dialquilo. El ingrediente activo puede ser un éster de fumarato o una combinación de ésteres de fumarato. El ingrediente activo puede ser fumarato de dimetilo. El ingrediente activo puede ser una combinación de fumarato de dimetilo y fumarato de monometilo. El ingrediente activo puede ser una combinación de fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo y otros ésteres de fumarato, ácidos, sales farmacológicamente activos, o derivados de los mismos. El ingrediente activo o fármaco puede comprender fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo, otros ésteres de fumarato, ácidos o sales farmacológicamente activos, derivados de los mismos, o combinaciones de los mismos. El ingrediente activo puede comprender fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo, o derivados de los mismos, combinado con aspirina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, ketoprofeno, celecoxib, otros fármacos activos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o combinaciones de los mismos. En un modo de realización, la composición farmacéutica puede comprender un éster de fumarato combinado con aspirina.

En otro modo de realización, la composición farmacéutica comprende un éster de fumarato combinado con uno o más antagonistas del receptor de leucotrienos. En otro modo de realización, la composición farmacéutica comprende un éster de fumarato combinado con montelukast (Singulair®) o zafirlukast (Accolate®). En otro modo de realización, la composición farmacéutica comprende un éster de fumarato combinado con montelukast o zafirlukast y un AINE. En otro modo de realización, la composición farmacéutica comprende un éster de fumarato combinado con montelukast o zafirlukast y aspirina.

En un modo de realización, el intervalo de proporción de éster de fumarato con respecto a matriz comprende desde aproximadamente 1:50 a aproximadamente 1:1 en peso, incluyendo todas las proporciones en el intervalo especificado. En otro modo de realización, el intervalo de proporción de éster de fumarato con respecto a matriz comprende desde aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:1 en peso, incluyendo todas las proporciones en el intervalo especificado. En un aspecto, la proporción de éster de fumarato con respecto a matriz comprende de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 1:1 en peso, incluyendo todas las proporciones en el intervalo especificado. En otro aspecto, el intervalo de proporción de éster de fumarato con respecto a matriz comprende desde aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:1 en peso, incluyendo todas las proporciones en el intervalo especificado. En otro aspecto, la proporción de éster de fumarato con respecto a matriz es de aproximadamente 1:5; aproximadamente 1:4; aproximadamente 1:3; aproximadamente 1:2; aproximadamente 1:1; o aproximadamente 0,5:1. En otros aspectos, la proporción de éster de fumarato con respecto a matriz es de 1:3,5; 1:3,1; 1:2,9; 1:2,3; o 1:1,5.

En un modo de realización, el ingrediente activo comprende de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 70 % de la matriz, incluyéndose cada número entero en el intervalo especificado. En otro modo de realización, el ingrediente activo comprende aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 20 %; aproximadamente un 15 %; aproximadamente un 10 %; aproximadamente un 5 %; aproximadamente un 2 %, o aproximadamente un 1 % de la matriz. En un aspecto, el ingrediente activo comprende aproximadamente un 64 % de la matriz. En otro modo de realización, el ingrediente activo comprende aproximadamente un 57 % de la matriz. En otro modo de realización, el ingrediente activo comprende aproximadamente un 50 % de la matriz. En otro modo de realización, el ingrediente activo comprende aproximadamente un 32 % de la matriz. En otro modo de realización, el ingrediente activo comprende aproximadamente un 30 % de la matriz. En otro modo de realización, el ingrediente activo comprende aproximadamente un 25 % de la matriz.

En un modo de realización, las partículas de éster de fumarato sólidas se muelen o micronizan. En un modo de realización, el éster de fumarato comprende un intervalo de tamaños de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 μm , incluyéndose cada número entero en el intervalo especificado. En un aspecto, las

ES 2 817 584 T3

partículas de éster de fumarato sólidas micronizadas tienen distribuciones de partículas promedio de 1 µm, 2 µm, aproximadamente 5 µm, aproximadamente 10 µm, aproximadamente 15 µm, aproximadamente 20 µm, aproximadamente 25 µm, aproximadamente 30 µm, aproximadamente 35 µm, aproximadamente 40 µm, aproximadamente 45 µm, aproximadamente 50 µm, aproximadamente 55 µm, aproximadamente 60 µm, 5 aproximadamente 65 µm, aproximadamente 70 µm, aproximadamente 75 µm, aproximadamente 80 µm, aproximadamente 85 µm, aproximadamente 90 µm, aproximadamente 95 µm, aproximadamente 100 µm, aproximadamente 105 µm, aproximadamente 110 µm, aproximadamente 115 µm, aproximadamente 120 µm, aproximadamente 125 µm, aproximadamente 130 µm, aproximadamente 135 µm, aproximadamente 140 µm, 10 aproximadamente 145 µm, aproximadamente 150 µm, aproximadamente 155 µm, aproximadamente 160 µm, aproximadamente 165 µm, aproximadamente 170 µm, aproximadamente 175 µm, aproximadamente 180 µm, aproximadamente 185 µm, aproximadamente 190 µm, aproximadamente 195 µm, aproximadamente 200 µm, aproximadamente 205 µm, aproximadamente 210 µm, aproximadamente 215 µm, aproximadamente 220 µm, aproximadamente 225 µm, aproximadamente 230 µm, aproximadamente 235 µm, aproximadamente 240 µm, aproximadamente 245 µm, aproximadamente 250 µm, aproximadamente 255 µm, aproximadamente 260 µm, 15 aproximadamente 265 µm, aproximadamente 270 µm, aproximadamente 275 µm, aproximadamente 280 µm, aproximadamente 285 µm, aproximadamente 290 µm, aproximadamente 295 µm, aproximadamente 300 µm, aproximadamente 305 µm, aproximadamente 310 µm, aproximadamente 315 µm, aproximadamente 320 µm, aproximadamente 325 µm, aproximadamente 330 µm, aproximadamente 335 µm, aproximadamente 340 µm, aproximadamente 345 µm, aproximadamente 350 µm, aproximadamente 355 µm, aproximadamente 360 µm, 20 aproximadamente 365 µm, aproximadamente 370 µm, aproximadamente 375 µm, aproximadamente 380 µm, aproximadamente 385 µm, aproximadamente 390 µm, aproximadamente 395 µm, aproximadamente 400 µm, aproximadamente 405 µm, aproximadamente 410 µm, aproximadamente 415 µm, aproximadamente 420 µm, aproximadamente 425 µm, aproximadamente 430 µm, aproximadamente 435 µm, aproximadamente 440 µm, aproximadamente 445 µm, aproximadamente 450 µm, aproximadamente 455 µm, aproximadamente 460 µm, 25 aproximadamente 465 µm, aproximadamente 470 µm, aproximadamente 475 µm, aproximadamente 480 µm, aproximadamente 485 µm, aproximadamente 490 µm, aproximadamente 495 µm, aproximadamente 500 µm o incluso más grandes. En otro aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato comprenden una distribución de tamaños de partícula, que comprende partículas de cualquiera de los tamaños anteriores.

En otro modo de realización, las partículas de éster de fumarato sólidas tienen distribuciones de tamaños de 30 partícula (DTP) medias de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 300 µm, incluyéndose cada número entero en el intervalo especificado. En un aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato comprenden distribuciones de tamaños de partículas medias de aproximadamente 20 µm, aproximadamente 30 µm, 40 µm, aproximadamente 50 µm, aproximadamente 60 µm, aproximadamente 70 µm, aproximadamente 80 µm, 35 aproximadamente 90 µm, aproximadamente 100 µm, aproximadamente 120 µm, aproximadamente 140 µm, aproximadamente 160 µm, aproximadamente 180 µm, aproximadamente 190 µm, aproximadamente 200 µm, aproximadamente 220 µm, aproximadamente 240 µm, aproximadamente 260 µm, aproximadamente 280 µm o aproximadamente 300 µm. En un aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato tienen una distribución de tamaños de partículas media de aproximadamente 260 µm. En un aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato tienen una distribución de tamaños de partículas media de aproximadamente 170 µm. En un aspecto, 40 las partículas sólidas de éster de fumarato tienen una distribución de tamaños de partículas media de aproximadamente 140 µm. En un aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato tienen una distribución de tamaños de partículas media de aproximadamente 90 µm. En un aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato tienen una distribución de tamaños de partículas media de aproximadamente 80 µm. En un aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato tienen una distribución de tamaños de partículas media de 45 aproximadamente 25 µm. En otro aspecto, la pluralidad de distribuciones de tamaños de partículas medias puede comprender partículas de aproximadamente 261 µm, aproximadamente 168 µm, aproximadamente 148 µm, aproximadamente 90 µm, aproximadamente 80 µm o aproximadamente 26 µm. En otro aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato tienen una distribución de tamaños de partículas media de menos de o 50 igual a aproximadamente 90 µm. En un aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato comprenden un d_{90} de menos de o igual a aproximadamente 90 µm ($d_{90} \leq 90$ µm).

En otro modo de realización, las partículas sólidas de éster de fumarato comprenden múltiples distribuciones de 55 tamaños de partículas. En un aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato pueden comprender una pluralidad de distribuciones de tamaños de partículas medias de desde aproximadamente 20 µm a aproximadamente 300 µm. En otro aspecto, la pluralidad de distribuciones de tamaños de partículas medias puede comprender combinaciones de aproximadamente 261 µm, aproximadamente 168 µm, aproximadamente 150 µm, aproximadamente 90 µm, aproximadamente 80 µm o aproximadamente 26 µm. En otro aspecto, las partículas sólidas de éster de fumarato comprenden una pluralidad de distribuciones de tamaños de partículas medias de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 260 µm en un único relleno de matriz. Se puede

ES 2 817 584 T3

combinar cualquiera de las distribuciones de tamaños de partícula de éster de fumarato anterior para proporcionar el perfil de liberación controlada deseado.

5 En el presente documento se describe un procedimiento para fabricar un relleno de matriz para una cápsula entérica blanda de liberación controlada que comprende partículas de ésteres de fumarato, tales como fumarato de dimetilo o fumarato de monometilo, de tamaños definidos. Las partículas pueden ser de una distribución de tamaños similares. Las partículas de éster de fumarato pueden comprender distribuciones de tamaños variables. Las partículas de éster de fumarato pueden comprender distribuciones de varios tamaños.

10 Las partículas de éster de fumarato pueden comprender una mezcla de distribuciones de tamaños más grandes y más pequeños. Sin quedar vinculado a ninguna teoría, las partículas más pequeñas se solubilizan y liberan, en general, más rápidamente que las partículas más grandes. La velocidad de liberación se puede ajustar para lograr un margen terapéutico específico durante un periodo definido y producir composiciones de liberación controlada, de liberación retardada o de liberación prolongada combinando múltiples distribuciones de partículas de éster de fumarato.

15 En el presente documento se describe un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende éster(es) de fumarato donde el éster de fumarato no se sublima durante el procesamiento, la fabricación, después de la producción o durante el almacenamiento. Las cápsulas entéricas blandas que comprenden el éster de fumarato en los rellenos de matriz descritos en el presente documento son estables durante meses o años. Sin quedar vinculado a ninguna teoría, se cree que suspender el éster de fumarato sólido en un vehículo lipídico o lipófilo que comprenda un ácido orgánico previene o retrasa la sublimación y estabiliza el éster de fumarato. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son estables a 25 °C y un 60 % de humedad relativa (HR) durante aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 12 meses o incluso más tiempo. En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son estables durante 1 año o más tiempo a 25 °C y un 60 % de HR. Como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son estables durante 2 años o más tiempo a 25 °C y un 60 % de HR.

30 En el presente documento se describe un procedimiento para preparar una matriz farmacéutica que comprende un éster de fumarato. Un esquema ejemplar de un procedimiento de fabricación se muestra en la **figura 1**. El procedimiento comprende aplicar calor a los componentes de la matriz durante el mezclado o antes del mezclado en aproximadamente el punto de fusión de la composición de relleno de matriz; y, a continuación, mezclar el éster de fumarato con los ingredientes de la matriz lipídica o lipófila usando fuerzas mecánicas o ultrasónicas para formar el relleno de matriz. El relleno de matriz es fluido, de tal manera que se pueda encapsular usando una máquina de encapsulación con rodillos de rotación. Los componentes de la matriz se pueden calentar a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 25 °C a aproximadamente 70 °C. Los componentes de la matriz se pueden calentar a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C.

40 En un modo de realización, la matriz comprende un vehículo lipídico o lipófilo, un agente neutralizante, excipientes y partículas sólidas de éster de fumarato. En otro aspecto, la matriz comprende polietilenglicoles, polivinilpirrolidonas, aceites y tensioactivos. En un aspecto, el tensioactivo comprende polisorbato 80 o aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40. En otro aspecto, la matriz comprende fumarato de dimetilo, una mezcla de mono y diglicéridos, polivinilpirrolidona, aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 y ácido láctico.

45 En el presente documento también se describe la matriz que comprende el éster de fumarato que comprende la composición mostrada en la **tabla 1**, incluyendo todas las posibles iteraciones de los intervalos especificados que proporcionan un 100 % del porcentaje en peso total de la composición.

Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
Fumarato de dimetilo (DTP 80 µm)	240	32
Capmul® MCM	375	50
Povidona K 30	15-52,5	0,01-7
Cremophor® RH 40	15-75	2-10
Ácido láctico	7,5-37,5	1-5

Tabla 1. Composición de relleno de matriz ejemplar		
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
TOTAL	750 mg	100 %

La matriz puede comprender aproximadamente un 32 % de éster de fumarato (DTP: 80 µm); aproximadamente un 50 % de una mezcla de mono y diglicéridos; al menos aproximadamente un 0,01-7 % de polivinilpirrolidona; al menos aproximadamente un 2-10 % de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 y al menos aproximadamente un 1-5 % de ácido láctico, incluyendo todas las iteraciones de los intervalos especificados. La composición puede prevenir la sublimación del EAF durante el procesamiento y la fabricación. La composición puede reducir la aparición de los síntomas de los efectos secundarios gastrointestinales. La composición puede ser estable durante al menos 6 meses a 25 °C a un 60 % de humedad relativa. La composición puede ser estable durante al menos 24 meses.

En un modo de realización, la matriz comprende la composición mostrada en la **tabla 2**, incluyendo todas las posibles iteraciones de los intervalos especificados que proporcionan un 100 % del porcentaje en peso total.

Tabla 2. Composición de relleno de matriz ejemplar		
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
DTP de fumarato de monometilo: d90 ≤ 90 µm	480	48-60
Capmul® MCM	216-470	25-48,0
Cremophor® RH 40	7,3-120	0,85-12,0
Povidona K 30	7,3-50	0,85-5,0
Ácido láctico	21,7-50	2,55-5,0
TOTAL	850 mg-1000 mg	100 %

En otro modo de realización, el relleno de matriz comprende aproximadamente un 32 % de éster de fumarato (DTP: ≤ 90 µm); de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 47 % de una mezcla de mono y diglicéridos; al menos aproximadamente un 0,01-7 % de polivinilpirrolidona; al menos aproximadamente un 0,85-12% de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 y al menos aproximadamente un 1-5 % de ácido láctico, incluyendo todas las iteraciones de los intervalos especificados. En un aspecto, la composición previene la sublimación del EAF durante el procesamiento y la fabricación. En otro aspecto, la composición reduce la aparición de los síntomas de cualquier efecto secundario gastrointestinal. En otro aspecto, la composición es estable durante al menos 6 meses a 25 °C a un 60 % de humedad relativa. En otro aspecto, la composición es estable durante al menos 24 meses a 25 °C a un 60 % de humedad relativa.

En un modo de realización, la composición farmacéutica de éster de fumarato comprende una cubierta de cápsula de gelatina blanda que comprende una matriz que comprende un éster de fumarato.

En un modo de realización, la composición farmacéutica de éster de fumarato comprende una cubierta de cápsula blanda entérica que comprende una matriz que comprende un éster de fumarato. Se describen cápsulas blandas entéricas en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2004/030658; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º US 2006/0165778; y la patente de EE. UU. n. 8.685.445. La cubierta de cápsula blanda entérica puede comprender uno o más polímeros formadores de película, uno o más polímeros entéricos insolubles en ácido, uno o más plastificantes, uno o más agentes neutralizantes de álcali, uno o más disolventes, opcionalmente uno o más colorantes y opcionalmente uno o más saborizantes u otros excipientes o aditivos farmacéuticos convencionalmente aceptados.

Los polímeros formadores de película que son útiles para crear cápsulas blandas entéricas son gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En un aspecto de la cubierta de cápsula blanda entérica descrita en el presente documento, el polímero formador de película es gelatina.

