

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3253377

DAL TITOLO:

“COMPOSIZIONI DI PROFARMACI DI MONOMETILFUMARATO”

*** **

Descrizione

DOMANDE CORRELATE

[0001] Questa domanda rivendica la priorità alla domanda di brevetto provvisoria U.S. N. seriale 62/113,496, depositata l'8 febbraio 2015.

STATO DELL'ARTE DELL'INVENZIONE

[0002] Gli esteri di acido fumarico (FAE) sono approvati in Germania per il trattamento della psoriasi, sono in fase di valutazione negli Stati Uniti per il trattamento della psoriasi e della sclerosi multipla, e sono stati proposti per l'uso nel trattamento di un'ampia gamma di malattie e condizioni immunologiche, autoimmuni, e infiammatorie.

[0003] FAE e altri derivati di acido fumarico sono stati proposti per l'uso nel trattamento di un'ampia varietà di malattie e condizioni che coinvolgono processi immunologici, autoimmuni e/o infiammatori inclusa psoriasi (Joshi e Strebel, WO 1999/49858; brevetto U.S. N. 6,277,882; Mrowietz e Asadullah, Trends Mol Med 2005, 111(1), 43-48; e Yazdi e Mrowietz, Clinics Dermatology 2008, 26, 522-526); asma e broncopneumopatie croniche ostruttive (Joshi et al., WO 2005/023241 e US 2007/0027076); insufficienza cardiaca inclusa insufficienza ventricolare sinistra, infarto del miocardio e angina pectoris (Joshi et al.,

WO 2005/023241; Joshi et al., US 2007/0027076); malattie mitocondriali e neurodegenerative come malattia di Parkinson, malattia di Alzheimer, malattia di Huntington, retinopatia pigmentosa ed encefalomiopatia mitocondriale (Joshi e Strebel, WO 2002/055063, US 2006/0205659, brevetto U.S. N. 6,509,376, brevetto U.S. N. 6,858,750, e brevetto U.S. N. 7,157,423); trapianto (Joshi e Strebel, WO 2002/055063, US 2006/0205659, brevetto U.S. N. 6,359,003, brevetto U.S. N. 6,509,376, e brevetto U.S. N. 7,157,423; e Lehmann et al., Arch Dermatol Res 2002, 294, 399-404); malattie autoimmuni (Joshi e Strebel, WO 2002/055063, brevetto U.S. N. 6,509,376, brevetto U.S. N. 7,157,423, e US 2006/0205659) inclusa sclerosi multipla (SM) (Joshi e Strebel, WO 1998/52549 e brevetto U.S. N. 6,436,992; Went e Lieberburg, US 2008/0089896; Schimrigk et al., Eur J Neurology 2006, 13, 604-610; e Schilling et al., Clin Experimental Immunology 2006, 145, 101-107); ischemia e danno da ri-perfusione (Joshi et al., US 2007/0027076); danno genomico indotto da AGE (Heidland, WO 2005/027899); malattie infiammatorie intestinali come malattia di Crohn e colite ulcerosa; artrite; e altri (Nilsson et al., WO 2006/037342 e Nilsson e Muller, WO 2007/042034).

[0004] FUMADERM, una compressa con rivestimento enterico contenente una miscela salina di monoetil fumarato e dimetil fumarato (DMF), che viene rapidamente idrolizzata a monometil fumarato, considerato come il metabolita bioattivo principale, è stata approvata in Germania nel 1994 per il trattamento della psoriasi. FUMADERM

presenta un grado elevato di variabilità inter-paziente rispetto all'assorbimento del farmaco e il cibo riduce fortemente la biodisponibilità. L'assorbimento viene ritenuto verificarsi nell'intestino tenue con livelli di picco raggiunti 5-6 ore dopo la somministrazione orale. Significativi effetti collaterali si verificano nel 70-90% dei pazienti (Brewer e Rogers, Clin Expt'l Dermatology 2007, 32, 246-49; e Hoefnagel et al., Br J Dermatology 2003, 149, 363-369). Gli effetti collaterali dell'attuale terapia con FAE includono disturbi gastrointestinali che includono nausea, vomito, diarrea e/o arrossamento cutaneo transitorio.

[0005] Dimetil fumarato (DMF) è il componente attivo del farmaco commercializzato, TECFIDERA® (Biogen), approvato per il trattamento di pazienti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SM). In uno studio di Fase IIb sulla SMRR, BG-12 (DMF) ha ridotto significativamente le lesioni cerebrali captanti gadolinio. In studi preclinici, la somministrazione di DMF ha dimostrato di inibire l'infiammazione del SNC in EAE murina e di ratto. È stato anche riscontrato che DMF può inibire astrogliosi e attivazioni microgliali associate con EAE. *Vedere, per esempio, Domanda US pubblicata N. 2012/0165404.*

[0006] Il dimetil fumarato è anche associato a svantaggi significativi. Ad esempio, il dimetil fumarato è noto per causare effetti collaterali a seguito di somministrazione orale, come arrossamento ed eventi gastrointestinali che includono nausea, diarrea e/o dolore addominale superiore nei soggetti. *Vedere, per esempio, Gold et al., N.*

Eng. J. Med., 2012, 367(12), 1098-1107. Dimetil fumarato è dosato BID con una dose giornaliera totale di circa 480 mg.

[0007] A causa degli svantaggi di dimetil fumarato descritti sopra, persiste la necessità di ridurre gli effetti collaterali e/o migliorare le proprietà fisico-chimiche associate a DMF. Rimane, pertanto, una reale necessità nel trattamento di malattie neurologiche, come SM, di un prodotto che mantenga i vantaggi farmacologici di DMF ma superi i suoi difetti di formulazione e/o gli effetti avversi dopo somministrazione.

[0008] US 2014/0275048 divulga nel suo titolo "profarmaci di fumarati e il loro uso nel trattamento di varie malattie".

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

[0009]

Figura 1 è un diagramma di flusso di processo per mini-compresse a rilascio ritardato incapsulate.

Figura 2 è un diagramma di flusso di processo per sfere estruse incapsulate.

Figura 3 illustra un grafico di dissoluzione per mini-compresse a rilascio ritardato incapsulate di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato (Composto 1), in base a una prima formulazione.

Figura 4 illustra grafici di dissoluzione per mini-compresse a rilascio ritardato incapsulate di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato (Composto 1), in base a ulteriori formulazioni.

Figura 5 illustra grafici di dissoluzione per sfere estruse a rilascio ritardato incapsulate di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato

(Composto 1).

Figura 6 illustra la concentrazione plasmatica di monometil fumarato dopo una singola somministrazione orale di composto 1 attraverso un intervallo di quantità di dosaggio.

Figura 7 illustra l'aumento dose-dipendente di C_{max} di monometil fumarato nel plasma dopo somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato.

Figura 8 mostra l'aumento dose-dipendente di AUC_{last} di monometil fumarato nel plasma dopo somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato.

Figura 9 illustra l'esposizione di monometil fumarato in soggetti trattati con 420 mg di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o 240 mg di dimetil fumarato.

Figura 10 illustra la concentrazione plasmatica massima di monometil fumarato (C_{max}) per i soggetti a cui è stata somministrata una composizione farmaceutica di 420 mg di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o 240 mg di dimetil fumarato.

Figura 11 illustra l'area sotto la curva di monometil fumarato plasmatico (AUC_{last}) per i soggetti a cui è stata somministrata una composizione farmaceutica di 420 mg di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o 240 mg di dimetil fumarato.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

[0010] La presente invenzione è come definita nelle rivendicazioni.

[0011] Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione comprendono 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, o un suo sale farmaceuticamente accettabile (profarmaco di MMF) e un polimero a rilascio controllato, in cui il polimero a rilascio controllato è sotto forma di un rivestimento applicato a un nucleo (o nuclei) contenente il profarmaco. Le composizioni dell'invenzione sono adatte per la somministrazione una o due volte al giorno di un profarmaco di monometil fumarato (MMF) e per l'uso nel trattamento di condizioni per cui MMF e/o profarmaci di MMF sono indicati, come per esempio sclerosi multipla e psoriasi. Il nucleo (o i nuclei) può essere sotto forma di una o più compresse o di uno o più pellet comprendenti il profarmaco di MMF.

[0012] Preferibilmente il rivestimento a rilascio controllato è un rivestimento enterico che serve a proteggere il nucleo da fluidi gastrici e rilascia il profarmaco solo una volta che la composizione è passata dallo stomaco nelle regioni a pH più elevato del tratto gastrointestinale. L'irritazione del rivestimento gastrico, che si può osservare con alcuni profarmaci di MMF può quindi essere evitata ritardando il rilascio finché la composizione non raggiunge l'intestino tenue o le parti inferiori del GIT. Il polimero a rilascio controllato (CR) può essere presente in qualsiasi quantità che fornisce protezione enterica efficace consentendo al contempo un rilascio efficiente del profarmaco dopo che la composizione è passata attraverso lo stomaco. Per esempio il polimero CR è

tipicamente applicato al nucleo (o ai nuclei) a un livello da circa 2 a circa 30% di aumento di peso (ossia, aumento di peso dopo l'applicazione della soluzione/sospensione di rivestimento calcolato sulla base del polimero CR e di qualsiasi eccipiente di rivestimento presente, come plastificanti, agenti antiadesivi, ecc.). In alternativa, il livello di rivestimento può essere definito in termini di peso per unità di area e il rivestimento (polimero CR e qualsiasi eccipiente di rivestimento presente) è tipicamente applicato al nucleo (o ai nuclei) a un livello da circa 0,95 a circa 14,75 mg/cm². Come ulteriore alternativa, il rivestimento a rilascio controllato può essere definito in termini del suo spessore ed è tipicamente applicato al nucleo (o ai nuclei) per ottenere uno spessore di rivestimento da circa 40 a circa 60 µm (micron).

[0013] Preferibilmente sostanzialmente tutto, se non il 100%, del profarmaco di Formula (I), per esempio 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene rilasciato rapidamente, per esempio entro circa 3 ore, o preferibilmente entro circa 2 ore, dopo la rimozione del rivestimento enterico (quando la composizione incontra un pH di circa 6,8 o superiore). Per esempio, sostanzialmente tutto il profarmaco viene rilasciato dalla composizione entro circa 2 ore a pH 6,8 come misurato usando un apparecchio USP I con cestello da 40 mesh a una velocità di rotazione da 100 a 150 rpm. Si preferisce che il 100% del profarmaco sia rilasciato dalla composizione entro circa 2 ore a pH 6,8 come misurato usando un apparecchio USP I con cestello da 40 mesh a una velocità di rotazione da 100 a 150 rpm.

[0014] In una forma di realizzazione una composizione farmaceutica secondo l'invenzione comprende un nucleo comprendente 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, un diluente e un disintegrante; e un rivestimento comprendente un polimero a rilascio controllato applicato a detto nucleo di profarmaco.

[0015] In un'altra forma di realizzazione, una composizione farmaceutica secondo l'invenzione comprende 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, o un suo sale farmaceuticamente accettabile disperso in tutta una matrice di supporto per formare una pluralità di pellet. Detti pellet possono essere prodotti mediante estrusione allo stato fuso, e successivamente rivestiti con il polimero a rilascio controllato.

[0016] Preferibilmente il rivestimento usato per rivestire il nucleo (o i nuclei) comprende inoltre un plastificante e uno o più agenti antiadesivi, nonché il polimero CR.

[0017] La presente invenzione fornisce anche forme di dosaggio orali solide comprendenti una pluralità delle compresse o pellet a rilascio controllato descritte sopra comprendenti 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, presentate in una capsula. Tali forme di dosaggio hanno vantaggi rispetto a una compressa monolitica per il fatto che facilitano la dispersione del profarmaco contenente nuclei lungo il GIT, anziché presentare il profarmaco in un singolo sito come nel caso di un monolite. Si ritiene che un tale effetto di dispersione possa aiutare a minimizzare o ridurre

l'insorgenza di irritazione gastrica.

[0018] Forme di dosaggio orali solide dell'invenzione, come descritto sopra, sono risultate avere caratteristiche farmacocinetiche vantaggiose dopo somministrazione a un soggetto umano. Per esempio tale forma di dosaggio può fornire uno o più dei seguenti parametri farmacocinetici:

i) una C_{max} media di monometil fumarato da circa 1,8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a circa 2,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ nel plasma del soggetto;

ii) una AUC_{last} media di monometil fumarato di circa 4,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ a circa 5,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ nel plasma del soggetto;

iii) una T_{max} mediana di monometil fumarato da circa 2,75 ore a circa 3,5 ore nel plasma del soggetto;

iv) un'emivita di eliminazione terminale mediana di monometil fumarato ($t_{1/2}$) da circa 0,65 ore a circa 0,8 ore nel plasma del soggetto;

e

v) una T_{lag} mediana di monometil fumarato per l'assorbimento da circa 1 ora a circa 2 ore dopo la somministrazione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

[0019] Nel presente documento sono divulgate composizioni farmaceutiche a rilascio controllato comprendenti un composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Le composizioni farmaceutiche sono utili per il trattamento di una malattia neurologica in un soggetto che ne necessita. In una forma di realizzazione, la malattia neurologica è sclerosi multipla. Nel presente

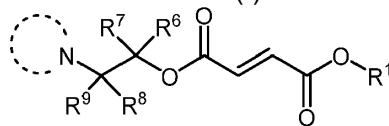
documento sono altresì divulgate composizioni farmaceutiche a rilascio controllato comprendenti un composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, utili per il trattamento della psoriasi.

[0020] Nel presente documento sono altresì divulgati composti e composizioni farmaceutiche a rilascio controllato aventi particolari caratteristiche farmacocinetiche, ad esempio, C_{max} , T_{max} , tempo di latenza di assorbimento (T_{lag}), $t_{1/2}$, clearance orale apparente (CL/F ; solo per il composto originario), volume apparente di distribuzione (Vd/F ; solo per il composto originario), area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero all'ultimo intervallo di tempo quantificabile (AUC_{last}), e $AUC_{infinity}$.

Composizioni farmaceutiche a rilascio controllato

[0021] Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione comprendono 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[0022] Nel presente documento sono altresì divulgate composizioni farmaceutiche comprendenti un polimero a rilascio controllato, e un composto di Formula (I):

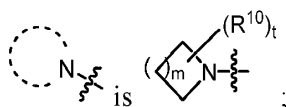


(I);

o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

in cui:

R^1 è C₁-C₆ alchile;



m è 1 o 2;

t è 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ sono ciascuno, indipendentemente, H, C₁-C₆ alchile, o C(O)OR^a;

R^a è H o C₁-C₆ alchile, e

ciascun R¹⁰ è, indipendentemente, H, alogeno, C₁-C₆ alchile, C₃-C₁₀ carbociclo, eterociclo comprendente uno o due anelli a 5 o 6 elementi e 1-4 eteroatomi selezionati tra N, O e S, o eteroarile comprendente uno o due anelli a 5 o 6 elementi e 1-4 eteroatomi selezionati tra N, O e S;

o, in alternativa, due R¹⁰ attaccati allo stesso atomo di carbonio, insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano un carbonile;

o, in alternativa, due R¹⁰ attaccati ad atomi adiacenti, insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccati, formano un anello C₃₋₆ fuso.

[0023] In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento comprendono un composto di Formula (I), in cui R¹ è metile.

[0024] In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento comprendono un composto di Formula (I), in cui R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ sono ciascuno H.

[0025] In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento comprendono un composto di Formula (I), in cui m è 2.

[0026] In un'altra forma di realizzazione, le composizioni

farmaceutiche fornite nel presente documento comprendono un composto di Formula (I), in cui t è 4, 5 o 6 e quattro R^{10} (dove due coppie di R^{10} sono ciascuna attaccate agli stessi atomi di carbonio, insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccate) formano due carbonili.

[0027] In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento comprendono un composto di Formula (I), in cui R^1 è metile e t è 4, 5 o 6 e quattro R^{10} (dove due coppie di R^{10} sono ciascuna attaccate agli stessi atomi di carbonio, insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccate) formano due carbonili.

[0028] In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento comprendono un composto di Formula (I), in cui R^6 , R^7 , R^8 e R^9 sono ciascuno H, t è 4, 5 o 6 e quattro R^{10} (dove due coppie di R^{10} sono ciascuna attaccate agli stessi atomi di carbonio, insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccate) formano due carbonili.

[0029] In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento comprendono un composto di Formula (I), in cui m è 2, t è 4, 5 o 6 e quattro R^{10} (dove due coppie di R^{10} sono ciascuna attaccate agli stessi atomi di carbonio, insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccate) formano due carbonili.

[0030] In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento comprendono un

composto di Formula (I), in cui m è 2 e R^1 è metile.

[0031] In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento comprendono un composto di Formula (I), in cui m è 2 e R^6 , R^7 , R^8 e R^9 sono ciascuno H.

[0032] In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento comprendono un composto di Formula (I), in cui R^1 è metile e R^6 , R^7 , R^8 e R^9 sono ciascuno H.

[0033] Le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento possono fornire molti benefici terapeutici che non sono ottenuti con preparazioni di esteri di fumarato precedentemente note, come composizioni di dimetil fumarato o la formulazione attualmente commercializzata, TECFIDERA®. Per esempio, un beneficio delle composizioni farmaceutiche divulgate nel presente documento è che possono mantenere valori di picco plasmatici inferiori e più costanti, per esempio, C_{max} (si veda la Tabella 4.1 e la Figura 10), in modo da ridurre l'incidenza e la gravità di possibili effetti collaterali (si veda la Tabella 4.2). Come altro beneficio, le composizioni farmaceutiche divulgate nel presente documento possono avere un tempo di latenza più lungo per l'assorbimento, T_{lag} (si veda la Tabella 4.1), in modo da aumentare il periodo tra la somministrazione della composizione farmaceutica e i livelli plasmatici rilevabili del farmaco.

[0034] In una forma di realizzazione, la formulazione farmaceutica comprende da circa 50% a circa 90% di 2-(2,5-

diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, in peso. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende da circa 70% a circa 80% di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, in peso.

[0035] In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è sotto forma di una compressa o di una pluralità di minicompresse. Le minicompresse sono tipicamente minicompresse a rilascio controllato o ritardato. Il rilascio controllato può essere ottenuto per esempio applicando un rivestimento polimerico enterico sui nuclei delle minicompresse. Per esempio, le minicompresse possono avere un diametro di circa 2 mm, uno spessore di circa 2 mm e uno spessore del rivestimento polimerico enterico da circa 40 a circa 60 micron. Queste minicompresse possono essere introdotte in capsule (come capsule di gelatina o idrossipropilmetil cellulosa (HPMC)) per produrre una forma di dosaggio finale.

[0036] La composizione farmaceutica contiene circa 210 mg, 420 mg, 630 mg, 840 mg, o 980 mg di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica contiene circa 420 mg di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato.

[0037] In una forma di realizzazione specifica, nel presente documento è fornita una composizione farmaceutica comprendente 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, cellulosa microcristallina, e copolimero di acido metacrilico - Tipo C. In una forma di realizzazione, la composizione

farmaceutica comprende inoltre crospovidone o stearato di magnesio. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende cellulosa microcristallina, crospovidone, stearato di magnesio, e copolimero di acido metacrilico - Tipo C. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende cellulosa microcristallina, crospovidone, stearato di magnesio, copolimero di acido metacrilico - Tipo C, talco, biossido di silicio colloidale, e trietil citrato. In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende da circa 50% a circa 90% di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, in peso. In ancora un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende da circa 70% a circa 80% di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, in peso.

[0038] Le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento possono essere somministrate per via orale usando un regime posologico giornaliero opportuno che può essere regolato secondo il grado di gravità dello stato di malattia da trattare.

[0039] In un'altra forma di realizzazione, un composto di Formula (I), ad esempio, 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, viene efficacemente convertito nella specie attiva, ossia, monometil fumarato, dopo somministrazione orale.

[0040] Affinché un farmaco ottenga il suo effetto terapeutico, è necessario fornire un livello appropriato di concentrazione nel sangue o nel plasma. Molti farmaci, incluso dimetil fumarato, devono essere somministrati più volte al giorno per mantenere la concentrazione

richiesta. Inoltre, anche con somministrazioni multiple di un tale farmaco al giorno, le concentrazioni nel sangue o nel plasma del principio attivo possono ancora variare con il tempo, ossia, in determinati punti temporali tra le somministrazioni vi sono concentrazioni più elevate del principio attivo rispetto ad altri momenti. Pertanto, in determinati punti temporali di un periodo di 24 ore, un paziente può ricevere quantità terapeuticamente efficaci del principio attivo, mentre in altri punti temporali la concentrazione del principio attivo nel sangue può scendere al di sotto dei livelli terapeutici. La presente invenzione fornisce composizioni a rilascio controllato o ritardato come descritto di seguito.