Los ejemplos de polímeros entéricos, insolubles en ácido, son los copolímeros de ácido acrílico y metacrilato, ftalato acetato de celulosa (CAP), acetato butirato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), sales de ácido algénico, tales como alginato de sodio o potasio o goma laca. Los copolímeros aniónicos de poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) basados en ácido metacrílico y metacrilato de metilo son, en particular, estables y son preferentes en algunos modos de realización. Se proporcionan poli(met)acrilatos (copolímero de ácido metacrílico), disponibles bajo el nombre comercial EUDRAGIT® (Evonik Industries AG,

ES 2 817 584 T3

- Essen, Alemania), como dispersiones acuosas o en polvo. En otro aspecto, el copolímero de ácido metacrílico comprende EUDRAGIT® L 30 D-55; EUDRAGIT® L 100-55; EUDRAGIT® L 100; EUDRAGIT® L 12.5; EUDRAGIT® S 100; EUDRAGIT® S 12.5; EUDRAGIT® FS 30 D; EUDRAGIT® E 100; EUDRAGIT® E 12.5; EUDRAGIT® E PO; EUDRAGIT® RL 100; EUDRAGIT® RL PO; EUDRAGIT® RL 30 D; EUDRAGIT® RL 12.5; EUDRAGIT® RS 100; EUDRAGIT® RS PO; EUDRAGIT® RS 30 D; EUDRAGIT® RS 12.5; EUDRAGIT® NE 30 D; EUDRAGIT® NE 40 D; EUDRAGIT® NM 30 D; otros polímeros de poli(met)acrilato; o una mezcla de los mismos. En un aspecto, el polímero entérico es EUDRAGIT® L 100, un copolímero de ácido metacrílico, de tipo A. Las especificaciones sobre el polímero insoluble en ácido se detallan en la Farmacopea de los Estados Unidos y en diversas fichas técnicas.
- En otro modo de realización descrito en el presente documento, el polímero entérico en la cubierta de cápsula blanda entérica comprende poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 (por ejemplo, EUDRAGIT® L 100-55). En un modo de realización descrito en el presente documento, el polímero entérico comprende poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 2:1 (por ejemplo, EUDRAGIT® NE 40 D). En otro modo de realización descrito en el presente documento, el polímero entérico comprende poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1 (por ejemplo, EUDRAGIT® FS 30 D). En otro modo de realización descrito en el presente documento, el polímero entérico comprende una combinación de poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 y poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1. En otro modo de realización, el polímero entérico comprende una combinación de poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 y poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 2:1. En otro modo de realización, el polímero entérico comprende una combinación de poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 2:1, y poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1.
- En otro modo de realización, los plastificantes que son útiles para crear cápsulas blandas entéricas como se describe en el presente documento son glicerol, sorbitol, polietilenglicol, ácido cítrico, ésteres del ácido cítrico, tal como citrato de trietilo, o combinaciones de los mismos. Se ajusta la proporción en peso entre el polímero formador de película, el polímero entérico insoluble en ácido y el plastificante de modo que la masa de gelatina sea fluida y no demasiado viscosa, y se pueda convertir en cápsulas blandas usando procedimientos de encapsulación con rodillos de rotación.
- En un modo de realización, se preparan composiciones de cubierta de cápsula blanda entérica disolviendo el polímero entérico insoluble en ácido en una solución acuosa de un agente neutralizante de álcali tal como amoníaco, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o aminas líquidas tales como trietanolamina o etilendiamina. Se ajusta la cantidad de álcali para dar un valor de pH final de la masa de gelatina de menos de o igual a aproximadamente pH 9,0. En un modo de realización, el pH final no es superior a 8,5. El agente neutralizante de álcali volátil, amoníaco, es preferente. A continuación, el polímero formador de película se puede combinar con el plastificante y disolvente y, a continuación, combinarse con la gelatina insoluble en ácido para preparar una mezcla homogénea final en un recipiente controlado por calor con desgasificación mediante vacío. El efímero amoníaco se evapora durante la desgasificación. Usando el procedimiento anterior, las concentraciones de álcali no requieren calentamiento o neutralización con ácido a fin de neutralizar la masa de gelatina.
- En otro modo de realización descrito en el presente documento, se prepara la cubierta de cápsula blanda entérica usando una dispersión acuosa del polímero insoluble en ácido añadiendo un agente neutralizante de álcali, tal como hidróxidos de amonio, sodio o potasio, otros álcalis, o una combinación de los mismos que provocará que el polímero entérico insoluble en ácido se disuelva. A continuación, el polímero formador de película humedecido con plastificante se puede mezclar con la solución del polímero insoluble en ácido. En un modo de realización, los polímeros entéricos insolubles en ácido en forma de sales de las bases o álcalis como se describe en el presente documento se disuelven directamente en agua y se mezclan con el polímero formador de película humedecido con plastificante.
- En un modo de realización descrito en el presente documento, los polímeros entéricos insolubles en ácido en forma de sales de las bases o álcalis descritos en el presente documento se disuelven directamente en agua y se mezclan con el polímero formador de película humedecido con plastificante. En otro modo de realización descrito en el presente documento, se usa una dispersión acuosa del polímero o polímeros insoluble(s) en ácido, que obvia la necesidad de la adición del agente neutralizante de álcali descrito en el presente documento.
- En un modo de realización, la cubierta de cápsula blanda entérica tiene la composición de la **tabla 3**, incluyendo todas las posibles iteraciones de los intervalos especificados que proporcionan un 100 % del porcentaje en peso total, incluyendo o excluyendo los excipientes, opacificantes, colorantes y saborizantes opcionales.

Tabla 3. Composición de cubierta de cápsula blanda entérica

ES 2 817 584 T3

Componente	Componente ejemplar	Intervalo de composición (%)
Polímero formador de película	Gelatina	20-36
Polímero entérico, insoluble en ácido	Copolímero de ácido metacrílico	8-20
Plastificante	Glicerol, citrato de trietilo	15-22
Agentes neutralizantes de álcali	NH ₄ OH (30 %), NaOH	1-5
Disolvente	Agua	20-40
Opacificante	Dióxido de titanio	1-7,5
Colorante (opcional)	Diversos	0,05-1
Saborizante (opcional)	Diversos	0,05-2
Excipientes (opcional)	Diversos	1-5

En un modo de realización, la cubierta de cápsula blanda entérica comprende una composición de aproximadamente un 30 % de polímero formador de película; aproximadamente un 10 % de polímero entérico, insoluble en ácido; aproximadamente un 20 % de plastificante; aproximadamente un 1 % de agente neutralizante de álcali; y aproximadamente un 37 % de disolvente.

- 5 En otro modo de realización, el intervalo de porcentaje en peso de contenido de polímero total (es decir, polímero formador de película y polímero entérico insoluble en ácido) de la cápsula blanda entérica descrita en el presente documento es de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 45 %, incluyendo todos los números enteros en el intervalo especificado. En un aspecto, el porcentaje en peso de polímero total es de aproximadamente un 40 %. En otro aspecto, el porcentaje en peso de polímero total es de aproximadamente un 42 %. En otro aspecto, el porcentaje en peso de polímero total es de aproximadamente un 45 %. En otro aspecto, el porcentaje en peso de polímero total es de aproximadamente un 38 %.

- 10 En un modo de realización, el intervalo de porcentaje en peso de plastificante total es de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 22 %, incluyendo todas las iteraciones de números enteros con el intervalo especificado. En un aspecto, el porcentaje en peso de plastificante total es de aproximadamente un 19 %. En otro aspecto, el porcentaje en peso de plastificante total es de aproximadamente un 17,7 %. En otro aspecto, el porcentaje en peso de plastificante total es de aproximadamente un 18,9 %. En otro aspecto, el porcentaje en peso de plastificante total es de aproximadamente un 19,3 %.

- 15 En un modo de realización, el agente neutralizante de álcali es amoníaco (hidróxido de amonio; 30 % p/v) que se añade para comprender un porcentaje en peso de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 % de la composición de cápsula blanda entérica total. En un aspecto, se añade un 30 % p/v de amoníaco para comprender un porcentaje en peso de aproximadamente un 2 %. En otro aspecto, se añade un 30 % p/v de amoníaco en un porcentaje en peso de aproximadamente un 1,7 %. En un aspecto, se añade amoníaco para proporcionar un pH final de aproximadamente 9 en la composición de cápsula blanda entérica. En otro aspecto, se añade amoníaco para proporcionar un pH final de aproximadamente 8,5 en la composición de cápsula blanda entérica. En otro aspecto, después de que se llenen y sequen las cápsulas, la concentración de amoníaco se reduce sustancialmente debido a la naturaleza efímera del agente neutralizante de álcali volátil. En otro aspecto, se evapora prácticamente todo el amoníaco excepto por los iones de amonio que comprenden sales con otros restos en la composición.

- 20 En un modo de realización, el intervalo de proporción en peso de polímero formador de película con respecto a polímero entérico insoluble en ácido (es decir, formador de película: entérico) es de aproximadamente 25:75 (≈0,33) a aproximadamente 40:60 (≈0,67) (es decir, ≈0,33-0,67), incluyendo todas las proporciones en el intervalo especificado. En un aspecto, la proporción de polímero formador de película con respecto a polímero entérico insoluble en ácido es de aproximadamente un 30:70 (≈0,43). En otro aspecto, la proporción de polímero formador de película con respecto a polímero entérico insoluble en ácido es de aproximadamente 28:72 (≈0,38).

- 25 En un modo de realización, la proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero formador de película es de aproximadamente 20:40 a 21:30 (es decir, ≈0,5-0,7), incluyendo todas las proporciones en el intervalo especificado. En un aspecto, la proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero formador de película es de aproximadamente 20:40 (≈0,5). En otro aspecto, la proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero formador de película es de aproximadamente 21:30 (≈0,7). En otro

ES 2 817 584 T3

aspecto, la proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero formador de película es de aproximadamente 19:29 ($\approx 0,65$). En otro aspecto, la proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero formador de película es de aproximadamente 19,3: 29,2 ($\approx 0,66$).

5 En un modo de realización, la proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero entérico insoluble en ácido es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1 ($\approx 1-2$), incluyendo todas las proporciones en el intervalo especificado. En un aspecto, la proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero entérico insoluble en ácido es de aproximadamente 11:10 ($\approx 1,1$). En otro aspecto, la proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero entérico insoluble en ácido es de aproximadamente 14:10 ($\approx 1,4$). En otro aspecto, la proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero entérico insoluble en ácido es de aproximadamente 17:10 ($\approx 1,7$). En otro aspecto, la proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero entérico insoluble en ácido es de aproximadamente 20:10 (≈ 2). En otro aspecto, la proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero entérico insoluble en ácido es de aproximadamente 19,3:11,2 ($\approx 1,73$).

15 En un modo de realización, el intervalo de proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero total (polímero formador de película y entérico insoluble en ácido) es de aproximadamente 18:45 a aproximadamente 20:40 (es decir, $\approx 0,40-0,5$), incluyendo todas las proporciones en el intervalo especificado. En un aspecto, el intervalo de proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero total es de aproximadamente 18:45 ($\approx 0,40$). En otro aspecto, el intervalo de proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero total es de aproximadamente 19:40 ($\approx 0,475$). En otro aspecto, el intervalo de proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero total es de aproximadamente 20:40 ($\approx 0,5$). En otro aspecto, el intervalo de proporción en peso de plastificante total con respecto a polímero total es de aproximadamente 19,3:40,4 ($\approx 0,477$).

25 En un modo de realización, el disolvente comprende de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 40 % de la composición de cápsula blanda entérica, incluyendo todos los números enteros en el intervalo especificado. En un modo de realización, el disolvente es agua. La cantidad de agua en la composición varía dependiendo de las cantidades de los demás ingredientes. Por ejemplo, la cantidad de opacificante, colorante, saborizante u otros excipientes puede cambiar el porcentaje de agua presente en la composición. En un modo de realización, el porcentaje en peso de agua es tanto como sea suficiente para llevar el porcentaje en peso total a un 100 % (es decir, cantidad suficiente; c.s.). En otro modo de realización, el agua comprende aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 % o aproximadamente un 40 % de la composición de cápsula blanda entérica. En otro modo de realización, el agua comprende de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 40 % de la composición de cápsula blanda entérica. En un modo de realización, el agua comprende aproximadamente un 37 % de la composición.

35 En un modo de realización, el contenido de humedad (agua) final de la cápsula blanda entérica es desde aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 15 %, incluyendo todos los números enteros en el intervalo especificado. En otro modo de realización, el contenido de humedad es de aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 12 %, incluyendo todos los números enteros en el intervalo especificado. En un aspecto, el contenido de humedad final es de aproximadamente un 8 %. En un aspecto, el contenido de humedad final es de aproximadamente un 9 %. En un aspecto, el contenido de humedad final es de aproximadamente un 10 %. En un aspecto, el contenido de humedad final es de aproximadamente un 11 %. En otro aspecto, el contenido de humedad final es de aproximadamente un 12 %.

40 En un modo de realización, la cubierta de cápsula blanda entérica tiene la composición ejemplar mostrada en la **tabla 4**.

Tabla 4. Composición de cubierta de cápsula blanda entérica ejemplar	
Componente	Porcentaje en peso
Gelatina	29,2
Copolímero de ácido metacrílico (EUDRAGIT® L 100)	11,2
Glicerol	18,0
Citrato de trietilo	1,3
Hidróxido de amonio	1,7
Dióxido de titanio	1,5
Agua	37,1

Tabla 4. Composición de cubierta de cápsula blanda entérica ejemplar	
Componente	Porcentaje en peso
TOTAL	100 %
pH final	8,5-9,0
% en peso de polímero total (gelatina + entérico)	40,4 %
% en peso de gelatina del polímero total (gelatina + entérico)	72,4 %
% en peso de entérico del polímero total (gelatina + entérico)	27,6 %
Proporción de entérico con respecto a gelatina	11,2 : 29,2 (0,38)
% en peso de plastificante total (glicerol + citrato de trietilo)	19,3 %
Proporción de plastificante total con respecto a polímero total	19,3 : 40,4 (0,48)
Proporción de plastificante total con respecto a gelatina	19,3 : 29,2 (0,66)
Proporción de plastificante total con respecto a entérico	19,3 : 11,2 (1,73)
Contenido de agua en cápsula blanda entérica seca:	8-15 %

En un modo de realización, la cubierta de cápsula blanda entérica comprende aproximadamente un 30 % de gelatina; aproximadamente un 10 % de copolímero de poli(acrilato de metilo); aproximadamente un 18 % de glicerol; aproximadamente un 1 % de citrato de trietilo; aproximadamente un 1,5 % de amoníaco; aproximadamente un 37 % de agua; y aproximadamente un 1,5 % de dióxido de titanio.

- 5 En otro modo de realización, se describe la cápsula blanda entérica en la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 62/015.063.

Un modo de realización descrito en el presente documento proporciona un polímero entérico insoluble en ácido dispersado en la masa de gelatina de polímero formador de película que proporciona a la composición de gelatina blanda total propiedades entéricas insolubles en ácido, a concentraciones relativamente bajas del polímero entérico insoluble en ácido (por ejemplo, desde aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 20 % de la composición de masa de gelatina húmeda total) y sin la necesidad de cantidades excesivas de álcali, evitando, por tanto, la desnaturalización o degradación del polímero formador de película que puede debilitar la integridad de la cubierta de cápsula blanda entérica.

15 Las películas de la cubierta de cápsula blanda entérica no se disuelven ni se desintegran en ácidos, tales como ácido clorhídrico 0,1 N o líquido gástrico simulado (alrededor de pH 1,2), a pesar del hecho de que la mayoría de los ingredientes de la cubierta (es decir, más de un 50 %) normalmente se disuelven en, o son miscibles con, ácidos. Las cápsulas blandas entéricas preparadas usando las composiciones descritas en el presente documento permanecen inalteradas en ácido clorhídrico o líquido gástrico simulado durante al menos dos horas. Las cápsulas liberan fácilmente el contenido tras cambiar el pH de la solución a alrededor de 6,8, tal como el líquido intestinal simulado.

25 En otro modo de realización, la composición de cápsula entérica final proporciona películas de resistencia incrementada sin comprometer sustancialmente la elasticidad de la película. Además, las películas preparadas a partir de las composiciones de cápsulas blandas entéricas como se describe en el presente documento se sellan a un intervalo de temperatura normal usado típicamente para preparar cápsulas de gelatina blanda tradicionales. En un aspecto, se preparan cápsulas blandas entéricas usando un aparato con rodillos de rotación como se describe en las patentes de EE. UU. n.ºs 5.459.983; 5.146.730; y 6.482.516.

30 Se describe en el presente documento un procedimiento de fabricación de cápsulas blandas entéricas que comprenden la composición farmacéutica como se describe en el presente documento. El procedimiento puede incluir preparar una composición de masa de gelatina que comprende un polímero formador de película soluble en agua y un polímero entérico insoluble en ácido y mezclar con plastificantes y disolventes apropiados; moldear la masa de gelatina en películas o cintas usando tambores o superficies controlados por calor; y fabricar una cápsula blanda que comprenda un relleno de matriz usando una tecnología con rodillos de rotación. El espesor de las películas o cintas que forman la cubierta de cápsula entérica puede ser desde aproximadamente 0,010 pulgadas (0,254 mm) a aproximadamente 0,050 pulgadas ($\approx 1,27$ mm), incluyendo todos los números enteros en el intervalo especificado. El espesor de cubierta puede comprender aproximadamente 0,010 pulgadas ($\approx 0,254$ mm), aproximadamente 0,015 pulgadas ($\approx 0,381$ mm), aproximadamente 0,02 pulgadas ($\approx 0,508$ mm),

ES 2 817 584 T3

aproximadamente 0,03 pulgadas (0,762 mm), aproximadamente 0,04 pulgadas ($\approx 1,02$ mm) o aproximadamente 0,05 pulgadas ($\approx 1,27$ mm). El espesor puede ser de aproximadamente 0,02 pulgadas ($\approx 0,508$ mm) a aproximadamente 0,040 pulgadas ($\approx 1,02$ mm). El espesor de cubierta puede ser de aproximadamente 0,028 pulgadas ($\approx 0,711$ mm). El espesor de cubierta puede ser de aproximadamente 0,033 pulgadas ($\approx 0,838$ mm). El espesor de cubierta puede ser de aproximadamente 0,038 pulgadas ($\approx 0,965$ mm).

En un modo de realización descrito en el presente documento, la cubierta de cápsula blanda entérica descrita en el presente documento encapsula un relleno de matriz como se describe en el presente documento. En otro modo de realización descrito en el presente documento, la cubierta de cápsula blanda entérica y el relleno de matriz encapsulada comprenden una dimensión exterior desde aproximadamente 2 ovalada a aproximadamente 30 ovalada, incluyendo todas las iteraciones del tamaño de cápsula en el intervalo especificado (por ejemplo, 2 ovalada, 3 ovalada, 4 ovalada, 5 ovalada, 6 ovalada, 7 ovalada, 8 ovalada, 10 ovalada, 12 ovalada, 16 ovalada, 20 o 30 ovalada). En otro modo de realización descrito en el presente documento, la cubierta de cápsula blanda entérica y el relleno de matriz encapsulada comprenden una dimensión exterior desde aproximadamente 2 redonda a aproximadamente 28 redonda, incluyendo todas las iteraciones del tamaño de cápsula en el intervalo especificado (por ejemplo, 2 redonda, 3 redonda, 4 redonda, 5 redonda, 6 redonda, 7 redonda, 8 redonda, 10 redonda, 12 redonda, 16 redonda, 20 redonda o 28 redonda). En otro modo de realización descrito en el presente documento, la cubierta de cápsula blanda entérica y el relleno de matriz encapsulada comprenden una dimensión exterior desde aproximadamente 2 oblonga a aproximadamente 22 oblonga, incluyendo todas las iteraciones del tamaño de cápsula en el intervalo especificado (por ejemplo, 2 oblonga, 3 oblonga, 4 oblonga, 5 oblonga, 6 oblonga, 7 oblonga, 8 oblonga, 10 oblonga, 11, oblonga, 12 oblonga, 14 oblonga, 16 oblonga, 20 oblonga o 22 oblonga). Las especificaciones sobre la dimensión de las cápsulas blandas y comprimidos se conocen por los expertos en la técnica. Véase Remington's Essentials of Pharmaceutics, Pharmaceutical Press Publishing Company, Londres, Reino Unido, 1.^a edición, 2013.