[0041] In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è una composizione a rilascio ritardato o a rilascio prolungato comprendente un composto di Formula (I), e uno o più veicolanti farmaceuticamente accettabili, in cui la composizione farmaceutica fornisce una quantità terapeuticamente efficace di monometil fumarato a un soggetto. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica fornisce una quantità terapeuticamente efficace di monometil fumarato a un soggetto da almeno circa 8 ore ad almeno circa 24 ore. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica fornisce una quantità terapeuticamente efficace di monometil fumarato a un soggetto per almeno circa 8 ore, almeno circa 10 ore, almeno circa 12 ore, almeno circa 13 ore, almeno circa 14 ore, almeno circa 15 ore, almeno circa 16 ore, almeno circa 17 ore, almeno circa 18 ore, almeno circa 19 ore, almeno circa 20 ore, almeno circa 21

ore, almeno circa 22 ore, almeno circa 23 ore, o almeno circa 24 ore o più. Per esempio, almeno circa 18 ore. Per esempio, almeno circa 12 ore. Per esempio, circa 12 ore. Per esempio, più di circa 12 ore. Per esempio, almeno circa 16 ore. Per esempio, almeno circa 20 ore. Per esempio, almeno circa 24 ore.

[0042] Come usato nel presente documento, il termine "rilascio ritardato" si riferisce a un medicinale che non si disintegra immediatamente e rilascia il principio attivo (o i principi attivi) nel corpo. Il termine "rilascio ritardato" è usato in riferimento a una composizione di farmaco avente un profilo di rilascio in cui vi è un ritardo predeterminato nel rilascio del farmaco dopo la somministrazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione a rilascio ritardato include un rivestimento enterico, che è una barriera applicata al medicinale orale che impedisce il rilascio del medicinale prima che raggiunga l'intestino tenue. Composizioni a rilascio ritardato, come i rivestimenti enterici, impediscono ai farmaci aventi un effetto irritante sullo stomaco di dissolversi nello stomaco. Tali rivestimenti sono usati anche per proteggere i farmaci instabili agli acidi dall'esposizione acida dello stomaco, rilasciandoli invece nell'ambiente a pH più basico dell'intestino dove non si degradano, e danno la loro azione desiderata.

[0043] La composizione a rilascio controllato dell'invenzione può essere sotto forma di compresse o mini-compresse (tipicamente da circa 1 mm a circa 6 mm di diametro a seconda della forma delle mini-compresse e della dimensione della capsula usata per contenerle). I

nuclei delle compresse possono essere fabbricati miscelando il profarmaco di MMF con eccipienti adatti (come glidanti, diluenti, leganti, disintegranti, lubrificanti e simili) prima della pastigliatura in una comprimitrice dotata di utensili adatti a produrre compresse, o mini-compresse, della dimensione e forma desiderate. Le caratteristiche di rilascio controllato delle compresse o mini-compresse possono essere adattate mediante la scelta di eccipienti usati per formare i nuclei delle compresse e/o applicando un rivestimento a rilascio controllato ai nuclei delle compresse. Le mini-compresse possono essere riempite in una capsula opportunamente dimensionata per produrre una forma di dosaggio finale.

[0044] Laddove viene utilizzato un diluente esso è preferibilmente selezionato dal gruppo costituito da cellulosa microcristallina, destrosio, lattosio, saccarosio, mannitolo, fosfato dicalcico e loro combinazioni o miscele.

[0045] Laddove viene usato un disintegrante esso è preferibilmente selezionato dal gruppo costituito da carbossimetilcellulosa sodica, amido, polivinilpirrolidone reticolato (crospovidone) e loro combinazioni o miscele,

In alternativa la composizione a rilascio controllato dell'invenzione può assumere la forma di un estruso. Tipicamente l'estruso sarà sotto forma di pellet che possono essere sottoposti a un processo di sferonizzazione per produrre sfere. Questi nuclei di estrusi possono essere sottoposti a ulteriore lavorazione, come rivestimento,

prima di essere introdotti in una capsula opportunamente dimensionata per produrre una forma di dosaggio finale. Le caratteristiche di rilascio controllate delle sfere estruse possono essere adattate mediante la scelta di eccipienti usati durante il processo di estrusione e/o applicando un rivestimento a rilascio controllato ai nuclei di estrusi.

[0046] In una forma di realizzazione una composizione a rilascio controllato comprende sfere estruse o mini-compresse a rilascio ritardato che sono rivestite con un rivestimento enterico. Il rivestimento enterico protegge la sostanza farmaceutica dall'ambiente a pH basso dello stomaco, fornendo al contempo rilascio rapido una volta che le mini-compresse escono dallo stomaco ed entrano nell'ambiente a pH più elevato dell'intestino tenue. Come sarà apprezzato dal tecnico del ramo, il livello di rivestimento può essere caratterizzato in vari modi come percentuale di aumento di peso (% in peso); peso del materiale di rivestimento aggiunto per unità di area (mg/cm^2) o in termini di spessore del rivestimento (μm). Dal punto di vista della fabbricazione, il rivestimento a una specifica % di aumento di peso è più pratico poiché può essere determinato e controllato più facilmente durante il processo. Tuttavia, anche gli altri parametri, peso del rivestimento aggiunto per unità di area e spessore del rivestimento, hanno vantaggi. Qualsiasi quantità di polimero può essere applicata alle sfere estruse o mini-compresse a condizione che sia sufficiente a conferire le caratteristiche di protezione e rilascio rapido summenzionate quando le sfere/mini-compresse passano lungo il tratto gastrointestinale.

[0047] Il polimero a rilascio controllato è preferibilmente un polimero enterico, come per esempio cellulosa acetato ftalato, polivinil acetato ftalato, e polimeri e copolimeri di acido acrilico e acrilato. Eccipienti di rivestimento come plastificanti e agenti antiadesivi (talvolta indicati anche come antiaderenti) possono essere usati per migliorare il processo di rivestimento e le caratteristiche di rilascio e durabilità del rivestimento.

[0048] Laddove viene usato un plastificante esso è preferibilmente selezionato dal gruppo costituito da triacetina, tributil citrato, trietil citrato, dibutil sebacato, dietil ftalato e loro combinazioni o miscele.

[0049] Laddove viene usato un agente antiadesivo esso è preferibilmente selezionato dal gruppo costituito da biossido di silicio colloidale, talco e loro combinazioni o miscele.

[0050] Per il rilascio ritardato di mini-compresse o sfere estruse, il livello di rivestimento applicato, caratterizzato in termini di % di aumento di peso (ossia, la % di aumento di peso della mini-compressa / sfera dopo l'applicazione del rivestimento) può essere opportunamente da circa 2% a circa 30% di aumento di peso (ossia, peso secco di polimero ed eccipienti di rivestimento (se presenti) aggiunti espresso come una percentuale del peso delle sfere non rivestite) ed è preferibilmente da 2% a 15% di aumento di peso.

[0051] Il livello di rivestimento può anche essere caratterizzato in termini di spessore di rivestimento (mm o μm). Tuttavia, come sarà

apprezzato dal tecnico del ramo, le mini-compresse non rivestite (i nuclei delle mini-compresse) sono tipicamente di forma cilindrica, con estremità piatte o curve, anziché sferiche e i materiali di rivestimento non verranno applicati con uniformità perfetta sull'intera superficie dei nuclei. Inoltre, i nuclei estrusi, sebbene di forma approssimativamente sferica, possono anche presentare una certa non uniformità superficiale che può determinare variazioni e imperfezioni nel processo di rivestimento. Pertanto, lo spessore del rivestimento può variare alquanto tra le diverse aree di qualsiasi dato nucleo e anche da un nucleo all'altro. Qualsiasi spessore del rivestimento che fornisca protezione enterica dei nuclei delle mini-compresse / sfere estruse e allo stesso tempo faciliti il rilascio rapido del profarmaco una volta uscito dall'ambiente a pH basso dello stomaco sarà sufficiente ai fini delle mini-compresse o sfere estruse a rilascio ritardato. Preferibilmente un rivestimento a rilascio ritardato comprenderà un copolimero di acido metacrilico e avrà uno spessore da circa 40 a circa 60 μm (micron).

[0052] Figura 1 è una rappresentazione schematica del flusso di processo coinvolto in un processo per la fabbricazione di mini-compresse rivestite incapsulate secondo l'invenzione. Ulteriori dettagli del processo sono descritti di seguito e negli Esempi che seguono. La forma di dosaggio risultante (capsule) rilascia livelli terapeuticamente efficaci di MMF riducendo al contempo l'irritazione gastrica rispetto ad altre composizioni di profarmaco di MMF. Con riferimento alla Figura 1:

- il profarmaco di MMF è miscelato, e facoltativamente co-

macinato, con eccipienti di pastigliatura (diversi dal lubrificante), in un bulk container intermedio, un miscelatore a V o simili;

- viene aggiunto un lubrificante e la miscela è miscelata per un ulteriore periodo;

- la miscela risultante viene alimentata in una comprimitrice dove viene compressa in mini-compresse;

- i nuclei delle mini-compresse così prodotti possono essere usati come compresse a rilascio immediato o possono essere ulteriormente lavorati (mediante l'applicazione di uno o più rivestimenti funzionali, per produrre mini-compresse modificate) nel qual caso si applica la fase di rivestimento successiva;

- le mini-compresse sono alimentate in un dispositivo di rivestimento per compresse in cui viene applicato un rivestimento comprendente eccipienti di rivestimento e uno o più solventi - come soluzione di rivestimento o come dispersione;

- le mini-compresse vengono introdotte in capsule fino alla forza di dosaggio desiderata usando un incapsulatore.

[0053] Il tipo e il numero di rivestimenti applicati determineranno le caratteristiche di rilascio delle mini-compresse a rilascio modificato. Per esempio può essere applicato un rivestimento enterico per fornire un rilascio ritardato in modo tale che il profarmaco sia rilasciato in modo immediato dopo che le mini-compresse sono passate attraverso lo stomaco. In alternativa, il rilascio prolungato può essere fornito mediante applicazione di un rivestimento a rilascio prolungato sotto un rivestimento

enterico, in modo che il farmaco venga rilasciato in un modo prolungato, continuo controllato una volta che le mini-compresse sono uscite dallo stomaco. Diversi tipi di mini-compresse possono essere combinate in una singola capsula per produrre un profilo di rilascio desiderato. Per esempio, può essere impiegata una combinazione di mini-compresse a rilascio ritardato e a rilascio prolungato. In alternativa, mini-compresse a rilascio immediato e a rilascio modificato possono essere miscelate in proporzioni differenti e introdotte in capsule per fornire forme di dosaggio aventi diverse forze e profili di rilascio.

[0054] Figura 2 è una rappresentazione schematica del flusso di processo coinvolto in un processo per la fabbricazione di sfere estruse rivestite incapsulate secondo l'invenzione. Ulteriori dettagli del processo sono descritti di seguito e negli Esempi che seguono. La forma di dosaggio risultante (capsule) rilascia livelli terapeuticamente efficaci di MMF. Si ritiene anche che le sfere estruse rivestite dell'invenzione possano ridurre l'irritazione gastrica e altri effetti collaterali spesso associati ai trattamenti con profarmaci di MMF. Con riferimento alla Figura 2:

- il profarmaco di MMF è miscelato con il polimero di estrusione, e qualsiasi altro eccipiente che può essere richiesto, in un bulk container intermedio, un miscelatore a V o simili;
- la miscela risultante viene alimentata in un estrusore dove viene sottoposta a riscaldamento e viene successivamente spinta attraverso una matrice per produrre filamenti estrusi (questi filamenti

saranno cilindrici dove è utilizzata una matrice rotonda);

- i filamenti estrusi sono tagliati in pellet cilindrici o a bastoncino più piccoli che sono arrotondati in sfere;

- le sfere estruse sono poi alimentate in un dispositivo di rivestimento in cui viene applicato un rivestimento comprendente eccipienti di rivestimento e uno o più solventi - come soluzione di rivestimento o come dispersione;

- le sfere estruse rivestite sono introdotte in capsule fino alla forza di dosaggio desiderata usando un incapsulatore.

[0055] Il tipo e il numero di rivestimenti applicati determineranno le caratteristiche di rilascio della forma di dosaggio finale. Per esempio può essere applicato un rivestimento enterico per fornire un rilascio ritardato in modo tale che il profarmaco sia rilasciato in modo immediato dopo che le sfere estruse sono passate attraverso lo stomaco. In alternativa, il rilascio prolungato può essere fornito mediante applicazione di un rivestimento a rilascio prolungato sotto un rivestimento enterico, in modo che il farmaco venga rilasciato in un modo prolungato, continuo controllato una volta che le sfere estruse sono uscite dallo stomaco. Diversi tipi di sfere possono essere combinate in una singola capsula per produrre un profilo di rilascio desiderato. Per esempio, può essere impiegata una combinazione di sfere a rilascio ritardato e a rilascio prolungato. In alternativa, sfere estruse a rilascio immediato e a rilascio modificato possono essere miscelate in proporzioni differenti e introdotte in capsule per fornire forme di dosaggio aventi diverse forze e

profili di rilascio.

[0056] Il tecnico del ramo apprezzerà che nella decisione sulla scelta degli eccipienti di pastigliatura e rivestimento le considerazioni chiave sono (i) compatibilità tra l'uno o più eccipienti in questione e il profarmaco; e (ii) il potenziale impatto dell'eccipiente sul rilascio del profarmaco dalla composizione. La prima (compatibilità eccipiente / profarmaco) può essere facilmente determinata da uno studio di compatibilità, che è pratica di routine nel campo della farmaceutica. Mentre quest'ultimo (impatto sul rilascio del profarmaco) può essere facilmente determinato mediante test di dissoluzione *in vitro*, che è di nuovo pratica di routine. Di conseguenza, il tecnico del ramo comprenderà facilmente che varie permutazioni e combinazioni di eccipienti, descritti in termini generali sopra, possono essere utilizzati a condizione che siano ottenute compatibilità e caratteristiche di rilascio accettabili.

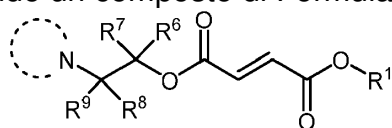
Composti

[0057] Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione comprendono 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[0058] Nel presente documento sono altresì divulgate composizioni farmaceutiche comprendenti un composto di Formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un polimero enterico. In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre un disintegrante o lubrificante. In un'altra forma di realizzazione, la

composizione farmaceutica comprende un disintegrante, un lubrificante e un polimero enterico.

[0059] In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un composto di Formula (I):



(I);

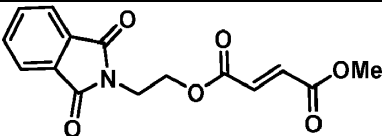
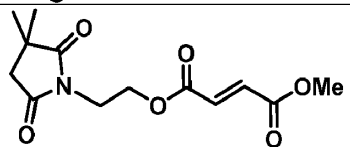
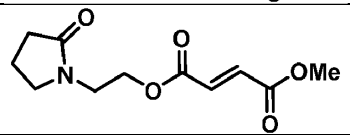
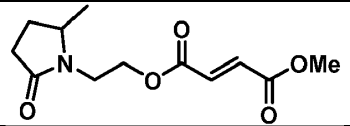
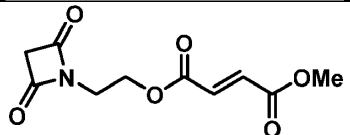
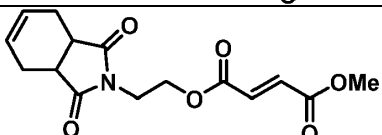
o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

in cui R¹, R⁶, R⁷, R⁸, e R⁹ sono definiti come sopra.

[0060] In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un composto elencato in Tabella A nel presente documento.

Tabella A

1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	
12	

[0061] In un'altra forma di realizzazione, un composto di Formula (I) è efficacemente convertito nella specie attiva, ossia, monometil fumarato, dopo somministrazione orale. Per esempio, circa 50 percento in moli, circa 55 percento in moli, circa 60 percento in moli, circa 65 percento in moli, circa 70 percento in moli, circa 75 percento in moli, circa 80 percento in moli, circa 85 percento in moli, circa 90 percento in moli, o più di 90 percento in moli della dose totale di un composto di Formula (I) somministrato viene convertito in monometil fumarato dopo somministrazione orale. In un'altra forma di realizzazione, uno qualsiasi dei Composti 1-12 viene efficacemente convertito nella specie attiva, ossia, monometil fumarato, dopo somministrazione orale. Per esempio, circa 50 percento, circa 55 percento, circa 60 percento, circa 65 percento,

circa 70 per cento, circa 75 per cento, circa 80 per cento, circa 85 per cento, circa 90 per cento, o più di 90 per cento della dose totale di uno qualsiasi dei Composti 1-12 somministrati viene convertito in monometil fumarato dopo somministrazione orale.

[0062] Come usato nel presente documento, "alchile", "C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ alchile" o "C₁-C₆ alchile" intende includere gruppi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ idrocarburici alifatici saturi a catena lineare (lineari) e gruppi C₃, C₄, C₅ o C₆ idrocarburici alifatici saturi ramificati. Per esempio, C₁-C₆ alchile intende includere gruppi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ alchile. Esempi di alchile includono porzioni funzionali aventi da uno a sei atomi di carbonio, come, ma non limitati a, metile, etile, n-propile, i-propile, n-butile, s-butile, t-butile, n-pentile, s-pentile, o n-esile.

[0063] In alcune forme di realizzazione, un alchile a catena lineare o ramificato ha sei o meno atomi di carbonio (per esempio, C₁-C₆ per catena lineare, C₃-C₆ per catena ramificata), e in altre forme di realizzazione, un alchile a catena lineare o ramificato ha quattro o meno atomi di carbonio.

[0064] "Arile" include gruppi con aromaticità, inclusi sistemi "coniugati", o multicyclici, con almeno un anello aromatico. Esempi includono fenile, benzile, naftile, ecc.

[0065] Gruppi "eteroarile" sono gruppi arile, come definiti sopra, aventi da uno a quattro eteroatomi nella struttura ad anello, e possono anche essere indicati come "aril eterocicli" o "eteroaromatici". Come usato nel presente documento, il termine "eteroarile" intende includere

un anello eterociclico aromatico monociclico a 5, 6 o 7 elementi o biciclico a 7, 8, 9, 10, 11 o 12 elementi stabile che è costituito da atomi di carbonio e uno o più eteroatomi, per esempio, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 eteroatomi, indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da azoto, ossigeno e zolfo. L'atomo di azoto può essere sostituito o non sostituito (ossia, N o NR in cui R è H o altri sostituenti, come definito). Gli eteroatomi di azoto e zolfo possono essere facoltativamente ossidati (ossia, N→O e S(O)_p, dove p = 1 o 2). Si deve notare che il numero totale di atomi di S e O nell'eteroarile non è superiore a 1.

[0066] Esempi di gruppi eteroarile includono pirrolo, furano, tiofene, tiazolo, isotiazolo, imidazolo, triazolo, tetrazolo, pirazolo, ossazolo, isossazolo, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e simili.

[0067] Come usato nel presente documento, "Py" si riferisce a piridinile.

[0068] Inoltre, i termini "arile" ed "eteroarile" includono gruppi arile ed eteroarile multicyclici, per esempio, tricyclici, bicyclici, per esempio, naftalene, benzossazolo, benzodiossazolo, benzotiazolo, benzoimidazolo, benzotiofene, metilendiossifenile, chinolina, isochinolina, naftiridina, indolo, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina.

[0069] Nel caso di anelli aromatici multicyclici, soltanto uno degli anelli deve essere aromatico (per esempio, 2,3-diidroindolo), sebbene tutti gli anelli possano essere aromatici (per esempio, chinolina). Il secondo anello può anche essere fuso o a ponte.

[0070] L'anello aromatico arile o eteroarile può essere sostituito in una o più posizioni dell'anello con tali sostituenti come descritto sopra, per esempio, alchile, alchenile, alchinile, alogeno, idrossile, alcossi, alchilcarbonilossi, arilcarbonilossi, alcossicarbonilossi, arilossicarbonilossi, carbossilato, alchilcarbonile, alchilamminocarbonile, aralchilamminocarbonile, alchenilamminocarbonile, alchilcarbonile, arilcarbonile, aralchilcarbonile, alchenilcarbonile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchiltiocarbonile, fosfato, fosfonato, fosfinato, ammino (inclusi alchilammino, dialchilammino, arilammino, diarilammino e alchilarilammino), acilammino (inclusi alchilcarbonilammino, arilcarbonilammino, carbamoile e ureido), ammidino, immino, solfidrile, alchiltio, ariltio, tiocarbossilato, solfati, alchilsolfinile, solfonato, sulfamoile, solfonammido, nitro, trifluorometile, ciano, azido, eterociclice, alchilarile o una porzione funzionale aromatica o eteroaromatica. Gruppi arile possono anche essere fusi o a ponte con anelli aliciclici o eterociclici, che non sono aromatici così da formare un sistema multicultico (per esempio, tetralina, metilendiossifenile).