Las cápsulas blandas entéricas descritas en el presente documento pueden contener un relleno de matriz que sea semisólido o sólido. En la invención, las cápsulas blandas entéricas contienen un relleno de matriz que es líquido. Las cápsulas preparadas como se describe en el presente documento pueden contener una solución o suspensión hidrófoba, tal como aceites vegetales o manteca, o ceras, o combinaciones de las mismas. El relleno de matriz se puede formular para prevenir la interacción con los componentes de la cubierta de cápsula y liberar la composición farmacéutica a una velocidad especificada.

Un modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende una formulación de relleno de matriz que comprende cualquiera de las formulaciones mostradas en las tablas o ejemplos descritos en el presente documento. Cualquiera de los componentes de las formulaciones mostradas en las tablas o ejemplos se puede incrementar, disminuir, combinar, recombinar, intercambiar o retirar para proporcionar una formulación que comprenda aproximadamente un 100 % en peso.

La composición farmacéutica descrita en el presente documento proporciona una dosificación de éster de fumarato para su administración a un sujeto. La forma de dosificación se puede administrar, por ejemplo, a un sujeto, o a un sujeto que lo necesite. El sujeto puede ser un mamífero, o un mamífero que lo necesite. El sujeto puede ser un ser humano, o un ser humano que lo necesite. El ser humano o el ser humano que lo necesite puede ser un paciente médico. El sujeto humano puede ser un niño (de ~ 0 -9 años) o un adolescente (de ~ 10 -17 años). El sujeto puede tener desde 0 a 9 años. El sujeto humano puede tener desde 10 a 17 años. El sujeto humano puede ser mayor de 17 años. El sujeto humano puede ser un adulto (≥ 18 años).

La forma de dosificación se puede administrar, por ejemplo, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces o incluso más veces por día. Se puede administrar una o más formas de dosificación, por ejemplo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días, o incluso más tiempo. Se pueden administrar una o más formas de dosificación, por ejemplo, durante 1, 2, 3, 4 semanas o incluso más tiempo. Se pueden administrar una o más formas de dosificación, por ejemplo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, más de 5 años, una década, múltiples décadas o incluso más tiempo. Se puede administrar una o más formas de dosificación a un intervalo regular hasta que el sujeto o el sujeto que lo necesite no requiera tratamiento, profilaxis o mejora de ninguna enfermedad o afección, incluyendo, pero sin limitarse a trastornos autoinmunitarios o neurodegenerativos generales.

En un modo de realización, la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra en múltiples dosificaciones simultáneamente. Por ejemplo, se administran dos o más dosificaciones idénticas a la vez. En otro modo de realización, se administran dos o más dosificaciones diferentes a la vez. Se pueden usar dichas dosis simultáneas dobles o diferentes para proporcionar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica a un sujeto que lo necesite.

ES 2 817 584 T3

La composición farmacéutica descrita en el presente documento se puede usar para tratar, prevenir, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, mejorar, reducir los síntomas de, o la profilaxis de trastornos autoinmunitarios o neurodegenerativos generales. Los trastornos neurodegenerativos, como se usa en el presente documento, incluyen esclerosis múltiple (EM), que incluye esclerosis múltiple recidivante remitente (EMRR), esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS), esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP), esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), soriasis, artritis sorriásica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o cualquier combinación de las mismas.

Se pueden controlar otras afecciones, trastornos o enfermedades mediante la administración de los ésteres de fumarato. Se puede usar la administración de composiciones farmacéuticas que comprenden ésteres de fumarato, como se describe en el presente documento, para tratar, prevenir, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, mejorar, reducir los síntomas de, o la profilaxis de trastornos autoinmunitarios o neurodegenerativos generales, incluyendo, pero sin limitarse a dermatitis aguda, leucodistrofia suprarrenal, daño en el genoma inducido por la edad, enfermedad de Alexander, alopecia areata (total y universal), enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, angina de pecho, artritis, asma, enfermedades autoinmunitarias, esclerosis concéntrica de Baló, síndrome de Behçet, penfigoide ampuloso, enfermedad de Canavan, insuficiencia cardíaca, incluyendo insuficiencia ventricular izquierda, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central, hepatitis crónica activa (lupoide), dermatitis crónica, neuropatía periférica idiopática crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis de contacto, enfermedad de Crohn y enfermedad de Crohn cutánea, lupus cutáneo, sarcoidosis cutánea, retinopatía diabética, fibromialgia, enfermedad injerto contra huésped, granuloma anular, granulomas incluyendo anulares, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, infección vírica por hepatitis C, infección vírica por herpes simple, infección vírica por inmunodeficiencia humana, enfermedad de Huntington, enfermedad inflamatoria intestinal, trastorno del intestino irritable, isquemia, diabetes de tipo 1, enfermedad de Krabbe, liquen plano, degeneración macular, encefalomiopatía mitocondrial, amiotrofia monomérica, esclerosis múltiple (EM), infarto de miocardio, necrobiosis lipóidica, neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro, neurodermatitis, neuromielitis óptica, dolor neuropático, neurosarcoidosis, enfermedades mediadas por NF-κB, neuritis óptica, rechazo de trasplante de órganos, síndromes paraneoplásicos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, pénfigo, anemia perniciosa, esclerosis lateral primaria, parálisis supranuclear progresiva, soriasis, artritis sorriásica, piodermia gangrenosa, dolor radicular, dolor radiculopático, lesión por reperfusión, retinopatía pigmentaria, artritis reumatoide (AR), sarcoidosis, sarcoidosis, enfermedad de Schilder, ciatalgia, ciática, síndrome de Sjögren, mielopatía necrosante subaguda, tal como poliartritis, síndrome de Susac, lupus eritematoso diseminado (LED), tumores, mielitis transversa, colitis ulcerosa o síndrome de Zellweger.

Las composiciones de la invención se pueden usar en un procedimiento para administrar por vía oral una forma de dosificación que proporciona una cantidad total de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1000 mg (por ejemplo, ~20-1000 mg) de éster de fumarato, incluyéndose cada número entero en el intervalo de masa especificado.

En un modo de realización, la forma de dosificación de éster de fumarato (EAF) puede comprender, pero no se limita a, una cantidad total de EAF de aproximadamente 60 mg de EAF, de aproximadamente 80 mg de EAF, aproximadamente 100 mg de EAF, aproximadamente 120 mg de EAF, aproximadamente 140 mg de EAF, aproximadamente 160 mg de EAF, aproximadamente 180 mg de EAF, aproximadamente 200 mg de EAF, aproximadamente 220 mg de EAF, aproximadamente 240 mg de EAF, aproximadamente 260 mg de EAF, aproximadamente 280 mg de EAF, aproximadamente 300 mg de EAF, aproximadamente 320 mg de EAF, aproximadamente 340 mg de EAF, aproximadamente 360 mg de EAF, aproximadamente 380 mg de EAF, aproximadamente 400 mg de EAF, aproximadamente 420 mg de EAF, aproximadamente 430 mg de EAF, aproximadamente 440 mg de EAF, aproximadamente 450 mg de EAF, aproximadamente 460 mg de EAF, aproximadamente 470 mg de EAF, aproximadamente 480 mg de EAF, aproximadamente 490 mg de EAF, aproximadamente 500 mg de EAF, aproximadamente 510 mg de EAF, aproximadamente 520 mg de EAF, aproximadamente 530 mg de EAF, aproximadamente 540 mg de EAF, aproximadamente 550 mg de EAF, aproximadamente 560 mg de EAF, aproximadamente 570 mg de EAF, aproximadamente 580 mg de EAF, aproximadamente 590 mg de EAF, aproximadamente 600 mg de EAF o incluso más.

La dosificación diaria puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 720 mg de EAF, incluyéndose cada número entero en el intervalo especificado. La dosificación diaria puede ser de aproximadamente 120-720 mg de EAF, incluyéndose cada número entero en el intervalo especificado. La dosificación diaria puede ser de aproximadamente 120 mg de EAF. La dosificación diaria puede ser de aproximadamente 240 mg de EAF. La dosificación diaria puede ser de aproximadamente 480 mg de EAF. La dosificación diaria puede ser de aproximadamente 600 mg de EAF. La dosificación puede ser de aproximadamente 720 mg de EAF.

ES 2 817 584 T3

En otro modo de realización, la forma de dosificación diaria puede comprender, pero no se limita a, una cantidad total de aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 400 mg de EAF, aproximadamente 420 mg de EAF, aproximadamente 440 mg de EAF, aproximadamente 460 mg de EAF, aproximadamente 480 mg de EAF, aproximadamente 500 mg de EAF, aproximadamente 520 mg de EAF, aproximadamente 540 mg de EAF, aproximadamente 560 mg de EAF, aproximadamente 580 mg de EAF, aproximadamente 600 mg de EAF, aproximadamente 620 mg de EAF, aproximadamente 640 mg de EAF, aproximadamente 660 mg de EAF, aproximadamente 680 mg de EAF, aproximadamente 700 mg de EAF, aproximadamente 720 mg de EAF, aproximadamente 740 mg de EAF, aproximadamente 760 mg de EAF, aproximadamente 780 mg de EAF, aproximadamente 800 mg de EAF, aproximadamente 820 mg de EAF o aproximadamente 840 mg de EAF.

La forma de dosificación diaria puede contener una cantidad total de éster de fumarato eficaz para el tratamiento del retraso de la progresión de, profilaxis del retardo de la aparición de, la mejora de, o la reducción de los síntomas de esclerosis múltiple o soriasis u otros trastornos neurodegenerativos.

En un modo de realización, la cantidad eficaz de éster de fumarato puede comprender de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1000 mg (por ejemplo, 20-1000 mg) de éster de fumarato, incluyéndose cada número entero en el intervalo especificado. En un modo de realización, la cantidad eficaz puede comprender, pero no se limita a, una cantidad total de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 840 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 820 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 720 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 700 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 680 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 660 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 640 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 600 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 580 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 540 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 520 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 500 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 480 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 460 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 440 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 420 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 400 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 380 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 360 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 340 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 320 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 300 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 280 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 260 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 220 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 200 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 180 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 160 mg de EAF o de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 140 mg de EAF.

En otro modo de realización, la cantidad eficaz de éster de fumarato puede comprender, pero no se limita a, de aproximadamente 60 mg de EAF a aproximadamente 840 mg de EAF (por ejemplo, 60-840 mg de EAF), incluyéndose cada número entero en el intervalo especificado. En un aspecto, la cantidad eficaz puede comprender, pero no se limita a, una cantidad eficaz de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 120 mg de EAF, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 140 mg de EAF, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 160 mg de EAF, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 180 mg de EAF, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg de EAF, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 220 mg de EAF, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 240 mg de EAF; de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 140 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 160 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 180 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 200 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 220 mg de EAF, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg de EAF; de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 260 mg de EAF, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 280 mg de EAF, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 300 mg de EAF, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 320 mg de EAF, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 340 mg de EAF, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 360 mg de EAF, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 380 mg de EAF, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 400 mg de EAF, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 420 mg de EAF, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 440 mg de EAF, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 460 mg de EAF, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 480 mg de EAF; de aproximadamente 480 mg a

ES 2 817 584 T3

aproximadamente 500 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 520 mg de EAF, de aproximadamente 48 mg a aproximadamente 540 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 560 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 580 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 600 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 620 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 640 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 660 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 680 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 700 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 720 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 740 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 760 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 780 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 800 mg de EAF, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 820 mg de EAF o de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 840 mg de EAF.

En un modo de realización descrito en el presente documento, una suspensión puede comprender el EAF que tiene una carga de ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, carga de fármaco) de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 60 %, incluyéndose cada número entero en el intervalo especificado. En un modo de realización, la carga de fármaco puede comprender aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 2,5 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 % o incluso más alto. En un aspecto, la carga de fármaco es de aproximadamente un 20 %. En un aspecto, la carga de fármaco es de aproximadamente un 30 %. En un aspecto, la carga de fármaco es de aproximadamente un 40 %. En un aspecto, la carga de fármaco es de aproximadamente un 50 %. En un aspecto, la carga de fármaco es de aproximadamente un 60 %. En un aspecto, la carga de fármaco es de aproximadamente un 28 %. En un aspecto, la carga de fármaco es de aproximadamente un 32 %. En un aspecto, la carga de fármaco es de aproximadamente un 44 %. En un modo de realización, la carga de fármaco es de aproximadamente un 48 %. En un modo de realización, la carga de fármaco es de aproximadamente un 56 %.

Un modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para su administración a un sujeto que tiene un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ésteres de fumarato, en la que la administración es suficiente para lograr una reducción de aproximadamente 0,224 de la tasa de recidiva anualizada en relación con el valor de referencia en el sujeto sin inducir sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas en el sujeto y en la que la administración no requiere ajuste de la dosis de la composición farmacéutica.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, la profilaxis de, retardar la aparición de, la mejora, o reducir los síntomas de esclerosis múltiple o soriasis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ésteres de fumarato comprendidos en una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento a un sujeto con esclerosis múltiple, en el que la administración es suficiente para lograr una reducción de aproximadamente 0,224 de la tasa de recidiva anualizada en relación con el valor de referencia en el sujeto sin inducir sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas en el sujeto. Después de la administración de una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el sujeto experimenta uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas a una tasa de menos de aproximadamente un 10 %. El criterio de valoración puede ser de menos de aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 50 % o mayor de aproximadamente un 50 %.

En el presente documento se describe una composición farmacéutica y un procedimiento para tratar, retrasar la progresión de, retardar la aparición de, la profilaxis de, la mejora de, o reducir los síntomas de un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ésteres de fumarato comprendidos en una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento a un sujeto que lo necesite, en los que el sujeto logra una reducción de la tasa de recidiva anualizada en relación con el valor de referencia sin experimentar sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas. En otro aspecto, el criterio de valoración puede ser de menos de aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 %,

ES 2 817 584 T3

aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 50 % o mayor de aproximadamente un 50 %, en relación con el valor de referencia.

Se describen criterios de valoración para tratar la esclerosis múltiple usando ésteres de fumarato en la ficha técnica de TECFIDERA® (Biogen Idec Inc.) y en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º US 2014/0163100. Se describen otras composiciones farmacéuticas y procedimientos para tratar la esclerosis múltiple en las patentes de EE. UU. n.ºs 6.509.376; 7.320.999; 7.619.001; 7.803.840; 8.399.514; 8.524.773; y 8.759.393, y la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2013/119677.

Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica para su administración a un sujeto con esclerosis múltiple o soriasis que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ésteres de fumarato, en la que el sujeto logra una reducción de la tasa de recidiva anualizada en relación con el valor de referencia sin experimentar sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas. En un aspecto, la reducción puede ser de aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 50 % o mayor de aproximadamente un 50 %.

Para el tratamiento de la esclerosis múltiple (por ejemplo, formas recidivantes de EM, tales como EMRR), la forma de dosificación administrada al sujeto o al sujeto que lo necesite comprende una cápsula blanda entérica que comprende partículas sólidas micronizadas de un éster de fumarato como el único ingrediente activo o en combinación con uno o más AINE (por ejemplo, aspirina) o antagonistas del receptor de leucotrienos (por ejemplo, montelukast o zafirlukast). La cantidad eficaz de éster de fumarato (EAF) puede ser de aproximadamente 480 mg por día y los sujetos pueden recibir la cantidad eficaz, es decir, 240 mg de EAF dos veces al día (dos dosis diarias), en forma de dos cápsulas al día, que se han de tomar por vía oral. La cantidad eficaz de EAF puede ser de aproximadamente 480 mg de EAF por día y los sujetos pueden recibir la cantidad eficaz, es decir, 480 mg de EAF cada día (CD), en forma de una cápsula al día, que se ha de tomar por vía oral. La cantidad eficaz de EAF puede ser de aproximadamente 600 mg de EAF por día y los sujetos pueden recibir la cantidad eficaz, es decir, 600 mg de EAF cada día (CD), en forma de una o más cápsulas al día, que se han de tomar por vía oral. La cantidad eficaz de EAF puede ser de aproximadamente 720 mg de EAF por día y los sujetos pueden recibir la cantidad eficaz, es decir, 720 mg de EAF cada día (CD), en forma de una o más cápsulas al día, que se han de tomar por vía oral.

Para el tratamiento de la soriasis, la forma de dosificación administrada al sujeto o al sujeto que lo necesite comprende una cápsula blanda entérica que comprende partículas sólidas micronizadas de un éster de fumarato como el único ingrediente activo o en combinación con uno o más AINE (por ejemplo, aspirina) o antagonistas del receptor de leucotrienos (por ejemplo, montelukast o zafirlukast). La cantidad eficaz de éster de fumarato (EAF) puede ser de aproximadamente 480 mg por día y los sujetos pueden recibir la cantidad eficaz, es decir, 240 mg de EAF dos veces al día (dos dosis diarias), en forma de dos cápsulas al día, que se han de tomar por vía oral. La cantidad eficaz de EAF puede ser de aproximadamente 480 mg de EAF por día y los sujetos pueden recibir la cantidad eficaz, es decir, 480 mg de EAF cada día (CD), en forma de una cápsula al día, que se ha de tomar por vía oral. La cantidad eficaz de EAF puede ser de aproximadamente 600 mg de EAF por día y los sujetos pueden recibir la cantidad eficaz, es decir, 600 mg de EAF cada día (CD), en forma de una o más cápsulas al día, que se han de tomar por vía oral. La cantidad eficaz de EAF puede ser de aproximadamente 720 mg de EAF por día y los sujetos pueden recibir la cantidad eficaz, es decir, 720 mg de EAF cada día (CD), en forma de una o más cápsulas al día, que se han de tomar por vía oral.

El EAF puede provocar efectos secundarios gastrointestinales (GI) y con sofocos en algunos sujetos. Aunque los efectos secundarios desaparecen, en general, poco después de que los sujetos empiezan el tratamiento, la dosis de partida puede ser de 120 mg de EAF en dos dosis diarias por vía oral durante los primeros 7 días. La dosis se incrementa a la dosis eficaz de 240 mg de EAF en dos dosis diarias (es decir, aproximadamente 480 mg de EAF por día). La dosis de partida puede ser de 240 mg de EAF en dos dosis diarias por vía oral durante los primeros 7 días. La dosis se incrementa a la dosis eficaz de 480 mg de EAF CD (es decir, aproximadamente 480 mg de EAF por día). Para aquellos sujetos que experimentan efectos secundarios GI o con sofocos, tomar el EAF con alimentos puede mejorar su tolerabilidad. Se puede administrarse el EAF después de una comida. En particular, se puede administrar un EAF después de una comida cetógena para reducir o mejorar el uno o más síntomas de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas en el sujeto.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar sin ajuste de la dosis de la composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar sin ajuste de la dosis y sin inducir sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas en el sujeto.