[0071] Come usato nel presente documento, "carbociclo" o "anello carbociclico" intende includere qualsiasi anello monociclico, biciclico o triciclico stabile avente il numero specificato di carboni, qualsiasi dei quali può essere saturo, insaturo o aromatico. Per esempio, un C₃-C₁₄ carbociclo intende includere un anello monociclico, biciclico o triciclico avente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 atomi di carbonio. Esempi di carbocicli includono, ma non sono limitati a, ciclopropile,

ciclobutile, ciclobutenile, ciclopentile, ciclopentenile, cicloesile, cicloeptenile, cicloeptile, cicloeptenile, adamantile, cicloottile, cicloottenile, cicloottadienile, fluorenila, fenile, naftile, indanile, adamantile e tetraidronaftile. Anche anelli a ponte sono inclusi nella definizione di carbociclo, inclusi, per esempio, [3.3.0]bicycloottano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano e [2.2.2]bicycloottano. Un anello a ponte si ha quando uno o più atomi di carbonio legano due atomi di carbonio non adiacenti. In una forma di realizzazione, anelli a ponte sono uno o due atomi di carbonio. Si osserva che un ponte converte sempre un anello monociclico in un anello tricyclico. Quando un anello è a ponte, i sostituenti indicati per l'anello possono anche essere presenti sul ponte. Sono inclusi anche anelli fusi (per esempio, naftile, tetraidronaftile) e spiro.

[0072] Come usato nel presente documento, "eterociclo" include qualsiasi struttura ad anello (satura o parzialmente insatura) che contiene almeno un eteroatomo dell'anello (per esempio, N, O S). Esempi di eterocicli includono, ma non sono limitati a, morfolina, pirrolidina, tetraidrotiofene, piperidina, piperazina e tetraidrofurano.

[0073] Esempi di gruppi eterociclici includono, ma non sono limitati a, acridinile, azocinile, benzimidazolile, benzofuranile, benzotiofuranile, benzotiofenile, benzossazolile, benzossazolinile, benzotiazolile, benzotriazolile, benzotetrazolile, benzisossazolile, benzisotiazolile, benzimidazolinile, carbazolile, 4aH-carbazolile, carbolinile, cromanile, cromenile, cinnolinile, decaidrochinolinile, 2H,6H-

1,5,2-ditiazinile, diidrofuro[2,3-b]tetraidrofurano, furanile, furazanile, imidazolidinile, imidazolinile, imidazolile, 1H-indazolile, indolenile, indolinile, indolizinile, indolile, 3H-indolile, isatinoile, isobenzofuranile, isocromanile, isoindazolile, isoindolinile, isoindolile, isochinolinile, isotiazolile, isossazolile, metilendiossifenile, morfolinile, naftiridinile, ottaidroisochinolinile, ossadiazolile, 1,2,3-ossadiazolile, 1,2,4-ossadiazolile, 1,2,5-ossadiazolile, 1,3,4-ossadiazolile, 1,2,4-ossadiazol5(4H)-one, ossazolidinile, ossazolile, ossindolile, pirimidinile, fenantridinile, fenantrolinile, fenazinile, fenotiazinile, fenossatinile, fenossazinile, ftalazinile, piperazinile, piperidinile, piperidonile, 4-piperidonile, piperonile, pteridinile, purinile, piranile, pirazinile, pirazolidinile, pirazolinile, pirazolile, piridazinile, piridoossazolo, piridoimidazolo, piridotiazolo, piridinile, piridile, pirimidinile, pirrolidinile, pirrolinile, 2H-pirrolile, pirrolile, chinazolinile, chinolinile, 4H-chinolinile, chinossalinile, chinuclidinile, tetraidrofuranile, tetraidroisochinolinile, tetraidrochinolinile, tetrazolile, 6H-1,2,5-tiadiazinile, 1,2,3-tiadiazolile, 1,2,4-tiadiazolile, 1,2,5-tiadiazolile, 1,3,4-tiadiazolile, tiantrenile, tiazolile, tienile, tienotiazolile, tienoossazolile, tienoimidazolile, tiofenile, triazinile, 1,2,3-triazolile, 1,2,4-triazolile, 1,2,5-triazolile, 1,3,4-triazolile e xantenile.

[0074] La descrizione della divulgazione nel presente documento deve essere interpretata in conformità con le leggi e i principi del legame chimico. Per esempio, può essere necessario rimuovere un atomo di idrogeno al fine di accogliere un sostituente in una qualsiasi data posizione. Inoltre, si deve comprendere che le definizioni delle

variabili (ossia, "gruppi R"), così come le posizioni di legame della Formula (I) dell'invenzione, saranno coerenti con le leggi di legame chimico note nell'arte. Si comprenderà anche che tutti i composti dell'invenzione sopra descritti includeranno inoltre legami tra atomi e/o idrogeni adiacenti come richiesto per soddisfare la valenza di ciascun atomo. Vale a dire, legami e/o atomi di idrogeno sono aggiunti per fornire il seguente numero di legami totali a ciascuno dei seguenti tipi di atomi: carbonio: quattro legami; azoto: tre legami; ossigeno: due legami; e zolfo: due-sei legami.

[0075] Composti della presente invenzione possono essere preparati in una serie di modi usando materiali di partenza disponibili in commercio, composti noti nella letteratura o a partire da intermedi già preparati, impiegando metodi e procedure di sintesi standard noti ai tecnici del ramo o che risulteranno evidenti al tecnico del ramo alla luce dei presenti insegnamenti. Metodi e procedure di sintesi standard per la preparazione di molecole organiche e trasformazioni e manipolazioni di gruppi funzionali possono essere ottenuti dalla letteratura scientifica rilevante o da libri di testo standard del settore. Sebbene non limitati a una o più fonti, i testi classici come Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5a edizione, John Wiley & Sons: New York, 2001; e Greene, T. W., Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a edizione, John Wiley & Sons: New York, 1999, sono testi di riferimento utili e riconosciuti di sintesi organica conosciuti da tecnici del ramo. Le descrizioni dei

metodi di sintesi descritti nel presente documento sono concepite per illustrare, ma non limitare, procedure generali per la preparazione di composti della presente invenzione.

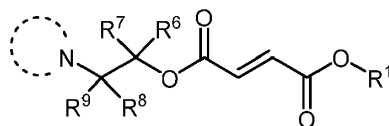
Farmacocinetica

[0076] In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche mostrano alcune caratteristiche farmacocinetiche desiderabili. La concentrazione plasmatica del principio attivo o farmaco nel punto di concentrazione massima, C_{max} , può essere correlata a effetti collaterali a breve termine, o eventi avversi, che possono seguire la somministrazione di una dose di un farmaco, come dimetil fumarato. Tipicamente dopo la somministrazione di un farmaco, il soggetto presenta un rapido picco nella concentrazione plasmatica del farmaco. Una C_{max} elevata può manifestarsi nel soggetto come uno o più eventi avversi. Pertanto, al fine di ridurre la probabilità di tali eventi avversi, può essere desiderabile che un farmaco produca una C_{max} inferiore. Inoltre, l'estensione del tempo di assorbimento (T_{lag}) di un farmaco può anche essere desiderabile poiché questo presenta un'esposizione più lunga del farmaco nel soggetto, che può fornire un trattamento più efficace rispetto alle concentrazioni plasmatiche intervallate di un farmaco.

[0077] Le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento possono fornire molti benefici terapeutici che non sono ottenuti con preparazioni di esteri di fumarato precedentemente note, come composizioni di dimetil fumarato o la formulazione attualmente commercializzata, TECFIDERA®. Per esempio, un beneficio delle

composizioni farmaceutiche divulgate nel presente documento è che queste possono mantenere un tempo di latenza più lungo per l'assorbimento, T_{lag} (si veda la Tabella 4.1), in modo da aumentare il periodo tra la somministrazione della composizione farmaceutica e i livelli plasmatici rilevabili del farmaco. Come altro beneficio, le composizioni farmaceutiche divulgate nel presente documento possono avere valori di picco plasmatici inferiori e più costanti, per esempio, C_{max} (si veda la Tabella 4.1 e la Figura 10), in modo da ridurre l'incidenza e la gravità di possibili effetti collaterali (si veda la Tabella 4.2).

[0078] Nel presente documento è divulgata una composizione farmaceutica comprendente un composto di Formula (I) per l'uso in un metodo di trattamento della sclerosi multipla, che comprende la somministrazione a un soggetto che ne necessita di detta composizione farmaceutica:



(I);

o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

in cui R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , e R^9 sono definiti come sopra; e

inoltre in cui la somministrazione della composizione farmaceutica fornisce uno o più dei seguenti parametri farmacocinetici:

i) una C_{max} media di monometil fumarato da circa 1,8 $\mu\text{g/mL}$ a circa 2,5 $\mu\text{g/mL}$ nel plasma del soggetto;

ii) una AUC_{last} media di monometil fumarato di circa 4,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$

a circa 5,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ nel plasma del soggetto;

iii) una T_{max} mediana di monometil fumarato da circa 2,75 ore a circa 3,5 ore nel plasma del soggetto;

iv) un'emivita di eliminazione terminale mediana di monometil fumarato ($t_{1/2}$) da circa 0,65 ore a circa 0,8 ore nel plasma del soggetto;

e

v) una T_{lag} mediana di monometil fumarato per l'assorbimento da circa 1 ora a circa 2 ore.

[0079] In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica fornisce uno o più dei seguenti parametri farmacocinetici:

i) una C_{max} media di monometil fumarato di circa 2,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ nel plasma del soggetto;

ii) una AUC_{last} media di monometil fumarato di circa 4,2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ nel plasma del soggetto;

iii) una T_{max} mediana di monometil fumarato di circa 3 ore nel plasma del soggetto;

iv) un'emivita di eliminazione terminale mediana di monometil fumarato ($t_{1/2}$) di circa 0,75 ore nel plasma del soggetto; e

v) una T_{lag} mediana di monometil fumarato per l'assorbimento di circa 1,5 ore.

[0080] In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica fornisce i seguenti parametri farmacocinetici:

i) una C_{max} media di monometil fumarato di circa 2,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ nel plasma del soggetto;

ii) una AUC_{last} media di monometil fumarato di circa $4,2 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ nel plasma del soggetto; e

iii) una T_{lag} media di monometil fumarato per l'assorbimento di circa 1,5 ore.

[0081] In una forma di realizzazione, il composto di Formula (I) è 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato.

[0082] In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è in una forma di dosaggio orale solida. In un'altra forma di realizzazione, la forma di dosaggio orale solida comprende da circa 210 mg a circa 630 mg di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato e inoltre in cui la somministrazione a un soggetto fornisce uno o più dei seguenti parametri farmacocinetici:

i) una C_{max} media di monometil fumarato da circa $1,8 \mu\text{g}/\text{mL}$ a circa $2,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ nel plasma del soggetto;

ii) una AUC_{last} media di monometil fumarato di circa $4,0 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ a circa $5,0 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ nel plasma del soggetto;

iii) una T_{max} mediana di monometil fumarato da circa 2,75 ore a circa 3,5 ore nel plasma del soggetto;

iv) un'emivita di eliminazione terminale mediana di monometil fumarato ($t_{1/2}$) da circa 0,65 ore a circa 0,8 ore nel plasma del soggetto;
e

v) una T_{lag} mediana di monometil fumarato per l'assorbimento da circa 1 ora a circa 2 ore.

[0083] In un'ulteriore forma di realizzazione, la forma di dosaggio

orale solida contiene circa 420 mg di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato.

[0084] Le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento possono anche essere caratterizzate dai loro parametri farmacocinetici. Come utilizzato nel presente documento, i "parametri farmacocinetici" descrivono le caratteristiche in vivo del principio attivo nel tempo, inclusa ad esempio la concentrazione plasmatica del principio attivo.

[0085] Come usato nel presente documento, " C_{max} " indica la concentrazione plasmatica misurata del principio attivo o farmaco (come monometil fumarato (MMF)) nel punto di concentrazione massima.

[0086] Come usato nel presente documento, " T_{max} " si riferisce al tempo in cui la concentrazione plasmatica del principio attivo o farmaco (come MMF) è la più elevata.

[0087] Come usato nel presente documento, "AUC" è l'area sotto la curva di un grafico della concentrazione (tipicamente concentrazione plasmatica) del principio attivo o farmaco (come MMF) rispetto al tempo, misurata da un tempo all'altro.

[0088] Come usato nel presente documento, " T_{lag} " si riferisce al tempo di latenza di assorbimento del principio attivo.

[0089] Come usato nel presente documento, " $t_{1/2}$ " si riferisce all'emivita del principio attivo o farmaco (come MMF) nel soggetto (tipicamente nel plasma).

[0090] Come usato nel presente documento, " T_{last} " si riferisce al

punto temporale finale per il quale sono stati registrati i dati.

[0091] Come usato nel presente documento, "%CV" si riferisce al coefficiente di varianza tra soggetti.

Metodi di trattamento

[0092] Una malattia neurologica è un disturbo del cervello, del midollo spinale o dei nervi in un soggetto. In una forma di realizzazione, la malattia neurologica è caratterizzata da demielinizzazione, o degenerazione della guaina mielinica, del sistema nervoso centrale. La guaina mielinica facilita la trasmissione di impulsi nervosi attraverso una fibra nervosa o un assone. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è selezionata dal gruppo costituito da sclerosi multipla (SM), malattia di Alzheimer, paralisi cerebrale, lesione del midollo spinale, sclerosi laterale amiotrofica (SLA), ictus, malattia di Huntington, malattia di Parkinson, neurite ottica, malattia di Devic, mielite trasversale, encefalomielite acuta disseminata, adrenoleucodistrofia e adrenomieloneuropatia, polineuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (AIDP), polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), mielite trasversale acuta, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), encefalomielite disseminata acuta, (ADEM), e altri disturbi ereditari, come leucodistrofie, atrofia ottica di Leber e malattia di Charcot-Marie-Tooth. In alcune forme di realizzazione, il disturbo neurologico è una malattia autoimmune. In una forma di realizzazione, la malattia neurologica è sclerosi multipla. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è ictus. In un'altra forma di realizzazione, la

malattia neurologica è malattia di Alzheimer. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è paralisi cerebrale. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è lesione del midollo spinale. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è SLA. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è malattia di Huntington. *Vedere, per esempio, Brevetto US N. 8,007,826, WO2005/099701 e WO2004/082684.*

[0093] Vi sono quattro principali tipi clinici di SM: 1) SM recidivante-remittente (SMRR), caratterizzata da recidive chiaramente definite con recupero completo o con conseguenze e deficit residuo dopo il recupero; periodi tra le recidive di malattia caratterizzati da una mancanza di progressione della malattia; 2) SM progressiva secondaria (SMSP), caratterizzata da un decorso iniziale remittente recidivante seguito da progressione con o senza recidive occasionali, remissioni minori, e plateau; 3) SM progressiva primaria (SMPP), caratterizzata da una progressione della malattia dall'esordio con plateau occasionali e miglioramenti temporanei minori consentiti; e 4) SM recidivante progressiva (SMPR), caratterizzata da insorgenza di malattia progressiva, con recidive acute chiare, con o senza recupero completo; periodi tra recidive caratterizzati da progressione continua.

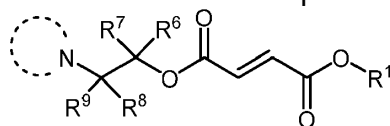
[0094] Clinicamente, la malattia si presenta più spesso come una malattia recidivante-remittente e, in misura minore, come progressione costante della disabilità neurologica. La SM recidivante-remittente (SMRR) si presenta sotto forma di attacchi ricorrenti di disfunzione

neurologica focale o multifocale. Gli attacchi possono verificarsi, rimettere e ripresentarsi, apparentemente casualmente per molti anni. La remissione è spesso incompleta e siccome un attacco segue un altro, ne consegue una progressione graduale verso il basso con un crescente deficit neurologico permanente. Il normale decorso di SMRR è caratterizzato da recidive ripetute associate, per la maggior parte dei pazienti, con l'eventuale insorgenza di progressione della malattia. Il decorso successivo della malattia è imprevedibile, anche se la maggior parte dei pazienti con una malattia recidivante remittente alla fine svilupperà una malattia progressiva secondaria. Nella fase recidivante-remittente, le recidive si alternano a periodi di inattività clinica e possono essere o possono non essere contrassegnate da conseguenze dipendenti dalla presenza di deficit neurologici tra episodi. Periodi tra recidive durante la fase di recidiva-remissione sono clinicamente stabili. D'altra parte, i pazienti con SM progressiva presentano un aumento costante in deficit, come definito sopra e o dall'insorgenza o dopo un periodo di episodi, ma questa designazione non preclude l'ulteriore insorgenza di nuove recidive.

[0095] Nel presente documento è fornita una composizione farmaceutica descritta nel presente documento per l'uso in un metodo di trattamento della sclerosi multipla, che comprende la somministrazione a un soggetto che ne necessita di una quantità terapeuticamente efficace di detta composizione farmaceutica.

[0096] Nel presente documento è altresì divulgata una

composizione farmaceutica comprendente un composto di Formula (I) per l'uso in un metodo di trattamento di un disturbo neurologico mediante somministrazione a un soggetto che ne necessita di una quantità terapeuticamente efficace di una detta composizione farmaceutica:



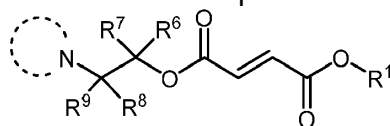
(I);

o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

in cui R¹, R⁶, R⁷, R⁸, e R⁹ sono definiti come sopra.

[0097] In una forma di realizzazione il composto è 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato.

[0098] Nel presente documento è altresì divulgata una composizione farmaceutica comprendente un composto di Formula (I) per l'uso in un metodo di trattamento della psoriasi mediante somministrazione a un soggetto che ne necessita di una quantità terapeuticamente efficace di detta composizione farmaceutica:



(I);

o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

in cui R¹, R⁶, R⁷, R⁸, e R⁹ sono definiti come sopra.

[0099] In una forma di realizzazione il composto è 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato.

[0100] Nel presente documento sono forniti anche composti e composizioni farmaceutiche descritti nel presente documento per l'uso in

metodi di riduzione della probabilità di una comparsa di un disturbo gastrointestinale indotto da farmaci in un soggetto che è attualmente in trattamento con dimetil fumarato (come TECFIDERA®) o che contempla il trattamento con dimetil fumarato.

[0101] In una forma di realizzazione, nel presente documento è fornita una composizione farmaceutica della presente invenzione per l'uso in un metodo di riduzione della probabilità di una comparsa di un disturbo gastrointestinale indotto da farmaci in un soggetto che è attualmente in trattamento con dimetil fumarato (come TECFIDERA®) o che contempla il trattamento con dimetil fumarato. In un'altra forma di realizzazione, nel presente documento è fornito 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato per l'uso in un metodo di riduzione della probabilità di una comparsa di un disturbo gastrointestinale indotto da farmaci in un soggetto che è attualmente in trattamento con dimetil fumarato (come TECFIDERA®) o che contempla il trattamento con dimetil fumarato.

[0102] In una forma di realizzazione, il disturbo gastrointestinale è selezionato dal gruppo comprendente diarrea, eruttazione, flatulenza, nausea, e vomito. In un'altra forma di realizzazione, il disturbo gastrointestinale è nausea.

[0103] Nel presente documento sono altresì forniti composti e composizioni farmaceutiche descritti nel presente documento per l'uso in metodi di riduzione della variabilità inter-paziente di un parametro farmacocinetico di monometil fumarato in una popolazione di pazienti in trattamento con dimetil fumarato (come TECFIDERA®).

[0104] In una forma di realizzazione, nel presente documento è fornito un composto descritto nel presente documento, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso in un metodo di riduzione della variabilità inter-paziente di un parametro farmacocinetico di monometil fumarato in una popolazione di pazienti in trattamento con dimetil fumarato.

[0105] In una forma di realizzazione, il parametro farmacocinetico di monometil fumarato è C_{max} media, e inoltre in cui una C_{max} media di monometil fumarato di circa 2,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ è ottenuta nel plasma del soggetto con un %CV inferiore al 40%.

[0106] In una forma di realizzazione, il parametro farmacocinetico di monometil fumarato è AUC_{last} media, e inoltre in cui una AUC_{last} media di monometil fumarato di circa 4,2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ è ottenuta nel plasma del soggetto con un %CV inferiore al 35%.

[0107] Nel presente documento sono forniti anche composti descritti nel presente documento, o un loro sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso in metodi di trattamento di un disturbo neurologico in una popolazione di pazienti, che comprendono la somministrazione a ciascun paziente di una quantità terapeuticamente efficace di detto composto.