ES 2 817 584 T3

Como se describe en el presente documento, la composición farmacéutica descrita en el presente documento no provoca ningún efecto secundario gastrointestinal ni con sofocos cuando la dosis es de aproximadamente 240 mg de EAF cada día (CD) (es decir, 240 mg de EAF por día). Como se describe en el presente documento, la composición farmacéutica descrita en el presente documento no provoca ningún efecto secundario gastrointestinal ni con sofocos cuando la dosis es de aproximadamente 480 mg de EAF cada día (CD) (es decir, 480 mg de EAF por día). Como se describe en el presente documento, la composición farmacéutica descrita en el presente documento no provoca ningún efecto secundario gastrointestinal ni con sofocos cuando la dosis es de aproximadamente 600 mg de EAF cada día (CD) (es decir, 600 mg de EAF por día). Como se describe en el presente documento, la composición farmacéutica descrita en el presente documento no provoca ningún efecto secundario gastrointestinal ni con sofocos cuando la dosis es de aproximadamente 720 mg de EAF cada día (CD) (es decir, 720 mg de EAF por día).

Como se describe en el presente documento, la composición farmacéutica descrita en el presente documento no provoca ningún efecto secundario gastrointestinal ni con sofocos cuando la cantidad eficaz es de aproximadamente 480 mg de EAF cada día (CD) (es decir, 480 mg de EAF por día). Como se describe en el presente documento, la composición farmacéutica descrita en el presente documento no provoca ningún efecto secundario gastrointestinal ni con sofocos cuando la cantidad eficaz es de aproximadamente 600 mg de EAF cada día (CD) (es decir, 600 mg de EAF por día). Como se describe en el presente documento, la composición farmacéutica descrita en el presente documento no provoca ningún efecto secundario gastrointestinal ni con sofocos cuando la cantidad eficaz es de aproximadamente 720 mg de EAF cada día (CD) (es decir, 720 mg de EAF por día).

Como se describe en el presente documento, la administración de aproximadamente 325 mg de aspirina sin recubrimiento gastrorresistente 30 minutos antes de la dosificación de EAF puede reducir la aparición y gravedad de los sofocos. En un aspecto, los sujetos que experimentan sofocos con efectos secundarios gastrointestinales pueden reducir temporalmente la dosis a 120 mg de EAF en dos dosis diarias. En un mes, se debería reanudar la dosis eficaz de 240 mg de EAF en dos dosis diarias. Los sujetos que experimentan sofocos con efectos secundarios gastrointestinales pueden reducir temporalmente la dosis a 240 mg de EAF en dos dosis diarias. En un mes, se debería reanudar la dosis eficaz de 480 mg de EAF CD.

Un sujeto al que se le administra una composición farmacéutica de EAF descrita en el presente documento puede tomar uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) antes de (por ejemplo, de aproximadamente 10 minutos a una hora, por ejemplo, aproximadamente 30 minutos antes) tomar una composición farmacéutica de EAF descrita en el presente documento. El sujeto al que se le administra una forma de dosificación puede tomar el uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos para reducir los sofocos. En un modo de realización, el uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos comprenden aspirina, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, celecoxib o combinaciones de los mismos. El uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos se pueden administrar en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg antes de tomar la forma de dosificación descrita en el presente documento. Un sujeto puede tomar 325 mg de aspirina aproximadamente 30 minutos antes de tomar las formas de dosificación descritas en el presente documento.

Un sujeto al que se le administra una composición farmacéutica de EAF descrita en el presente documento puede tomar uno o más antagonistas del receptor de leucotrienos. Un sujeto al que se le administra una composición farmacéutica de EAF descrita en el presente documento puede tomar de 10 a 20 mg de montelukast (Singulair®) o zafirlukast (Accolate®).

En el presente documento también se describe que los sujetos a los que se les administra por vía oral uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos antes de tomar la forma de dosificación descrita en el presente documento presentan las mismas propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ y ABC) que los sujetos los sujetos a los que se les administra por vía oral la forma de dosificación descrita en el presente documento sin administrar uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, celecoxib o combinaciones de los mismos). El AINE se puede administrar aproximadamente 30 minutos antes de tomar la forma de dosificación descrita en el presente documento.

A los sujetos con esclerosis múltiple o soriasis se les puede administrar dos veces al día una cápsula blanda entérica que contenga 240 mg de EAF, para una dosis diaria total de 480 mg, en la que la cápsula blanda entérica comprende micropartículas sólidas de EAF en una matriz. Como se describe en el presente documento, la matriz es una matriz de liberación controlada. La matriz puede ser una matriz de liberación retardada. La matriz es una matriz de liberación prolongada.

ES 2 817 584 T3

5 A los sujetos que tienen un trastorno autoinmunitario o neurodegenerativo general, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, se les puede administrar una vez al día una cápsula blanda entérica que contenga aproximadamente 480 mg de EAF, para una dosis diaria total de aproximadamente 480 mg, en la que la cápsula blanda entérica comprende micropartículas sólidas de EAF en una matriz. La matriz es una matriz de liberación controlada. La matriz puede ser una matriz de liberación retardada. La matriz puede ser una matriz de liberación prolongada.

La farmacocinética de los ésteres de fumarato, en particular, FDM, se describe por Sheikh *et al.*, *Clinical Therapeutics* 35(10): 1582-1594 (2013).

10 A un sujeto se le puede administrar dos veces al día una cápsula que contenga 240 mg de EAF, para una dosis diaria total de 480 mg. En un aspecto, la composición farmacéutica comprende una formulación de liberación inmediata, de liberación retardada, de liberación controlada o de liberación prolongada de un éster de fumarato. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende una cápsula blanda entérica. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 0,4 mg/l a aproximadamente 2,41 mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,5 mg/l a aproximadamente 3,4 mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,03 mg/l a aproximadamente 2,41 mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 0,4 mg/l a aproximadamente 0,75 mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 0,76 mg/l a aproximadamente 1,03 mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,04 mg/l a aproximadamente 1,75 mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,75 mg/l a aproximadamente 2,41 mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media de al menos 0,4 mg/l, al menos 0,5 mg/l, al menos 0,6 mg/l, al menos 0,7 mg/l, al menos 0,8 mg/l, al menos 0,9 mg/l, al menos 1 mg/l, al menos 1,1 mg/l, al menos 1,2 mg/l, al menos 1,3 mg/l, al menos 1,4 mg/l, al menos 1,5 mg/l, al menos 1,6 mg/l, al menos 1,7 mg/l, al menos 1,8 mg/l, al menos 1,9 mg/l, al menos 2 mg/l, al menos 2,1 mg/l, al menos 2,2 mg/l, al menos 2,3 mg/l, al menos 2,4 mg/l, al menos 2,5 mg/l, al menos 2,6 mg/l, al menos 2,7 mg/l, al menos 2,8 mg/l, al menos 2,9 mg/l, al menos 3 mg/l, al menos 3,1 mg/l, al menos 3,2 mg/l, al menos 3,3 mg/l o al menos 3,4 mg/l.

55 En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan un ABC_{global} de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 2,01 h mg/l a aproximadamente 15,2 h mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan un ABC_{global} de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 2,01 h mg/l a aproximadamente 5,2 h mg/l,

ES 2 817 584 T3

incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan un ABC_{global} de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 11,3 h mg/l a aproximadamente 15,2 h mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan un ABC_{global} de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 5,2 h mg/l a aproximadamente 11,2 h mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra dos veces al día la forma de dosificación presentan un ABC_{global} de fumarato de monometilo en plasma media de al menos aproximadamente 2,0 h mg/l, al menos aproximadamente 2,3 h mg/l, al menos aproximadamente 2,6 h mg/l, al menos aproximadamente 2,9 h mg/l, al menos 3,2 h mg/l, al menos 3,5 h mg/l, al menos 3,8 h mg/l, al menos 4,1 h mg/l, al menos 4,4 h mg/l, al menos 4,7 h mg/l, al menos 5,0 h mg/l, al menos 5,3 h mg/l, al menos 5,6 h mg/l, al menos 5,9 h mg/l, al menos 6,2 h mg/l, al menos 6,5 h mg/l, al menos 6,8 h mg/l, al menos 7,1 h mg/l, al menos 7,4 h mg/l, al menos 7,7 h mg/l, al menos 8,0 h mg/l, al menos 8,3 h mg/l, al menos 8,6 h mg/l, al menos 8,9 h mg/l, al menos 9,2 h mg/l, al menos 9,5 h mg/l, al menos 9,8 h mg/l, al menos 10,1 h mg/l, al menos 10,4 h mg/l, al menos 10,7 h mg/l, al menos 11,0 h mg/l, al menos 11,3 h mg/l, al menos 11,6 h mg/l, al menos 11,9 h mg/l, al menos 12,2 h mg/l, al menos 12,5 h mg/l, al menos 12,8 h mg/l, al menos 13,1 h mg/l, al menos 13,3 h mg/l, al menos 13,6 h mg/l, al menos 13,9 h mg/l, al menos 14,2 h mg/l, al menos 14,5 h mg/l, al menos 14,8 h mg/l o al menos 15,2 h mg/l.

En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $ABC_{0 \rightarrow 12h}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,5 h mg/l a aproximadamente 5,6 h mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $ABC_{0 \rightarrow 12h}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,5 h mg/l a aproximadamente 2,5 h mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $ABC_{0 \rightarrow 12h}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 2,6 h mg/l a aproximadamente 5,5 h mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $ABC_{0 \rightarrow 12h}$ de fumarato de monometilo en plasma media de al menos 2 h mg/l, de al menos 2,1 h mg/l, al menos 2,2 h mg/l, al menos 2,3 h mg/l, al menos 2,4 h mg/l, al menos 2,5 h mg/l, al menos 2,6 h mg/l, al menos 2,7 h mg/l, al menos 2,8 h mg/l, al menos 2,9 h mg/l, al menos 3 h mg/l, al menos 3,1 h mg/l, al menos 3,2 h mg/l, al menos 3,3 h mg/l, al menos 3,4 h mg/l, al menos 3,5 h mg/l, al menos 3,6 h mg/l, al menos 3,7 h mg/l, al menos 3,8 h mg/l, al menos 3,9 h mg/l, al menos 4 h mg/l, al menos 4,1 h mg/l, al menos 4,2 h mg/l, al menos 4,3 h mg/l, al menos 4,4 h mg/l, al menos 4,5 h mg/l, al menos 4,6 h mg/l, al menos 4,7 h mg/l, al menos 4,8 h mg/l, al menos 4,9 h mg/l, al menos 5 h mg/l, al menos 5,1 h mg/l, al menos 5,2 h mg/l, al menos 5,3 h mg/l, al menos 5,4 h mg/l o al menos 5,5 h mg/l.

En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,5 h mg/l a aproximadamente 5,6 h mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,5 h mg/l a aproximadamente 2,5 h mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 2,6 h mg/l a aproximadamente 5,5 h mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en

ES 2 817 584 T3

una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ de fumarato de monometilo en plasma media de al menos 2 h mg/l, de al menos 2,1 h mg/l, al menos 2,2 h mg/l, al menos 2,3 h mg/l, al menos 2,4 h mg/l, al menos 2,5 h mg/l, al menos 2,6 h mg/l, al menos 2,7 h mg/l, al menos 2,8 h mg/l, al menos 2,9 h mg/l, al menos 3 h mg/l, al menos 3,1 h mg/l, al menos 3,2 h mg/l, al menos 3,3 h mg/l, al menos 3,4 h mg/l, al menos 3,5 h mg/l, al menos 3,6 h mg/l, al menos 3,7 h mg/l, al menos 3,8 h mg/l, al menos 3,9 h mg/l, al menos 4 h mg/l, al menos 4,1 h mg/l, al menos 4,2 h mg/l, al menos 4,3 h mg/l, al menos 4,4 h mg/l, al menos 4,5 h mg/l, al menos 4,6 h mg/l, al menos 4,7 h mg/l, al menos 4,8 h mg/l, al menos 4,9 h mg/l, al menos 5 h mg/l, al menos 5,1 h mg/l, al menos 5,2 h mg/l, al menos 5,3 h mg/l, al menos 5,4 h mg/l o al menos 5,5 h mg/l.

En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio que varía desde aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 8,5 horas, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio que varía desde aproximadamente 1,6 horas a aproximadamente 2,5 horas, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio que varía desde aproximadamente 2,6 horas a aproximadamente 5 horas, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio que varía desde aproximadamente 5,1 horas a aproximadamente 7,5 horas, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio que varía desde aproximadamente 7,6 horas a aproximadamente 8,5 horas, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 240 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra la forma de dosificación presentan un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio de al menos 1,6 horas, al menos 1,8 horas, al menos 2 horas, al menos 2,2 horas, al menos 2,4 horas, al menos 2,6 horas, al menos 2,8 horas, al menos 3 horas, al menos 3,2 horas, al menos 3,4 horas, al menos 3,6 horas, al menos 3,8 horas, al menos 4 horas, al menos 4,2 horas, al menos 4,4 horas, al menos 4,6 horas, al menos 4,8 horas, al menos 5 horas, al menos 5,2 horas, al menos 5,4 horas, al menos 5,6 horas, al menos 5,8 horas, al menos 6 horas, al menos 6,2 horas, al menos 6,4 horas, al menos 6,6 horas, al menos 6,8 horas, al menos 7 horas, al menos 7,2 horas, al menos 7,4 horas, al menos 7,6 horas, al menos 7,8 horas, al menos 8 horas, al menos 8,2 horas o al menos 8,4 horas.

A un sujeto se le puede administrar una vez al día una cápsula que contenga 480 mg de EAF, para una dosis diaria total de 480 mg. En un aspecto, la composición farmacéutica comprende una formulación de liberación inmediata, de liberación retardada, de liberación controlada o de liberación prolongada de un éster de fumarato. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende una cápsula blanda entérica. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 480 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra una vez al día la forma de dosificación presentan una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 0,4 mg/l a aproximadamente 5,2 mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 480 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra una vez al día la forma de dosificación presentan una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 1,5 mg/l a aproximadamente 5,2 mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 480 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra una vez al día la forma de dosificación presentan una $C_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma media que varía desde aproximadamente 0,4 mg/l a aproximadamente 0,75 mg/l, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 480 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra una vez al día la forma de

composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 480 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra una vez al día la forma de dosificación presentan un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio que varía desde aproximadamente 5,1 horas a aproximadamente 7,5 horas, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 480 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra una vez al día la forma de dosificación presentan un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio que varía desde aproximadamente 7,6 horas a aproximadamente 8,5 horas, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 480 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra una vez al día la forma de dosificación presentan un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio que varía desde aproximadamente 8,6 horas a aproximadamente 10,6 horas, incluyendo todas las iteraciones de números enteros en el intervalo especificado. En otro aspecto, la composición se proporciona en una forma de dosificación que contiene una cantidad total de aproximadamente 480 mg de un éster de fumarato, en la que los sujetos a los que se les administra una vez al día la forma de dosificación presentan un $T_{m\acute{a}x}$ de fumarato de monometilo en plasma medio de al menos 1,6 horas, al menos 1,8 horas, al menos 2 horas, al menos 2,2 horas, al menos 2,4 horas, al menos 2,6 horas, al menos 2,8 horas, al menos 3 horas, al menos 3,2 horas, al menos 3,4 horas, al menos 3,6 horas, al menos 3,8 horas, al menos 4 horas, al menos 4,2 horas, al menos 4,4 horas, al menos 4,6 horas, al menos 4,8 horas, al menos 5 horas, al menos 5,2 horas, al menos 5,4 horas, al menos 5,6 horas, al menos 5,8 horas, al menos 6 horas, al menos 6,2 horas, al menos 6,4 horas, al menos 6,6 horas, al menos 6,8 horas, al menos 7 horas, al menos 7,2 horas, al menos 7,4 horas, al menos 7,6 horas, al menos 7,8 horas, al menos 8 horas, al menos 8,2 horas, al menos 8,4 horas, al menos 8,6 horas, al menos 8,8 horas, al menos 9,0 horas, al menos 9,2 horas, al menos 9,4 horas, al menos 9,6 horas, al menos 9,8 horas, al menos 10 horas, al menos 10,2 horas, al menos 10,4 horas o al menos 10,6 horas.

Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica para el tratamiento, profilaxis o mejora de trastornos autoinmunitarios o neurodegenerativos generales, que comprende un éster de fumarato, en la que la composición presenta una velocidad de disolución *in vitro* (% de disolución por minuto) a pH 6,8, como se describe en el presente documento en uno cualquiera de los dibujos 2-12.

Otro modo de realización descrito en el presente documento es una composición farmacéutica para el tratamiento, profilaxis o mejora de trastornos autoinmunitarios o neurodegenerativos generales, incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis múltiple o soriasis, que comprende un éster de fumarato, en la que la composición presenta una velocidad de disolución *in vitro* que comprende de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 80 % de disolución después de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 480 minutos a pH 6,8, incluyéndose cada número entero en los intervalos especificados de disolución y tiempo. En otro aspecto, la velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 1080 minutos, incluyéndose cada número entero en el intervalo de tiempo especificado. En un aspecto, la velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 5 min, es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 10 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 20 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 30 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 40 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 50 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 60 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 70 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 80 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 90 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 120 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 150 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 180 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 210 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 240 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 300 min, es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 330 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 360 min, es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 390 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 420 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 480 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 540 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 600 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 660 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 720 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 780 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 840 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 900 min, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 960 min o aproximadamente un 50 % después de 1080 min. En un aspecto, la velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 0,5 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 1 hora,

aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 2 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 3 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 4 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente un 5 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 6 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 7 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 8 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 9 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 10 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 11 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 12 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 13 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 14 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 15 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 16 horas, aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 17 horas o aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 18 horas. En un aspecto, la velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 10 minutos. En otro aspecto, la velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 20 minutos. En otro aspecto, la velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 45 minutos. En otro aspecto, la velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 60 minutos. En un aspecto, la velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 120 minutos. En otro aspecto, la velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 180 minutos. En otro aspecto, la velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 240 minutos. En un aspecto, la velocidad de disolución *in vitro* a pH 6,8 es de aproximadamente un 50 % después de aproximadamente 480 minutos.