[0108] In una forma di realizzazione, nel presente documento è fornito un composto descritto nel presente documento, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso in un metodo di trattamento di un disturbo neurologico in una popolazione di pazienti, che comprende

la somministrazione a ciascun paziente di una quantità terapeuticamente efficace di detto composto;

in cui la variabilità inter-paziente di un parametro farmacocinetico di monometil fumarato nella popolazione di pazienti è ridotta rispetto alla popolazione di pazienti quando trattata con dimetil fumarato.

[0109] In una forma di realizzazione, il parametro farmacocinetico di monometil fumarato è C_{max} media, e inoltre in cui una C_{max} media di monometil fumarato di circa 2,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ è ottenuta nel plasma del soggetto con un %CV inferiore al 40%.

[0110] In una forma di realizzazione, il parametro farmacocinetico di monometil fumarato è AUC_{last} media, e inoltre in cui una AUC_{last} media di monometil fumarato di circa 4,2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ è ottenuta nel plasma del soggetto con un %CV inferiore al 35%.

[0111] In una forma di realizzazione, il disturbo neurologico è sclerosi multipla o psoriasi.

[0112] Nel presente documento sono forniti anche composti descritti nel presente documento, o un loro sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso in metodi di trattamento di un disturbo neurologico in un soggetto.

[0113] In una forma di realizzazione, nel presente documento è fornito un composto descritto nel presente documento, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso in un metodo di trattamento di un disturbo neurologico in un soggetto;

in cui uno o più dei parametri farmacocinetici di monometil

fumarato risultanti presenta variabilità ridotta rispetto a una popolazione di pazienti trattata con dimetil fumarato.

[0114] In una forma di realizzazione, il parametro farmacocinetico di monometil fumarato è C_{max} media, e inoltre in cui una C_{max} media di monometil fumarato di circa 2,0 $\mu\text{g/mL}$ è ottenuta nel plasma del soggetto con un %CV inferiore al 40%.

[0115] In una forma di realizzazione, il parametro farmacocinetico di monometil fumarato è AUC_{last} media, e inoltre in cui una AUC_{last} media di monometil fumarato di circa 4,2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ è ottenuta nel plasma del soggetto con un %CV inferiore al 35%.

[0116] In una forma di realizzazione, il disturbo neurologico è sclerosi multipla o psoriasi.

[0117] Come usato nel presente documento, i termini "trattare" o "trattamento" di una malattia, disturbo, o sindrome, significano inibire la malattia, disturbo, o sindrome, cioè, arrestare il suo sviluppo; e alleviare la malattia, disturbo, o sindrome, cioè causare regressione della malattia, disturbo o sindrome.

[0118] Come usato nel presente documento, i termini "quantità efficace" o "quantità farmacologicamente efficace" o "quantità terapeutamente efficace" si riferiscono a una quantità sufficiente di un agente per fornire il risultato biologico, terapeutico e/o profilattico desiderato. Questo risultato può essere riduzione, miglioramento, palliazione, diminuzione, ritardo e/o attenuazione di uno o più di segni, sintomi o cause di una malattia, o qualsiasi altra alterazione desiderata

di un sistema biologico.

[0119] Come usato nel presente documento, un "soggetto che ne necessita" è un soggetto avente una malattia neurologica. In una forma di realizzazione, un soggetto che ne necessita ha sclerosi multipla. Un "soggetto" include un mammifero. Il mammifero può essere, ad esempio, qualsiasi mammifero, ad esempio, un essere umano, primate, uccello, topo, ratto, volatile, cane, gatto, mucca, cavallo, capra, cammello, pecora o un maiale. In una forma di realizzazione, il mammifero è un essere umano.

PARTE SPERIMENTALE

Esempio 1 - Sintesi di Composti selezionati di Formula (I)

Procedura generale 1

[0120] Ad una miscela di monometil fumarato (MMF) (1,0 equivalente) e HBTU (1,5 equivalenti) in dimetilformammide (25 ml per g di MMF) è stata aggiunta una base di Hünigs (2,0 equivalenti). La soluzione marrone scuro è stata agitata per 10 minuti, dove è diventata una sospensione marrone, prima dell'aggiunta dell'alcol (1,0 - 1,5 equivalenti). La soluzione è stata agitata per 18 ore a temperatura ambiente. È stata aggiunta acqua e il prodotto è stato estratto con etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua tre volte, essiccati con solfato di magnesio, filtrati e concentrati sotto vuoto a 45 °C per dare il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su silice e in alcuni casi ulteriormente purificato mediante triturazione con dietil etere per dare il prodotto estere

desiderato puro. Tutti gli alcoli erano disponibili in commercio o realizzati seguendo le procedure di letteratura note.

[0121] In alternativa a HBTU (*N,N,N',N'*-Tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio esafluorofosfato), può essere utilizzato qualsiasi dei seguenti reagenti di accoppiamento: EDCI/HOBt (*N*-(3-dimetilamminopropil)-*N'*-etilcarbodiimmide cloridrato/idrossibenzotriazolo idrato); COMU ((1-ciano-2-etossi-2-ossoetilidenamminoossi)dimetilammino-morfolino-carbenio esafluorofosfato); TBTU (*O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato); TATU (*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato); Ossima (etil (idrossiimmino)cianoacetato); PyBOP ((benzotriazol-1-ilossi)tripirrolidinofosfonio esafluorofosfato); HOTT (*S*-(1-ossido-2-piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametiltiuronio esafluorofosfato); FDPP (pentafluorofenil difenilfosfinato); T3P (anidride propilfosfonica); DMTMM (4-(4,6-dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio tetrafluoroborato); PyOxim ([etil ciano(idrossimino)acetato-*O*²]tri-1-pirrolidinilfosfonio esafluorofosfato); TSTU (*N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(*N*-succinimidil)uronio tetrafluoroborato); TDBTU (*O*-(3,4-diidro-4-osso-1,2,3-benzotriazin-3-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato); TPTU (*O*-(2-osso-1(2*H*)piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato); TOTU (*O*-[(etossicarbonil)cianometilenammino]-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato); IIDQ (isobutil 1,2-diidro-2-isobutossi-1-chinolinacarbossilato); o PyCIU (clorodipirrolidinocarbenio

esafluorofosfato),

[0122] In alternativa alla base di Hünig (diisopropilettilammina), può essere usata una qualsiasi delle seguenti basi amminiche: trietilammina; tributilammina; trifenilammina; piridina; lutidina (2,6-dimetilpiridina); collidina (2,4,6-trimetilpiridina); imidazolo; DMAP (4-(dimetilammino)piridina); DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene); DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene); o PROTON SPONGE (*N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalendiammina).

Procedura generale 2 - Conversione del prodotto estere nel sale cloridrato

[0123] A una miscela del prodotto estere in dietil etere (25 ml per g) è stato aggiunto HCl 2M in dietil etere (1,5 equivalenti). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per due ore. Il solvente è stato fatto decantare, più dietil etere aggiunto e il solvente fatto decantare di nuovo. La miscela rimanente è stata poi concentrata sotto vuoto a 45 °C e ulteriormente essiccata in un forno sotto vuoto a 55 °C per 18 ore a dare il sale HCl solido.

Procedura generale 3

[0124] A un pallone a fondo rotondo a un collo da 100 mL, dotato di agitatore magnetico e ingresso/uscita di azoto, sono stati aggiunti 11 mL di una soluzione di MTBE contenente mono-metil fumaril cloruro appena preparato (4,9 g, 33 mmol) e 50 mL di ulteriore MTBE a 20 °C. La soluzione gialla risultante è stata raffreddata a < 20 °C con un bagno di acqua ghiacciata. Poi, l'alcol, (33 mmol, 1 eq) è stato aggiunto goccia

a goccia, tramite siringa, per circa 10 minuti. La miscela di reazione è stata lasciata agitare a $< 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ per 10 minuti dopo di che il bagno di raffreddamento è stato rimosso e la reazione è stata lasciata riscaldare a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitata a temperatura di $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ per 16 ore. La reazione è stata considerata completa mediante TLC dopo 16 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un imbuto sinterizzato di vetro medio per raccogliere i solidi biancastri. I solidi sono stati essiccati in un forno sotto vuoto a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ per tutta la notte per fornire il prodotto finale come un sale HCl. Tutti gli alcoli erano disponibili in commercio o realizzati seguendo le procedure di letteratura note.

Procedura generale 4 - Alchilazione con un alchil cloruro appropriato

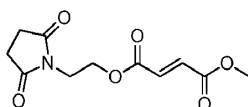
[0125] Una miscela di monometil fumarato (MMF) (1,3 equivalenti), l'alchil cloruro (1 equivalente), e carbonato di potassio (1,5 equivalenti) in acetonitrile o dimetilformammide (50 ml per g di MMF) è stata riscaldata da 20 a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ per una notte. La miscela è stata ripartita tra etil acetato e idrogenocarbonato di sodio acquoso saturo, e la fase organica essiccata (MgSO_4). Filtrazione e rimozione del solvente a pressione ridotta hanno dato il prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su silice.

Analisi/procedure chimiche

[0126] Gli spettri NMR descritti nel presente documento sono stati ottenuti con uno spettrometro NMR Varian 400 MHz usando tecniche standard note nell'arte.

2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato (Composto 1)

[0127]

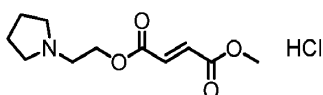


[0128] 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato **1** è stato sintetizzato seguendo la procedura generale 1 (1,03 g, 35%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 6,81 (2H, dd, $J = 15,8$ Hz); 4,36 (2H, t, $J = 5,3$ Hz); 3,84 (2H, t, $J = 5,1$ Hz); 3,80 (3H, s); 2,73 (4H, s). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256,07$.

Metil (2-(pirrolidin-1-il)etil) fumarato cloridrato (Composto 2)

[0129]

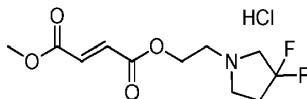


[0130] Metil (2-(pirrolidin-1-il)etil) fumarato cloridrato **2** è stato sintetizzato seguendo la procedura generale 3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,61 - 3,45 (m, 4H), 3,11 - 2,94 (m, 2H), 2,06 - 1,79 (m, 4H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228,46$.

2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil metil fumarato cloridrato (Composto 3)

[0131]



[0132] 2-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)etil metil fumarato **3** è stato sintetizzato da 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etanolo seguendo la procedura generale 1.

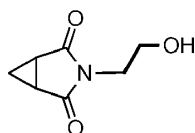
[0133] 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil metil fumarato è stato convertito in 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil metil fumarato cloridrato seguendo la procedura generale 2 (0,55 g, 69%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO); δ 6,79 (2H, d); 4,20-4,39 (2H, m), 3,81 (2H, t), 3,66 (3H, s), 3,53-3,65 (4H, m), 2,54 (2H, sep). *m/z* [M+H]⁺ = 264,14.