Será fácilmente evidente para un experto en la técnica pertinente que se puedan realizar modificaciones y adaptaciones adecuadas de las composiciones, procedimientos y aplicaciones descritos en el presente documento sin apartarse del alcance de ningún modo de realización o aspecto de los mismos. Las composiciones y procedimientos proporcionados son ejemplares y no pretenden limitar el alcance de ninguno de los modos de realización especificados. Se pueden combinar todos los diversos modos de realización, aspectos y opciones divulgados en el presente documento en todas y cada una de las variaciones o iteraciones. El alcance de las composiciones, formulaciones y procedimientos descritos en el presente documento incluye todas las combinaciones reales o posibles de los modos de realización, aspectos, opciones, ejemplos y preferencias descritos en el presente documento. Las proporciones de la masa de cualquier componente de cualquiera de las formulaciones divulgadas en el presente documento con respecto a la masa de cualquier otro componente en la formulación o con respecto a la masa total de los demás componentes en la formulación se divulgan por el presente documento como si se hubieran divulgado expresamente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 (referencia)

Rellenos de cápsula blanda entérica de FDM

En base a los resultados de las pruebas de solubilidad sobre el fumarato de dimetilo (FDM) en diversos vehículos lipídicos o lipófilos (datos no mostrados), se seleccionaron dos formulaciones para estudios adicionales y se encapsularon en cápsulas de gelatina blanda entéricas: una que tenía polietilenglicol y otra con mono y diglicéridos de cadena media. Se incorporaron ácidos orgánicos, tales como ácido caprílico, ácido láctico o ácido oleico, en el relleno de matriz para prevenir la hidrólisis del fumarato de dimetilo y para conservar las propiedades entéricas de la cubierta. Se prepararon lotes de aplicación de cápsulas blandas entéricas mediante encapsulación con rodillos de rotación usando las composiciones de relleno mostradas en la **tabla 5**.

Ingrediente	Matriz de Capmul® MCM (A413-A)		Matriz de PEG (A413-B)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
Fumarato de dimetilo (DTP: 80 µm)	240	32,0	240	32,0
Capmul® MCM	367,5	49,0		
PEG 400	-	-	382,5	51,0
Povidona K30	52,5	7,0	37,5	5,0
Tween® 80	75	10,0	75	10,0

	Matriz de Capmul® MCM (A413-A)		Matriz de PEG (A413-B)	
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
Ácido láctico	15	2,0	15	2,0
TOTAL	750	100 %	750	100 %

Se sometieron las cápsulas blandas entéricas que comprendían las formulaciones de matriz mostradas en la **tabla 5** a experimentos de disolución en dos etapas en un USP Apparatus II (por ejemplo, el procedimiento de paleta a 100 rpm). Para estos experimentos, la cápsula se introduce en el líquido gástrico simulado, HCl 0,1 N, pH 1,2, durante 2 horas. Después de 2 horas, la cápsula se transfiere a un líquido intestinal simulado, tampón fosfato, pH 6,8. Los resultados se muestran en la **figura 2**. Los resultados muestran que las cápsulas conservan sus propiedades entéricas durante al menos 2 horas en un líquido gástrico simulado a pH 1,2. Ambos tipos de cápsulas liberaron FDM poco después de transferirse a un líquido intestinal simulado, pH 6,8. Las cápsulas blandas entéricas que comprendían matrices que comprendían PEG 400 liberaron FDM más rápidamente que las que comprendían Capmul® MCM (ABITEC Corp.; mono y diglicéridos de cadena media).

10 Ejemplo 2 (referencia)

Estabilidad de las cápsulas blandas entéricas con el tiempo

Se evaluó la estabilidad temporal de la formulación de relleno de cápsula blanda entérica de fumarato de dimetilo mostrada en la **tabla 6**. Se sometió una muestra de cápsulas blandas entéricas de FDM a envejecimiento acelerado mediante 1 mes de condiciones de exposición a 40 °C y un 75 % de humedad relativa y, a continuación, se evaluó en un experimento de disolución en dos etapas. Se sometió una segunda muestra de cápsulas blandas entéricas de FDM a una disolución en dos etapas poco después de su fabricación. Ambos conjuntos de cápsulas entéricas permanecieron inalterados en las condiciones ácidas durante al menos 2 horas. **Figura 3**. Las cápsulas recién fabricadas liberaron FDM ligeramente más rápido que las cápsulas con envejecimiento acelerado cuando el pH se cambió a 6,8 (tampón fosfato).

15

Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
Fumarato de dimetilo (DTP: 80 µm)	240	32,0
Capmul® MCM	367,5	49,0
Povidona K 30	52,5	7,0
Tween® 80	75	10,0
Ácido láctico	15	2,0
TOTAL	750 mg	100 %

20 Ejemplo 3 (referencia)

Liberación de FDM en cápsulas blandas entéricas

Se sometió un lote en desarrollo de cápsulas blandas entéricas que comprendía una matriz de Capmul® MCM que contenía partículas de fumarato de dimetilo (**tabla 6**) a una disolución en dos etapas a pH 1,2 en líquido gástrico simulado durante 2 horas, a continuación, se cambió el tampón a tampón fosfato, pH 6,8, que contenía Cremophor® RH 40 al 2 %. **Figura 4**. Las cápsulas entéricas permanecieron inalteradas en la condición ácida, y, a continuación, comenzaron a liberar FDM en los 20 minutos posteriores desde el cambio de pH al del líquido intestinal simulado.

25

Ejemplo 4 (referencia)

Los tensioactivos afectan a la velocidad de liberación de FDM

30

Se prepararon cápsulas blandas entéricas con matrices que comprendían un 10 % de Tween® 80 (Uniqema, ICI Americas Inc.; monooleato de sorbitán polioxietileno (80); por ejemplo, polisorbato 80) o un 10 % de Cremophor® RH 40 (BASF SE; aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40) (**tabla 7**) y, a continuación, se

sometieron a prueba en experimentos de disolución a pH 6,8. **Figura 5.** Las cápsulas blandas entéricas con rellenos que contenían Cremophor® liberaron FDM mucho más rápidamente que las que contenían Tween® 80.

Tabla 7. Composiciones de relleno de FDM				
Ingrediente	Matriz de Tween® 80		Matriz de Cremophor® RH 40	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
Fumarato de dimetilo (DTP: 80 µm)	240	32,0	240	32,0
Capmul® MCM	367,5	49,0	367,5	49,0
Povidona K 30	52,5	7,0	52,5	7,0
Tween® 80	75	10,0	-	-
Cremophor® RH 40	-	-	75	10,0
Ácido láctico	15	2,0	15	2,0
TOTAL	750	100 %	750	100 %

Ejemplo 5 (referencia)

La concentración de polivinilpirrolidona afecta a la velocidad de liberación de FDM

- 5 Se sometieron a prueba las cápsulas blandas entéricas preparadas que contenían rellenos con concentraciones de un 3 % o un 5 % de povidona K30 (por ejemplo, PVP; PM de 30.000) (**tabla 8**) en experimentos de disolución a pH 6,8. **Figura 6.** Las cápsulas blandas entéricas con matrices que contenían un 5 % de povidona K30 liberaron FDM más rápidamente a pH 6,8 que aquellas con rellenos que contenían un 3 % de povidona K30.

Tabla 8. Composiciones de relleno de FDM				
Ingrediente	3 % de PVP		5% de PVP	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
Fumarato de dimetilo (DTP: 80 µm)	240	32,0	240	32,0
Capmul® MCM	397,5	53	382,5	51
Cremophor® RH 40	75	10,0	75	10,0
Povidona K 30	22,5	3,0	37,5	5,0
Ácido láctico	15	2,0	15	2,0
TOTAL	750	100 %	750	100 %
Viscosidad:	43191 cP		122000 cP	

- 10 En base a los estudios de formulación anteriores, se seleccionó la formulación basada en Capmul® MCM para su análisis adicional. Se fabricó un lote usando la formulación a continuación (**tabla 9**).

Tabla 9. Composición de relleno de FDM		
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
Fumarato de dimetilo (DTP: 80 µm)	240	32
Capmul® MCM	375	50
Cremophor® RH 40	75	10
Povidona K 30	52,5	7
Ácido láctico	15	2
TOTAL	750 mg	100 %

Ejemplo 6 (referencia)

Las cápsulas blandas entéricas de FDM son susceptibles de liberación controlada o prolongada

El perfil de liberación de FDM se modifica variando la composición de cubierta de cápsula blanda entérica o alterando la composición de relleno o el tamaño de partícula del ingrediente activo. Se observaron tres perfiles de liberación diferentes en experimentos de disolución en dos etapas. Todas las cápsulas blandas entéricas fueron resistentes a ácidos durante al menos 2 horas y comenzaron a liberar FDM tras la transición a pH 6,8. **Figura 7.** Se observó un perfil de liberación en una cápsula blanda entérica que comprendía una matriz de Capmul® MCM y Cremophor® RH 40 (**tabla 10; perfil de liberación 1**). Se observó un perfil de liberación diferente con una cubierta de cápsula blanda entérica que comprendía una matriz de Capmul® MCM y Tween® 80 (**tabla 6; perfil de liberación 2**). Se observó otro perfil de liberación con una cubierta de cápsula blanda entérica que comprendía una matriz de aceite de soja, Tween® 80 y partículas sólidas de FDM que tenían un tamaño de distribución de partículas promedio de 148 µm (**tabla 11; perfil de liberación 3**).

Tabla 10. Composición de relleno de FDM (P31)		
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
Fumarato de dimetilo (DTP: 80 µm)	240	32,0
Capmul® MCM	367,5	49,0
Cremophor® RH 40	75	10,0
Povidona K 30	52,5	7,0
Ácido láctico	15	2,0
TOTAL	750 mg	100 %
Tabla 11. Composición de relleno de FDM (P6)		
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
Fumarato de dimetilo (DTP 148 µm)	240	43,6
Aceite de soja	285,25	51,9
Aerosil 200	75	10,0
Tween® 80	11	2,0
Ácido caprílico	11	2,0
TOTAL	550 mg	100 %

Ejemplo 7 (referencia)

El tamaño de partícula de FDM afecta a la velocidad de liberación

Se sometieron las cápsulas blandas entéricas que comprendían matrices con partículas de FDM de tamaños diferentes a una disolución a pH 6,8. **Figura 8.**

Tabla 12. Matrices con tamaños de partícula de FDM variables						
Ingrediente	Formulación					
	A (P7)		B (P8)		C (P9)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
DTP de FDM: 168 µm	240	43,6	-	-	-	-
DTP de FDM: 148 µm	-	-	240	43,6	-	-
DTP de FDM: 90 µm	-	-	-	-	240	43,6
PEG 400	244	44,4	244	44,4	244	44,4
Povidona K30	-	-	-	-	-	-
Tween® 80	55	10	55	10	55	10
Ácido caprílico	11	2	11	2	11	2

Tabla 12. Matrices con tamaños de partícula de FDM variables						
	Formulación					
	A (P7)		B (P8)		C (P9)	
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
Ácido láctico	-	-	-	-	-	-
TOTAL	550	100	550	100	550	100
	Formulación					
	D (P25)		E (P15)		F (P23)	
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
DTP de FDM: 76 µm	240	34,3	-	-	-	-
DTP de FDM: 26 µm	-	-	240	28,2	240	28,2
PEG 400	355	50,7	508	59,8	482	56,8
Povidona K30	21	3	-	-	26	3
Tween® 80	70	10	85	10	85	10
Ácido caprílico	-	-	17	2	17	2
Ácido láctico	14	2	-	-	-	-
TOTAL	700	100	850	100	850	100

Ejemplo 8 (referencia)

Se prepararon cápsulas blandas entéricas que comprendían diversas matrices que comprendían partículas de FDM que tenían una distribución de tamaños de partícula de $d_{90} \leq 90 \mu\text{m}$ y se analizaron en experimentos de disolución en dos etapas (pH 1,2 y pH 6,8) o en una única etapa (pH 6,8) (datos no mostrados). (Tablas 13-15).

Tabla 13. Diversas composiciones de relleno de FDM						
	Formulación					
	A (P32)		B (P33)		C (P34)	
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
DTP de FDM: $d_{90} \leq 90 \mu\text{m}$	240	32,0	240	32,0	240	32,0
Capmul® MCM	360	48,0	322,5	43,0	352,5	47,0
Cremophor® RH 40	112,5	15,0	150	20,0	112,5	15,0
Ácido láctico	37,5	5,0	37,5	5,0	37,5	5,0
TOTAL	750	100	750	100	750	100
	D (P35)		E (P37)		F (P38)	
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
DTP de FDM: $d_{90} \leq 90 \mu\text{m}$	240	32,0	240	32,0	240	32,0
Capmul® MCM	315	42,0	360	48,0	360	48,0
Cremophor® RH 40	150	20,0	75	10,0	75	10,0
Ácido láctico	37,5	5,0	37,5	5,0	37,5	5,0
Povidona K 30	7,5	1,0	-	-	-	-
PEG 400	-	-	37,5	5,0	-	-
Polipropilenglicol	-	-	-	-	37,5	5,0

ES 2 817 584 T3

Tabla 13. Diversas composiciones de relleno de FDM						
Ingrediente	Formulación					
	A (P32)		B (P33)		C (P34)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
TOTAL	750	100	750	100	750	100
Ingrediente	G (P39)		H (P41)		I (P43)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
	DTP de FDM: d90 ≤ 90 µm	240	28,2	240	28,2	240
Capmul® MCM	482,5	56,8	397,5	46,8	397,5	46,8
Cremophor® RH 40	85	10,0	85	10,0	-	-
Ácido láctico	42,5	5,0	42,5	5,0	42,5	5,0
Labrasol®	-	-	85	10,0	170	20,0
TOTAL	850	100	850	100	850	100
Tabla 14. Diversas composiciones de relleno de FDM						
Ingrediente	Formulación					
	A (P44)		B (P45)		C (P46)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
DTP de FDM: d90 ≤ 90 µm	240	28,2	240	28,2	240	28,2
Capmul® MCM	372	43,8	355	41,8	329,5	38,8
Cremophor® RH 40	85	10,0	85	10,0	85	10,0
Ácido láctico	42,5	5,0	42,5	5,0	42,5	5,0
Labrasol®	85	10,0	85	10,0	85	10,0
Povidona K 30	25,5	3,0	-	-	25,5	3,0
Manitol	-	-	42,5	5,0	42,5	5,0
TOTAL	850	100	850	100	850	100
Ingrediente	D (P47)		E (P48)		F (P49)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
	DTP de FDM: d90 ≤ 90 µm	240	28,2	240	28,2	240
Capmul® MCM	384,75	45,3	284,195	33,43	312,5	36,76
Cremophor® RH 40	85	10,0	85	10,0	85	10,0
Ácido láctico	42,5	5,0	42,5	5,0	42,5	5,0
Povidona K 30	12,75	1,5	-	-	-	-
Labrasol®	-	-	85	10,0	85	10,0
PEG 3350	85	10,0	113,305	13,33	85	10,00
TOTAL	850	100	850	100	850	100
Ingrediente	G (P50)		H (P51)		I (P52)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
	DTP de FDM: d90 ≤ 90 µm	240	28,2	240	28,2	240
Capmul® MCM	333,75	39,26	287	33,76	333,75	39,26

ES 2 817 584 T3

Tabla 14. Diversas composiciones de relleno de FDM						
Ingrediente	Formulación					
	A (P44)		B (P45)		C (P46)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
Cremophor® RH 40	85	10,0	85	10,00	85	10,00
Ácido láctico	42,5	5,0	42,5	5,0	42,5	5,0
Labrasol®	85	10,0	85	10,0	85	10,00
PEG 3350	63,75	7,50	-	-	-	-
Povidona K 17	-	-	25,5	3,00	-	-
Manitol	-	-	85	10,00	-	-
Crospovidona-CL	-	-	-	-	63,75	7,50
TOTAL	850	100	850	100	850	100

Tabla 15. Diversas composiciones de relleno de FDM						
Ingrediente	Formulación					
	A (P53)		B (P54)		C (P55)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
DTP de FDM: d90 ≤ 90 µm	240	28,24	240	28,24	240	28,24
Capmul® MCM	397,5	46,76	397,5	46,76	390,7	45,96
Cremophor® RH 40	85	10,00	85	10,00	85	10,00
Ácido láctico	42,5	5,00	42,5	5,00	42,5	5,00
PEG 3350	85	10,00	-	-	-	-
PEG 400	-	-	-	-	42,5	5,00
Lutrol® F 68	-	-	85	10,00	-	-
Laurilsulfato de sodio	-	-	-	-	49,3	5,80
TOTAL	850	100	850	100	850	100
Ingrediente	D (P56)		E (P57)		F (P58)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
	DTP de FDM: d90 ≤ 90 µm	240	28,24	240	28,24	240
Capmul® MCM	355	41,76	363,5	42,76	355	41,76
Cremophor® RH 40	85	10,00	85	10,00	85	10,00
Ácido láctico	42,5	5,00	42,5	5,00	42,5	5,00
PEG 400	85	10,00	85	10,00	85	10,00
Crospovidona CL	42,5	5,00	-	-	-	-
Crospovidona CL-F	-	-	34	4,00	-	-
Crospovidona CL-M	-	-	-	-	42,5	5,00
TOTAL	850	100	850	100	850	100
Ingrediente	G (P59)		H (P60)		I (P61)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso

ES 2 817 584 T3

Ingrediente	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
DTP de FDM: d90 ≤ 90 µm	240	28,24	240	28,24	240	28,24
Capmul® MCM	312,5	36,76	355	41,76	329,5	38,76
Cremophor® RH 40	85	10,00	85	10,00	85	10,00
Ácido láctico	42,5	5,00	42,5	5,00	42,5	5,00
Labrasol®	85	10,00	85	10,00	85	10,00
Pearlitol® Flash	85	10,00	-	-	42,5	5,00
Croscarmelosa de sodio	-	-	42,5	5,00	25,5	3,00
TOTAL	850	100	850	100	850	100

Ejemplo 9 (referencia)

El espesor de cubierta de cápsula afecta a la velocidad de liberación

5 Se prepararon lotes de aplicación de cápsulas blandas entéricas con espesores de cubierta de 0,028 pulgadas o 0,033 pulgadas que comprendían partículas de FDM que tenían una distribución de tamaños de partícula de d90 ≤ 90 µm en diversas matrices (**tabla 16**) y se analizaron en experimentos de disolución en dos etapas (pH 1,2 y pH 6,8) (**figura 9**).

Tabla 16. Composiciones de relleno de FDM				
	A (APP021214)		B (APP020714)	
	(cinta de 0,028 pulgadas)		(cinta de 0,033 pulgadas)	
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
DTP de fumarato de dimetilo: d90 ≤ 90 µm	240	28,2	240	28,2
Capmul® MCM	440	51,8	465,5	54,8
Cremophor® RH 40	85	10,0	85	10,0
Povidona K30	42,5	5,0	42,5	5,0
PEG 400	-	-	42,5	5,0
Crospovidona-CL	17	2,0	-	-
TOTAL	850	100 %	850	100 %
	C (APP022414-A)		D (APP022414-B)	
	(cinta de 0,028 pulgadas)		(cinta de 0,028 pulgadas)	
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
DTP de fumarato de dimetilo: d90 ≤ 90 µm	240	28,24	240	28,24
Capmul® MCM	312,5	36,76	312,5	36,76
Cremophor® RH 40	85	10,0	85	10,0
Povidona K30	42,5	5,0	42,5	5,0
PEG 600	127,5	15,0	-	-
Crospovidona-CL	42,5	5,0	-	-
Labrasol	-	-	85	10,0
Pearlitol® Flash	-	-	85	10,0
TOTAL	850	100 %	850	100 %

ES 2 817 584 T3

Ejemplo 10 (referencia)

Se preparó un lote conforme a las NCF de cápsulas blandas entéricas (espesor de cubierta de 0,038 pulgadas) que comprendían partículas de FDM que tenían una distribución de tamaños de partícula, DTP, de: $d_{90} \leq 90 \mu\text{m}$ con la composición de matriz mostrada en la **tabla 17** y se analizó en experimentos de disolución en dos etapas (pH 1,2 y pH 6,8) (**figura 10**) y se comparó con los lotes de aplicación (**tabla 15**).

5

Tabla 17. Composición de relleno de FDM conforme a las NCF		
Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
DTP de fumarato de dimetilo: $d_{90} \leq 90 \mu\text{m}$	240	32,0
Capmul® MCM	375	50,0
Cremophor® RH 40	75	10,0
Povidona K 30	22,5	3,0
Ácido láctico	37,5	5,0
TOTAL	750 mg	100 %

Ejemplo 11 (referencia)

Povidona K30 y PEG 600 afectan a la velocidad de liberación de FDM

Se prepararon matrices de FDM con y sin povidona K30 o PEG 600 (**tabla 18**) y se analizaron en experimentos de disolución en una única etapa (pH 6,8) (**figura 11**).

Tabla 18. Composiciones de relleno de FDM				
Ingrediente	A (P62)		B (P63)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
DTP de fumarato de dimetilo: $d_{90} \leq 90 \mu\text{m}$	240	28,2	240	28,24
Capmul® MCM	482,5	56,8	384,75	45,26
Cremophor® RH 40	85	10,0	85	10,00
Povidona K 30	-	-	12,75	1,50
PEG 600	-	-	85	10,00
Ácido láctico	42,5	5,0	42,5	5,0
TOTAL	850 mg	100 %	850 mg	100 %
Ingrediente	C (P64)		D (P65)	
	mg/cápsula	% en peso	mg/cápsula	% en peso
DTP de fumarato de dimetilo: $d_{90} \leq 90 \mu\text{m}$	240	28,24	240	28,24
Capmul® MCM	457	53,76	372	43,76
Cremophor® RH 40	85	10,00	85	10,00
Povidona K 30	25,5	3,00	25,5	3,00
PEG 600	-	-	85	10,00
Ácido láctico	42,5	5,00	42,5	5,00
TOTAL	850 mg	100 %	850 mg	100 %

10 Ejemplo 12 (referencia)

Se preparó un lote de cápsulas blandas entéricas (espesor de cubierta de 0,038 pulgadas) que comprendían partículas de FDM que tenían una distribución de tamaños de partícula, DTP, de: $d_{90} \leq 90 \mu\text{m}$ con la

ES 2 817 584 T3

composición de matriz mostrada en la **tabla 19** y se analizó en experimentos de disolución en dos etapas (pH 1,2 y pH 6,8) (**figura 12**). Este ejemplo proporciona una dosis más baja de FDM (120 mg) en comparación con la mostrada en la **tabla 6** (240 mg).

Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
DTP de fumarato de dimetilo: d90 ≤ 90 μm	120	28,2
Capmul® MCM	228,5	53,8
Cremophor® RH 40	42,5	10,0
Povidona K 30	12,75	3,0
Ácido láctico	21,25	5,0
TOTAL	425 mg	100 %

Ejemplo 13

- 5 Se preparó un lote de cápsulas blandas entéricas (espesor de cubierta de 0,038 pulgadas) que comprendían partículas de fumarato de monometilo (FMM) que tenían una distribución de tamaños de partícula, DTP, de: d90 ≤ 90 μm con la composición de matriz mostrada en la **tabla 20**. Este ejemplo proporciona FMM (240 mg).

Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
DTP de fumarato de monometilo: d90 ≤ 90 μm	240	28,2
Capmul® MCM	457	53,8
Cremophor® RH 40	85	10,0
Povidona K 30	25,5	3,0
Ácido láctico	42,5	5,0
TOTAL	850 mg	100 %

Ejemplo 14

- 10 Se puede preparar un lote de cápsulas blandas entéricas (espesor de cubierta de 0,038 pulgadas) que comprendan partículas de fumarato de monometilo (FMM) que tengan una distribución de tamaños de partícula, DTP, de: d90 ≤ 90 μm con la composición de matriz mostrada en la **tabla 21**. Este ejemplo proporciona FMM (480 mg).

Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
DTP de fumarato de monometilo: d90 ≤ 90 μm	480	48-56,4
Capmul® MCM	216-470	25,5-47
Cremophor® RH 40	7,3-120	0,85-12
Povidona K 30	7,3-50	0,85-5
Ácido láctico	21,7-50	2,55-5
TOTAL	850 mg-1000 mg	100 %

Ejemplo 15

- 15 Se pueden preparar cápsulas blandas entéricas que comprendan partículas de fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o una combinación de los mismos, que tengan una distribución de tamaños de partícula, DTP, de: d90 ≤ 90 μm con una matriz de 850 mg en las composiciones mostradas en la **tabla 22**. Este ejemplo proporciona FDM o FMM en una formulación CD (~480 mg).

Ingrediente	Porcentaje en peso					
	EJ1	EJ2	EJ3	EJ4	EJ5	EJ6
DTP de fumarato de dimetilo o fumarato de monometilo: d90 ≤ 90 µm	56,4	56,4	56,4	56,4	56,4	56,4
Capmul® MCM	30,6	39,95	28,9	28,9	25,5	32,7
Cremophor® RH 40	8,5	0,85	8,5	8,5	10,2	6,1
Povidona K 30	0,85	0,85	2,55	2,55	4,25	1,8
Ácido láctico	4,25	2,55	4,25	4,25	4,25	3,0
TOTAL	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 16

Se pueden preparar cápsulas blandas entéricas que comprendan partículas de fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o una combinación de los mismos, que tengan una distribución de tamaños de partícula, DTP, de: d90 ≤ 90 µm con una matriz de 1000 mg en las composiciones mostradas en la **tabla 23**. Este ejemplo proporciona FDM o FMM en una formulación CD (~480 mg).

Ingrediente	Porcentaje en peso					
	EJ1	EJ2	EJ3	EJ4	EJ5	EJ6
DTP de fumarato de dimetilo o fumarato de monometilo: d90 ≤ 90 µm	48	48	48	48	48	48
Capmul® MCM	44	36	47	34	34	38,9
Cremophor® RH 40	2	10	1	10	10	7,2
Povidona K 30	1	1	1	3	3	2,2
Ácido láctico	5	5	3	5	5	3,6
TOTAL	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 17

Estabilidad de las cápsulas blandas entéricas con el tiempo

Se evaluó la estabilidad temporal de la composición farmacéutica de cápsula blanda entérica de fumarato de dimetilo mostrada en la **tabla 24** en tres condiciones conformes al ICH. Se sometió una muestra de cápsulas blandas entéricas de FDM a un análisis químico y una disolución en dos etapas poco después de su fabricación (T_0). Se sometieron muestras de cápsulas blandas entéricas de FDM a condiciones de temperatura ambiente (25 °C y un 60 % de humedad relativa) durante 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses. Se sometieron otras muestras de cápsulas blandas entéricas de FDM a condiciones intermedias (30 °C, un 65 % de humedad relativa) durante 1 mes, 2 meses y 3 meses. Se sometieron muestras adicionales de cápsulas blandas entéricas de FDM a condiciones aceleradas (40 °C y un 75 % de humedad relativa) durante 1 mes y 2 meses. Después del periodo de incubación designado, las cápsulas se analizaron químicamente y se evaluaron en experimentos de disolución en dos etapas a pH 1,2 y 6,8 como se describe en el presente documento cuando las condiciones lo permitieron (es decir, cápsulas sin fugas). Los resultados de la disolución en dos etapas para las cápsulas blandas entéricas de FDM en T_0 , y después de 3 y 6 meses en condiciones de temperatura ambiente (25 °C y un 60 % de HR) se muestran en la **figura 13**.

Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
DTP de fumarato de dimetilo: d90 ≤ 90 µm	240	32,0
Capmul® MCM	375	50,0

ES 2 817 584 T3

Ingrediente	mg/cápsula	% en peso
Cremophor® RH 40	75	10,0
Povidona K 30	22,5	3,0
Ácido láctico	37,5	5,0
TOTAL	750 mg	100 %

	Inicial	25 °C y un 60 % de humedad relativa				
	T ₀	1 M	2 M	3 M	6 M	
Ensayo	101,2 %	101,0 %	102,4 %	101,25	98,8 %	
Productos de degradación	T ₀	1 M	2 M	3 M	6 M	
Fumarato de monometilo	0,14 %	0,13 %	0,14 %	0,16 %	0,18 %	
TRR 0,74	ND	ND	0,07 %	0,09 %	0,18 %	
TRR 1,61	0,05 %	ND	ND	ND	ND	
TRR 2,18	ND	ND	ND	0,05 %	0,09 %	
Productos de degradación totales	0,19 %	0,13 %	0,21 %	0,25 %	0,45 %	
		30 °C y un 65 % de humedad relativa		40 °C, un 75 % de hum. rel.		
		1 M	2 M	3 M	1 M	2 M
Ensayo		100,1 %	99,4 %	99,5 %	99,3	113,1*
Productos de degradación		1 M	2 M	3 M	1 M	2 M
Fumarato de monometilo		0,14 %	0,17 %	0,22 %	0,22 %	0,26 %
TRR 0,74		0,14 %	0,22 %	0,28 %	0,3 %	0,46 %
TRR 1,61		0,06 %	0,11 %	0,14 %	0,15 %	0,35 %
TRR 2,18		0,34 %	0,5 %	0,64 %	0,67 %	1,07 %
Productos de degradación totales		0,14 %	0,17 %	0,22 %	0,22 %	0,26 %

*Los datos se obtuvieron a partir del relleno extraído de cápsulas con fugas.

Nota: Se observaron cápsulas con fugas en los puntos de tiempo de 2 y 3 meses para la condición acelerada (40 °C, un 75 % de HR). Esto se esperó para las cápsulas de gelatina blanda entéricas. La condición intermedia (30 °C, un 65 % de HR) y la condición a largo plazo (25 °C, un 60 % de HR) se evaluarán en los puntos de tiempo de 12 meses y 24 meses para evaluar la estabilidad química.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral que comprende una cápsula blanda entérica que encapsula fumarato de monometilo suspendido en una matriz líquida de liberación controlada de una fase que comprende un vehículo lipídico o lipófilo.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el vehículo lipídico o lipófilo comprende una mezcla de mono y diglicéridos, polivinilpirrolidona, aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 y ácido láctico.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que la proporción en peso de fumarato de monometilo con respecto a matriz es desde 1:9 a 1:1.
- 10 4. La composición de la reivindicación 1, en la que la proporción en peso de fumarato de monometilo con respecto a matriz es desde 1,5 a 1:1.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica comprende de 60 mg a 220 mg de fumarato de monometilo.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que el fumarato de monometilo comprende partículas molidas o micronizadas con tamaños de distribución de partícula media de 20 µm a 300 µm.
- 15 7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición farmacéutica reduce los efectos secundarios gastrointestinales o con sofocos.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.
- 20 9. Una composición farmacéutica oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento o reducción de los síntomas de esclerosis múltiple o soriasis.
10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 que se administra como dos o más dosificaciones idénticas administradas a la vez.
11. Una composición para su uso de la reivindicación 9 o 10, en la que la dosificación diaria es de aproximadamente 380 mg de fumarato de monometilo al día.
- 25 12. Una composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que se administra de 10 minutos a una hora después de la administración de uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- 30 13. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 para tratar o reducir los síntomas de esclerosis múltiple suficiente para lograr una reducción de 0,224 de la tasa de recidiva anualizada en relación con el valor de referencia sin inducir sustancialmente uno o más de sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas.

FIGURA 1

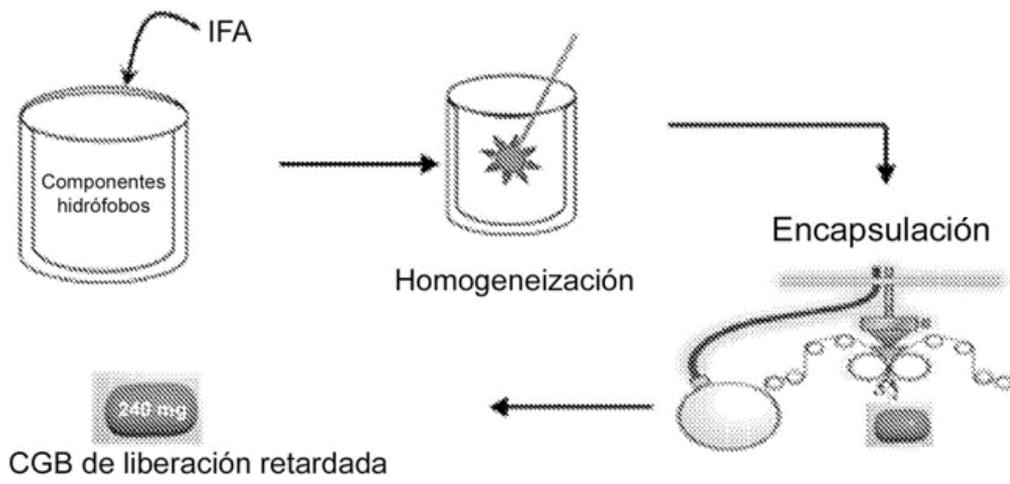


FIGURA 2

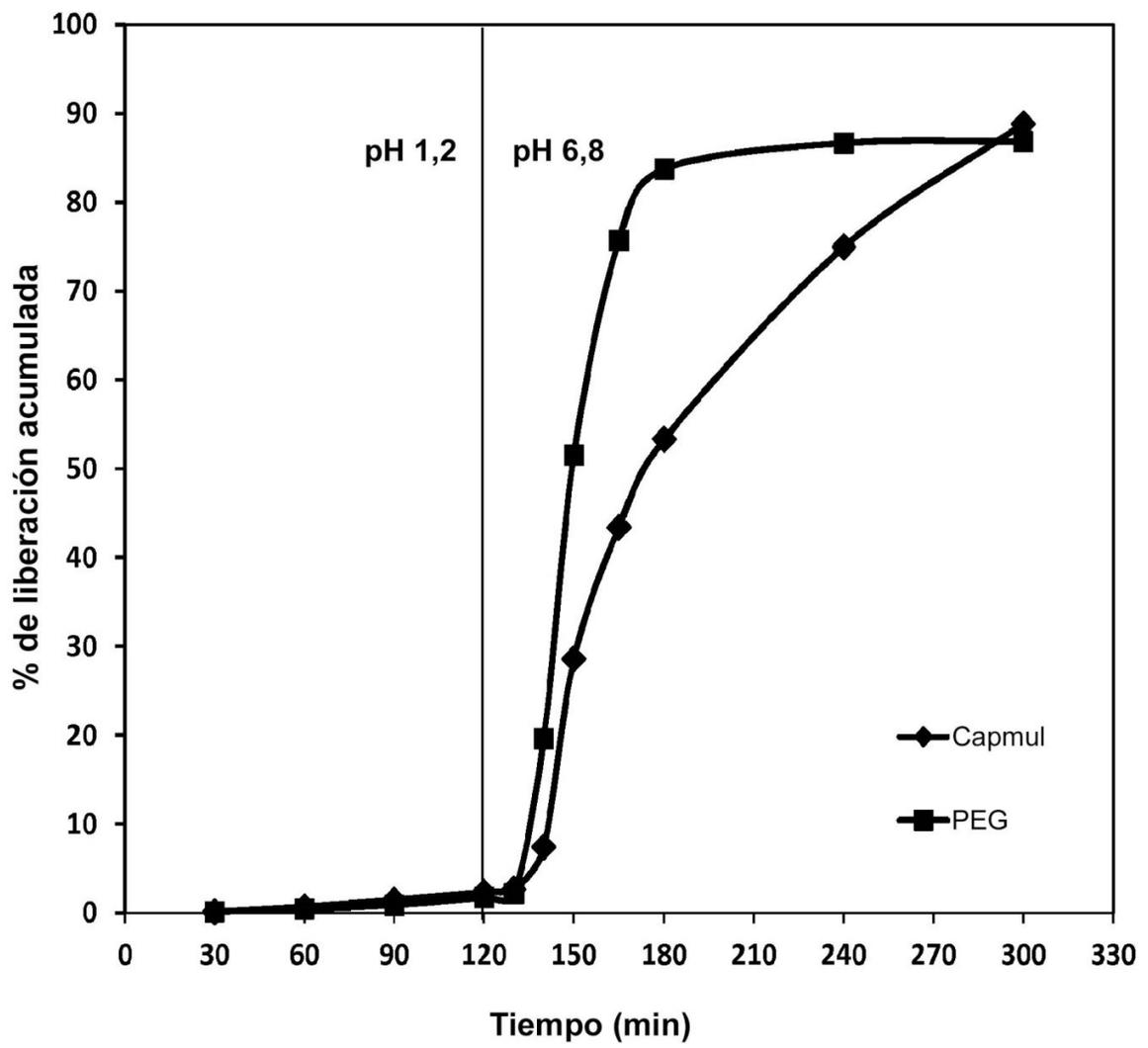


FIGURA 3

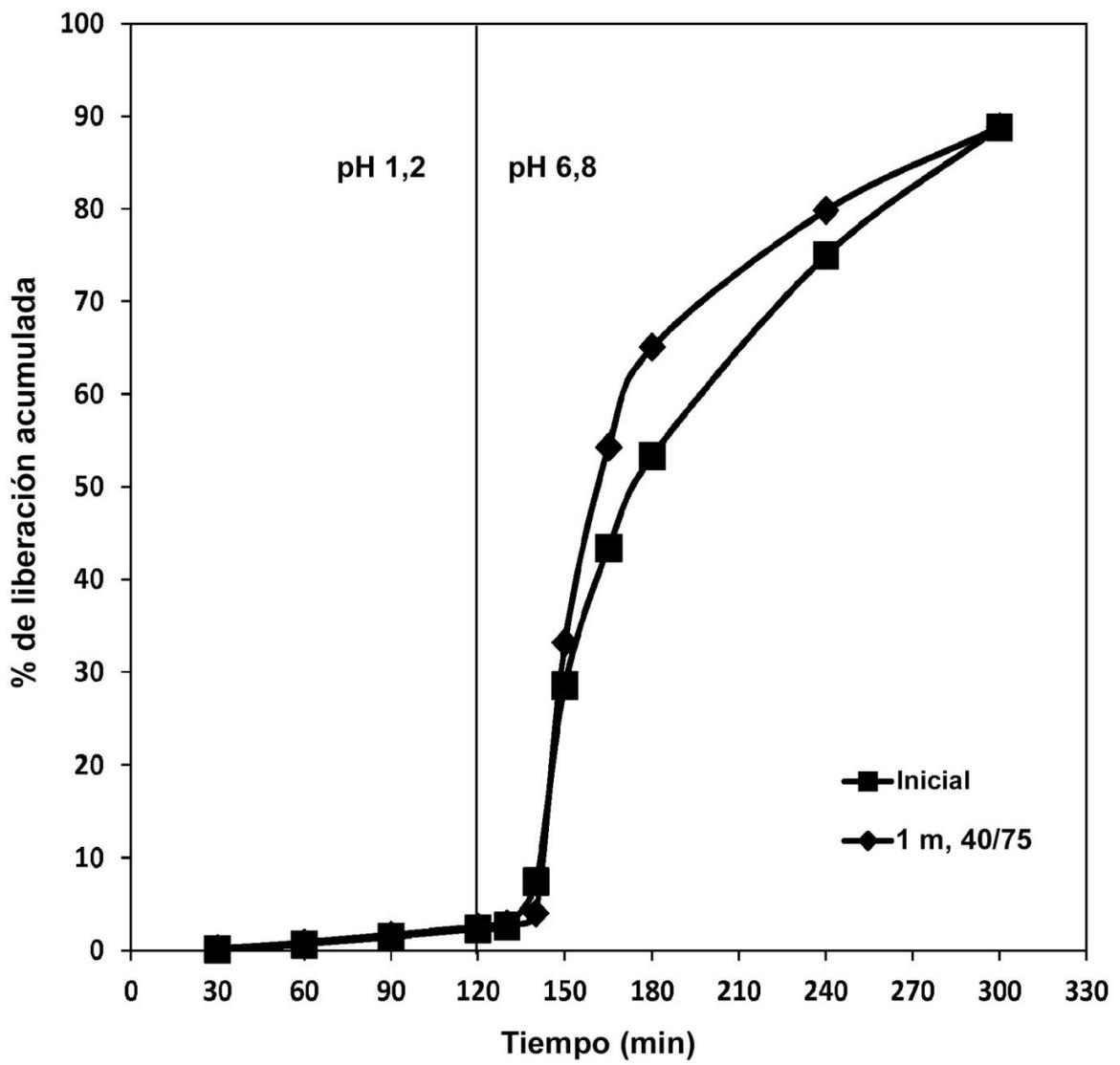


FIGURA 4

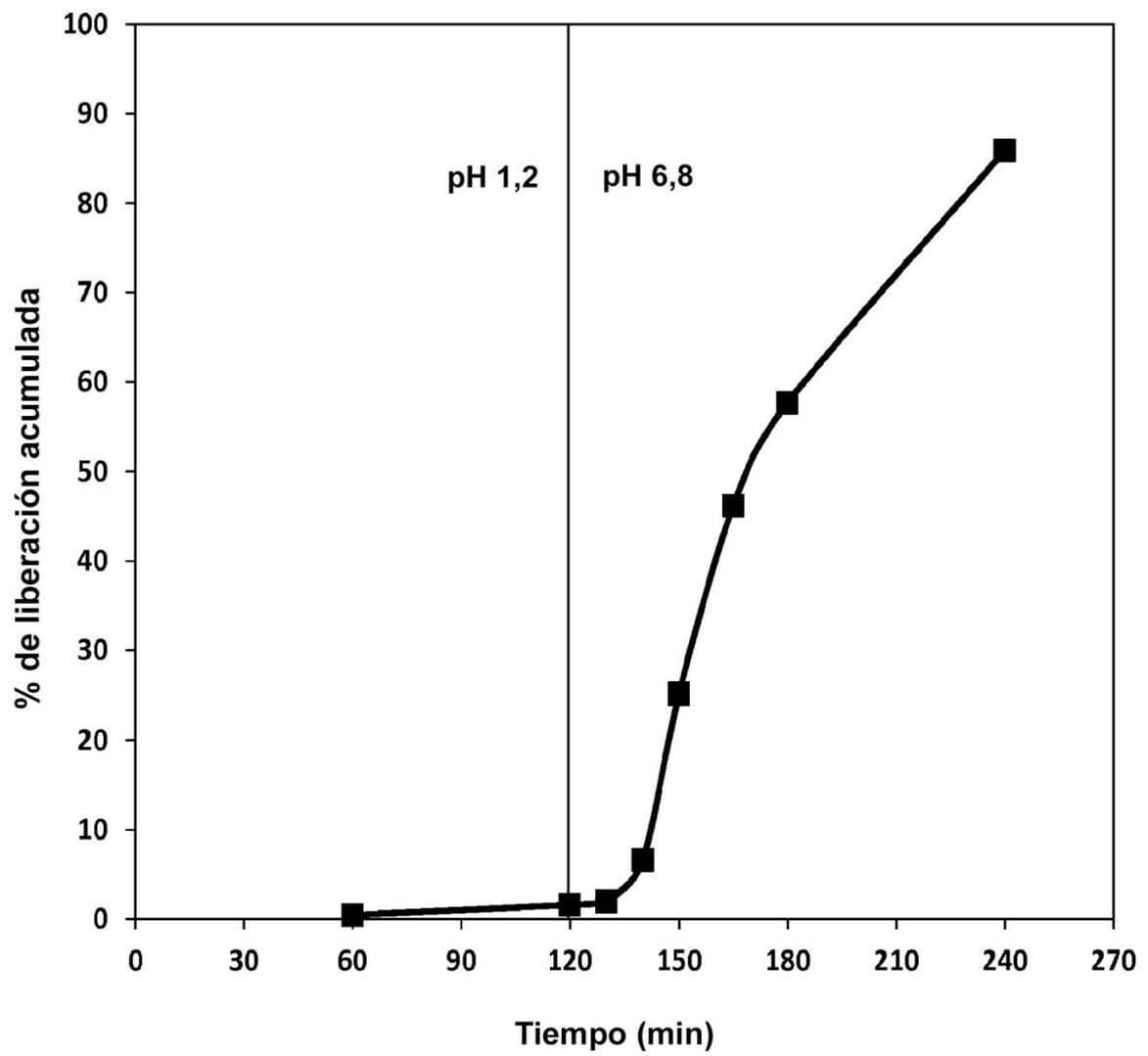


FIGURA 5

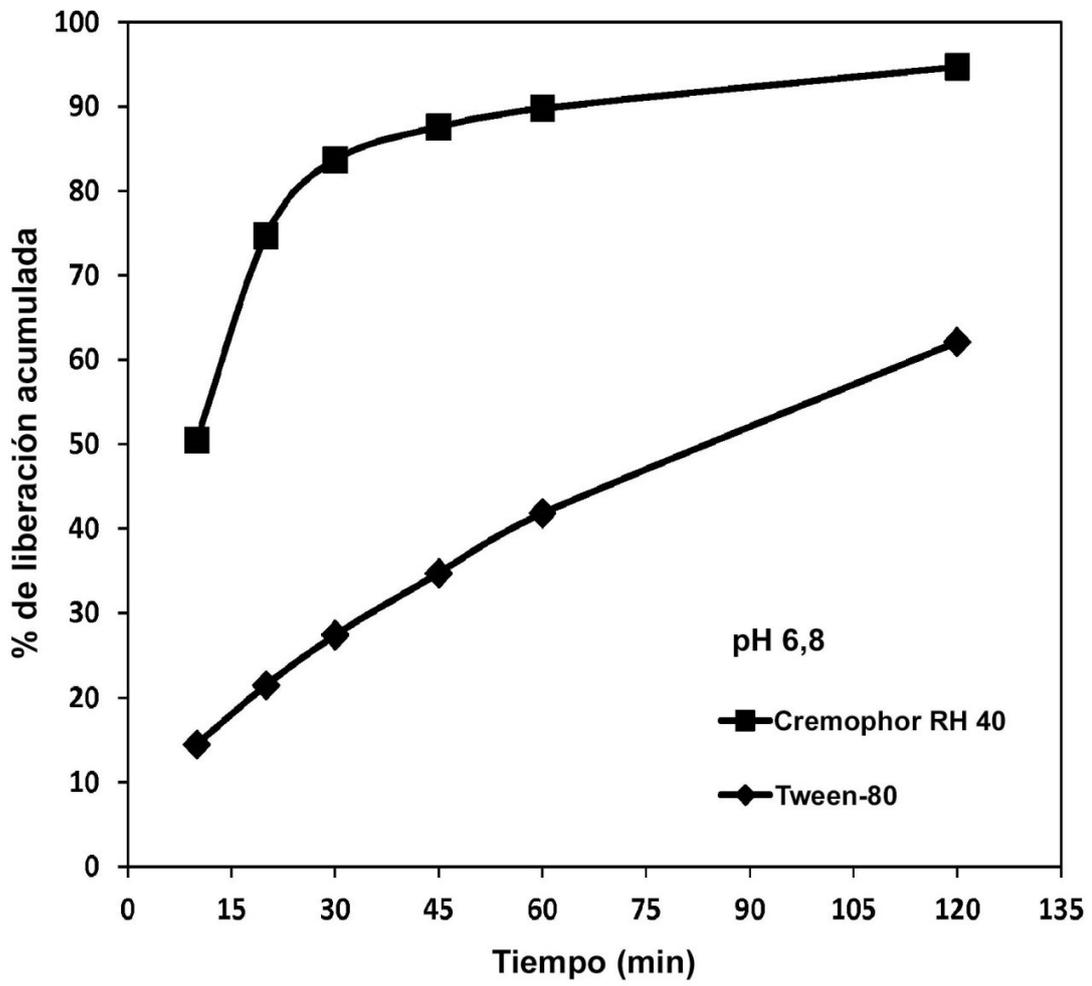


FIGURA 6

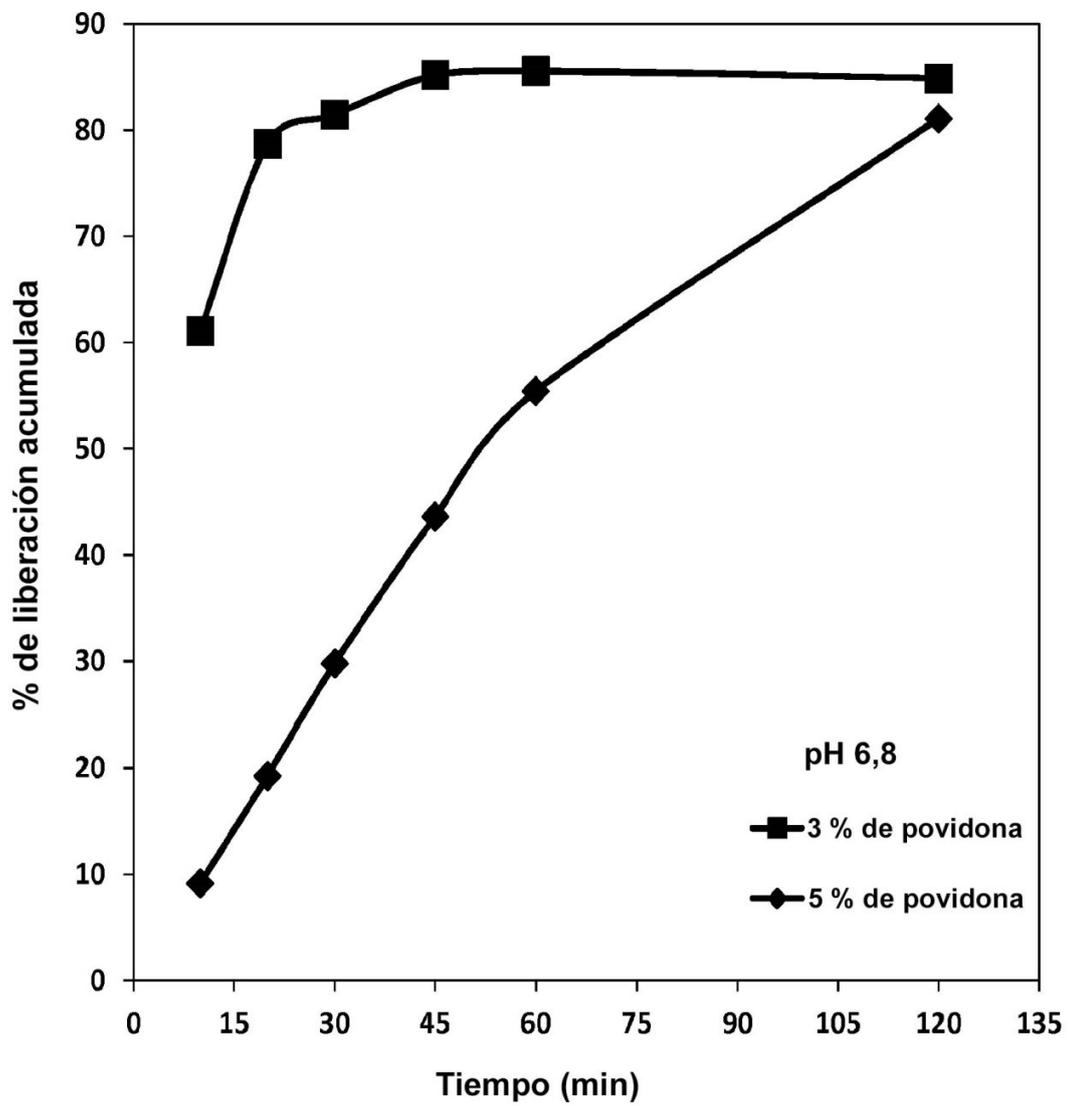


FIGURA 7

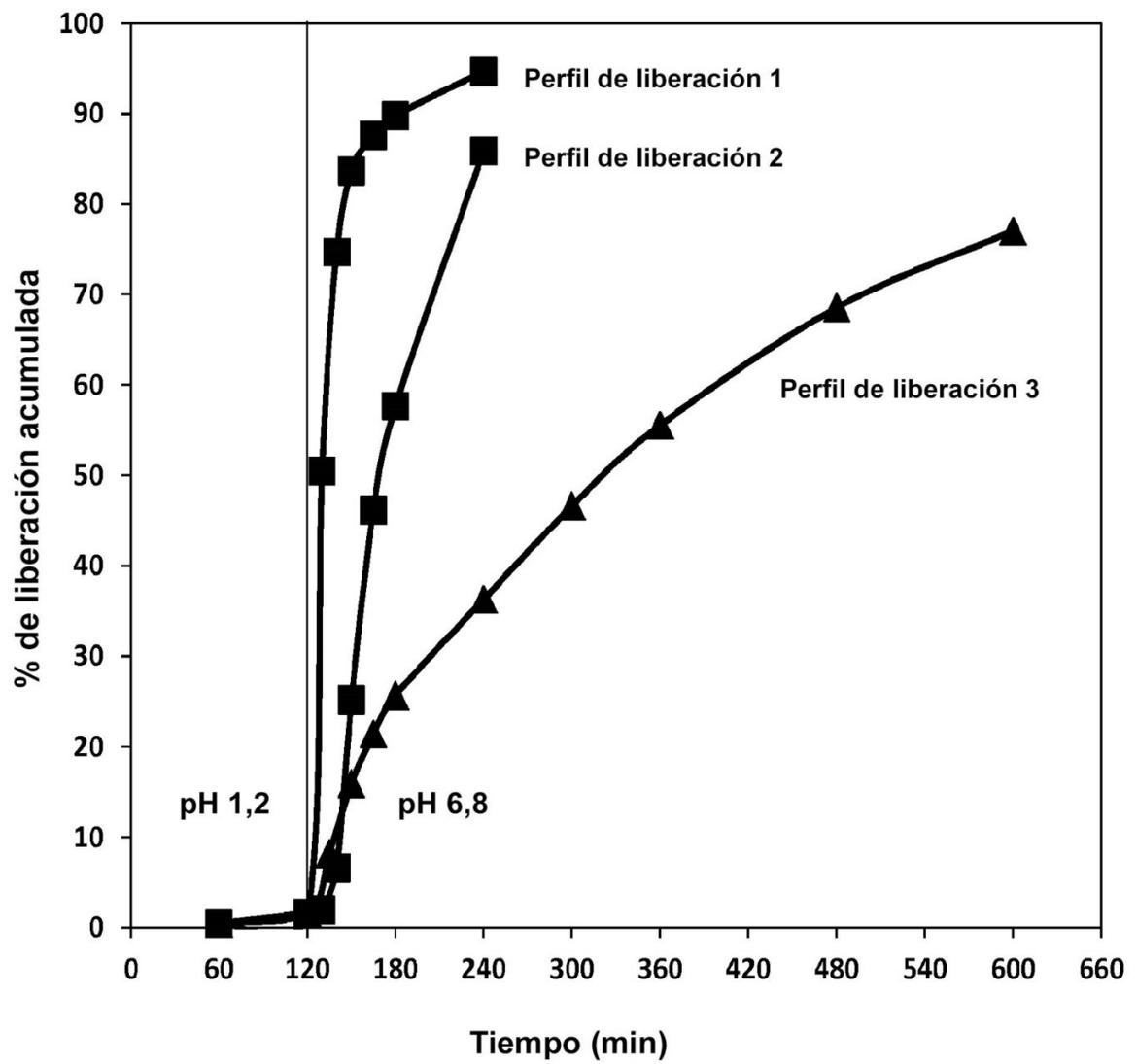


FIGURA 8

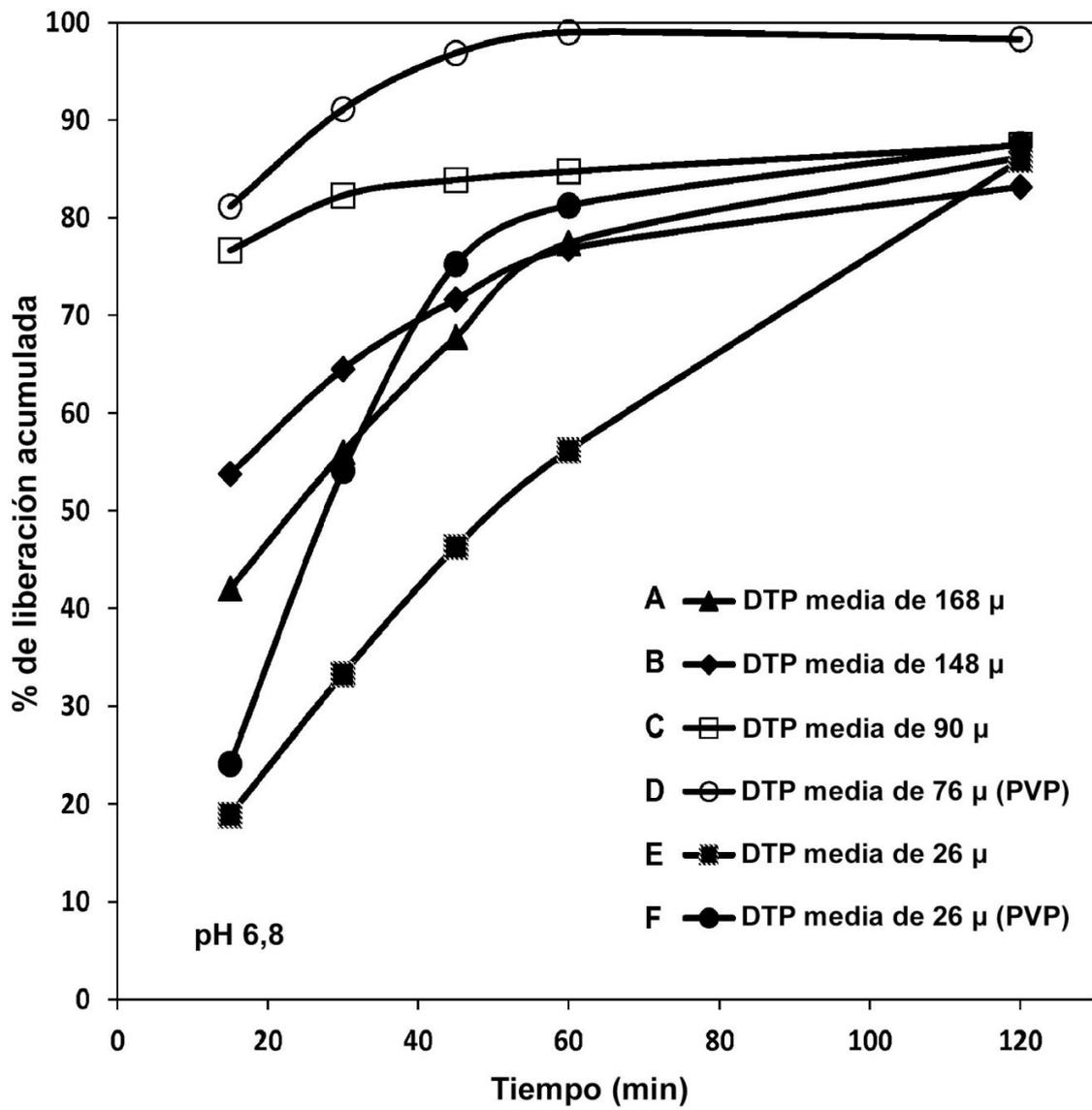


FIGURA 9

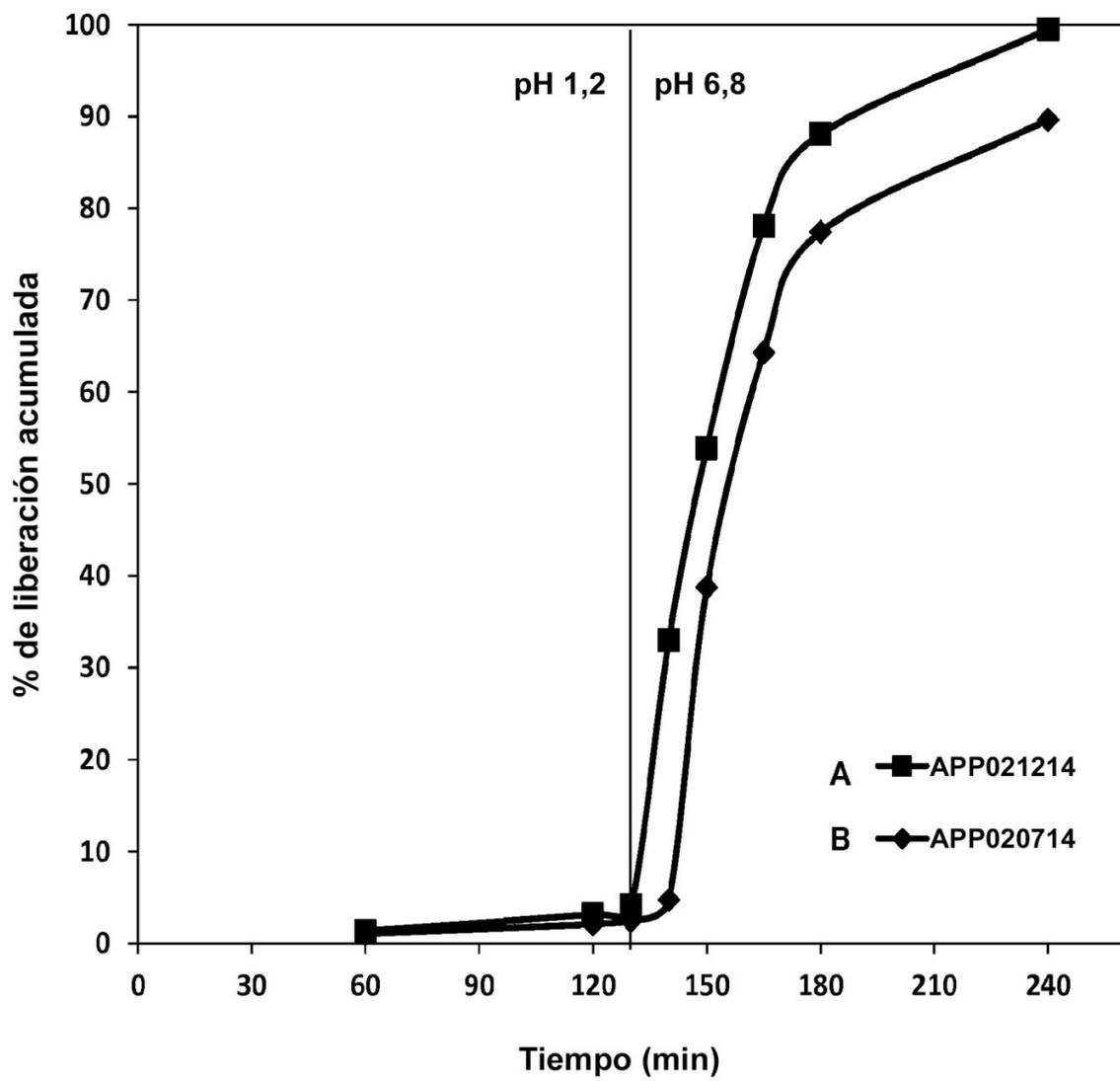


FIGURA 10

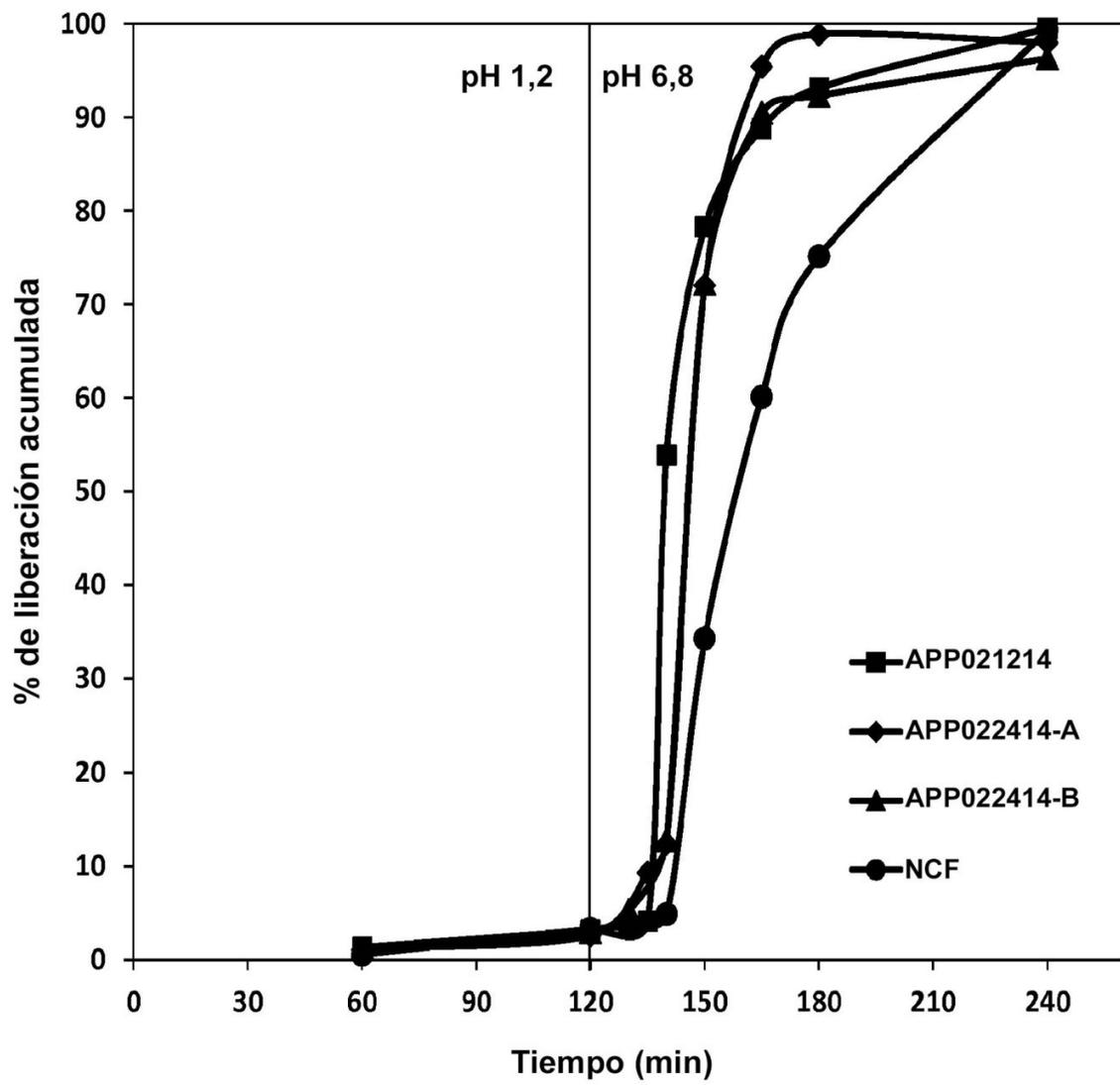


FIGURA 11

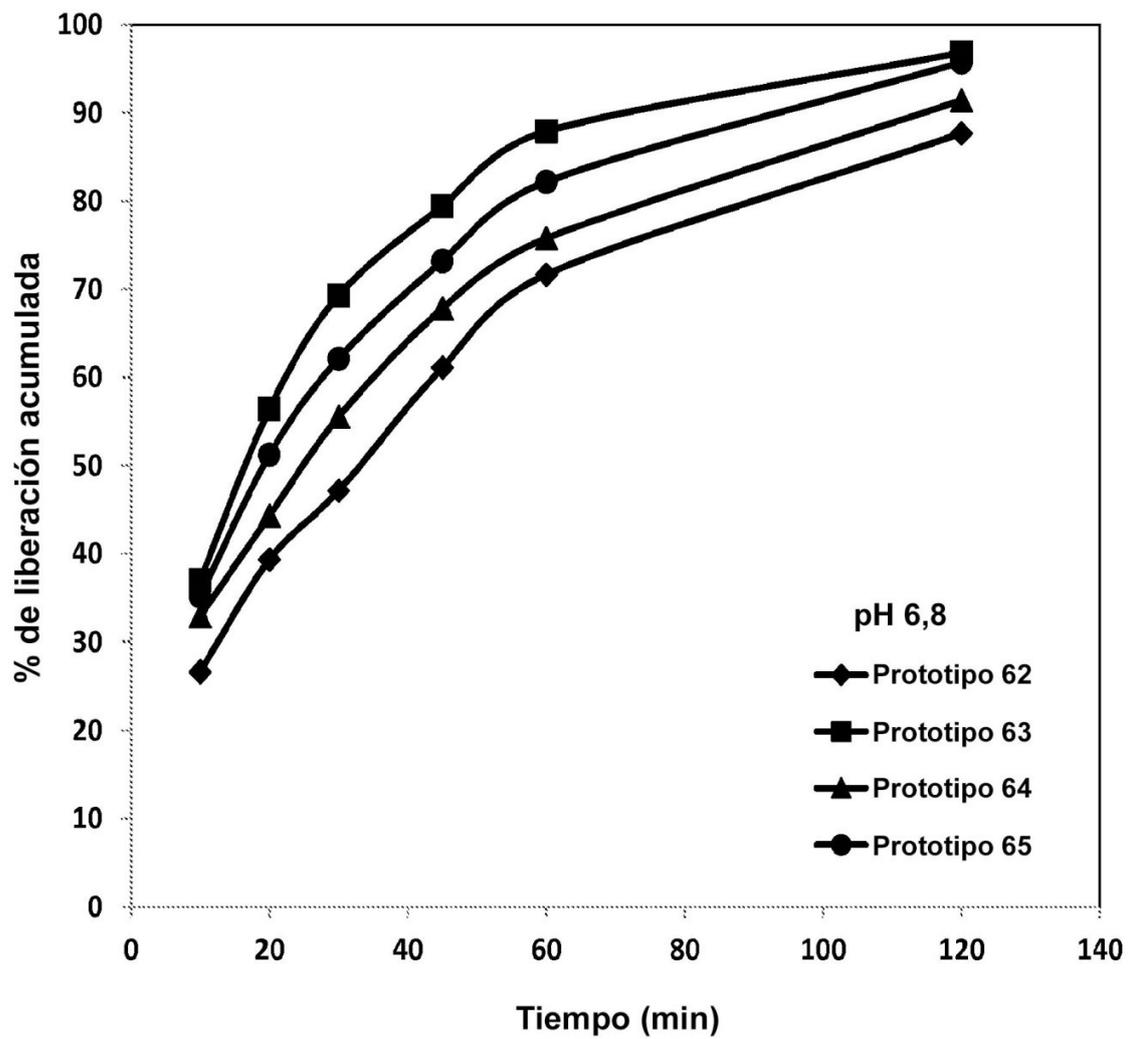


FIGURA 12

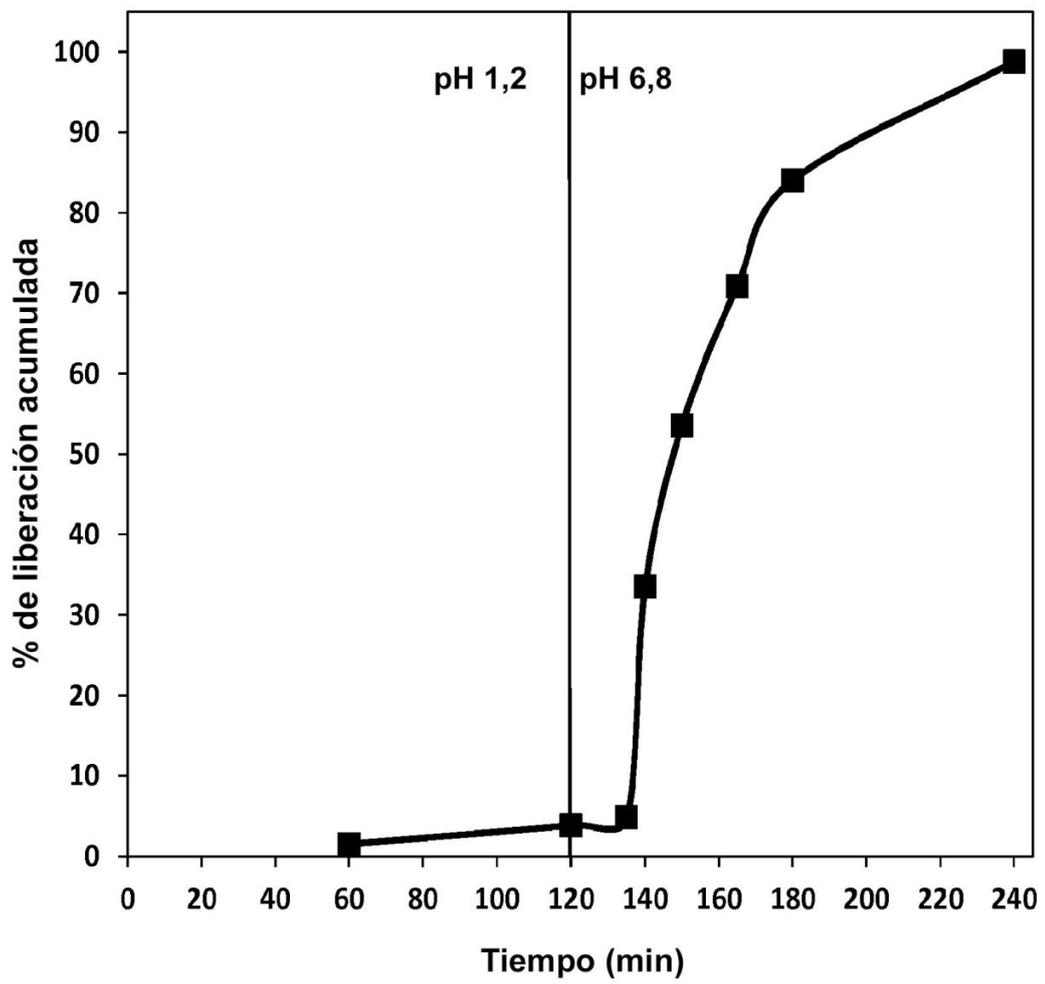


FIGURA 13