2-(2,4-Diosso-3-azabicyclo[3.1.0]esan-3-il)etil metil fumarato

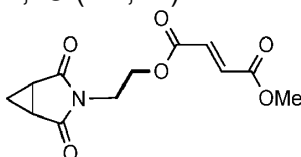
(Composto 4)

[0134]



[0135] 3-ossabicyclo[3.1.0]esan-2,4-dione (1,0 g, 8,9 mmol) ed etanolamina (545 mg, 8,9 mmol) sono stati riscaldati puri a 200 °C per 2 ore. La miscela di reazione grezza è stata purificata mediante cromatografia su silice (EtOAc) dando 3-(2-idrossietil)-3-azabicyclo[3.1.0]esan-2,4-dione (1,06 g, 77%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3,71 (2H, t), 3,56 (2H, t), 2,51 (2H, dd), 1,95 (1H, br s), 1,59-1,43 (2H, m).

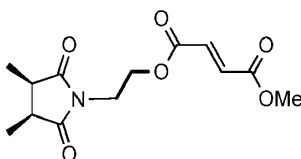


[0136] 2-(2,4-diosso-3-azabicyclo[3.1.0]esan-3-il)etil metil fumarato **4** è stato sintetizzato da 3-(2-idrossietil)-3-azabicyclo[3.1.0]esan-2,4-dione seguendo la procedura generale 1 (452 mg, 53%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,81 (2H, d), 4,28 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,69 (2H, t), 2,48 (2H, dd), 1,59-1,49 (1H, m), 1,44-1,38 (1H, m). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268,11$.

2-((3R,4S)-3,4-Dimetil-2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato (Composto 5)

[0137]

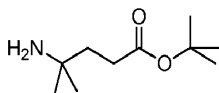


[0138] 2-((3R,4S)-3,4-dimetil-2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato racemico **5** è stato sintetizzato da (3R,4S)-1-(2-idrossietil)-3,4-dimetilpirrolidin-2,5-dione racemico seguendo la procedura generale 1 (0,54 g, 44%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); 6,81-6,80 (2H, m), 4,37 (2H, t), 3,82 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,00-2,88 (2H, m), 1,25-1,18 (6H, m). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284,2$

2-(2,2-Dimetil-5-ossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato (Composto 6)

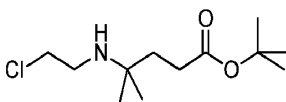
[0139]



[0140] Terz-butil acrilato (19,7 mL, 134,8 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia per 10 minuti a una soluzione a riflusso di 2-nitropropano e Triton B (40% in metanolo) (440 μL) in etanolo (50 mL). La reazione è stata riscaldata a riflusso per tutta la notte. Il solvente di reazione è stato

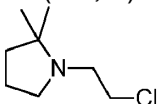
rimosso a pressione ridotta dando un residuo grezzo che è stato disciolto in etanolo (200 mL) e idrogenato per tutta la notte (300 psi) usando nichel Raney (circa 15 g). La reazione è stata filtrata attraverso celite. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta dando terz-butil 4-ammino-4-metilpentanoato (15,82 g, resa 63%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,26 (2H, t), 1,65 (2H, t), 1,43 (9H, s), 1,68 (6H, s).



[0141] A una soluzione di terz-butil 4-ammino-4-metilpentanoato (3,0 g, 16,04 mmol) in metanolo (100 mL) è stata aggiunta cloroacetaldeide (45% in H_2O) (6,7 mL, 38,4 mmol) seguita da acido acetico (2 mL, 35,0 mmol). Dopo 1,5 ore è stato aggiunto cianoboroidruro di sodio (1,51 g, 24,0 mmol) e la miscela agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La reazione è stata ripartita tra idrogenocarbonato di sodio acquoso saturo (100 mL) e diclorometano (300 mL). La fase organica è stata essiccata (MgSO_4). Filtrazione e rimozione del solvente a pressione ridotta hanno dato terz-butil 4-((2-cloroetil)ammino)-4-metilpentanoato (3,90 g, resa 98%).

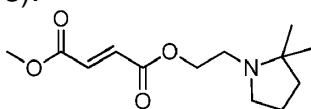
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,63 (2H, t), 2,85 (2H, t), 2,24 (2H, t), 1,67 (2H, t), 1,44 (9H, s), 1,07 (6H, s).



[0142] Una miscela di terz-butil 4-((2-cloroetil)ammino)-4-metilpentanoato (3,9 g, 15,7 mmol) e acido trifluoroacetico (27 mL) in

diclorometano (80 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato disciolto in ulteriore diclorometano e concentrato nuovamente. Questo è stato ripetuto altre 3 volte fino a quando la maggior parte dell'acido trifluoroacetico in eccesso era stata rimossa. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (500 mL) e sono stati aggiunti N-(3-Dimetilamminopropil)-N'-etilcarbodiimmide cloridrato (4,61 g, 24,1 mmol), idrossibenzotriazolo idrato (3,25 g, 24,1 mmol) e diisopropiletilammina (21 mL, 120 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. La reazione è stata lavata con acqua (300 mL) ed essiccata (MgSO₄). Filtrazione e rimozione del solvente a pressione ridotta hanno dato un residuo grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su silice (da eptano a etil acetato) dando 1-(2-cloroetil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-one (1,24 g, resa 44%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3,61 (2H, t), 3,41 (2H, t), 2,38 (2H, t), 1,88 (2H, t), 1,24 (6H, s).

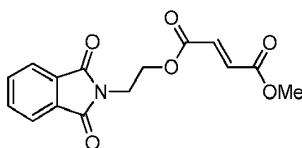


[0143] 2-(2,2-Dimetil-5-ossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato **6** è stato sintetizzato da 1-(2-cloroetil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-one seguendo la procedura generale **4** (1,02 g, 41%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,85 (2H, d), 4,33 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,41 (2H, t), 2,39 (2H, t), 1,88 (2H, t), 1,23 (6H, s). *m/z* [M+H]⁺ = 270,17.

2-(1,3-Diossoisindolin-2-il)etil metil fumarato (Composto 7)

[0144]



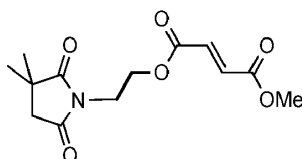
[0145] 2-(1,3-diossoisindolin-2-il)etil metil fumarato 7 è stato sintetizzato da 2-(2-idrossietil)isindolin-1,3-dione seguendo la procedura generale 1 (0,63 g, 79%).

^1H NMR (300 MHz, MeOD); 7,87-7,77 (4H, m), 6,74-6,73 (2H, m), 4,45-4,40 (2H, m), 4,01-3,96 (2H, m), 3,76 (3H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304,1$

2-(3,3-Dimetil-2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato

(Composto 8)

[0146]

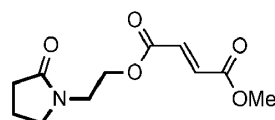


[0147] 2-(3,3-Dimetil-2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato 8 è stato sintetizzato da 1-(2-idrossietil)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-dione seguendo la procedura generale 1 (0,72 g, 74%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); 6,83 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,38 (2H, t), 3,82 (1H, t), 3,80 (3H, s), 2,55 (2H, s), 1,31 (6H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284,1$

Metil (2-(2-ossopirrolidin-1-il)etil) fumarato (Composto 9)

[0148]



[0149] Metil (2-(2-ossopirrolidin-1-il) etil) fumarato 9 è stato

sintetizzato da 1-(2-idrossietil)pirrolidin-2-one seguendo la procedura generale 1 (0,68 g, 73%).

^1H NMR (300 MHz, MeOD); 6,85 (2H, s), 4,33 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,59 (2H, t), 3,46 (2H, t), 2,37 (2H, t), 2,03 (2H, dt). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 242,1$

Esempio 2. Composizioni a rilascio controllato di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato (Composto 1).

[0150] La fonte dei vari materiali e apparecchiature è indicata in tutto l'Esempio. Laddove una fonte non è indicata, il materiale o l'apparecchiatura sarebbero prontamente disponibili per il tecnico del ramo. Nell'Esempio che segue: "EP" significa Farmacopea Europea; "NF" significa Formulario Nazionale; e "USP" significa Farmacopea Statunitense.

Esempio 2,1.

2.1.1 Nuclei di mini-compresse di Composto 1 (non rivestiti)

[0151] Nuclei di mini-compresse per l'uso in composizioni secondo l'invenzione sono stati preparati usando i materiali riportati nella Tabella 2.1.1 di seguito.

Tabella 2.1.1. Nuclei di mini-compresse di Composto 1.

Materiale	Quantità (mg/mini-compresa)	Quantità (% (p/p))
Composto 1	7,00	87,50
Cellulosa microcristallina (Avicel® PH102)	0,36	4,50

Crospovidone	0,40	5,00
Biossido di silicio colloidale	0,16	2,00
Stearato di magnesio (non bovino)	0,08	1,00
Totale	8,00	100,00

[0152] I nuclei delle mini-compresse sono stati fabbricati su una scala da 4,5 kg come segue:

1. Miscelazione: Il profarmaco (Composto 1), biossido di silicio colloidale e crospovidone sono stati fatti passare attraverso un vaglio da 500 micron e caricati in un miscelatore v-shell da 25 L. La miscela è stata miscelata per 15 minuti a 18 rpm. È stato poi aggiunto stearato di magnesio seguito da ulteriore miscelazione per altri 5 minuti a 18 rpm.

2. Compressione: La miscela dalla fase precedente è stata compressa in mini-compresse usando una comprimitrice a 8 stazioni Riva PICCOLA (Riva Europe - Aldershot, UK) configurata con punzoni a punta singola, ciascun punzone avente una punta concava piana normale da 2 mm. Le mini-compresse risultanti avevano un peso di circa 8 mg (intervallo da 7,2 a 8,8 mg), spessore di circa 2,00 mm (+/- 5%) e durezza di circa 9 N.

2.1.2 Mini-compresse a rilascio ritardato di Composto 1

[0153] Una dispersione di rivestimento è stata preparata dissolvendo Eudragit L100-55 (0,210 kg) in una miscela 60:40 di alcol isopropilico (IPA) e acqua (2,644 kg) e miscelando in trietil citrato (0,042 kg), biossido di silicio colloidale (0,042 g) e talco (0,042 kg). La soluzione

di rivestimento è stata applicata ai nuclei delle mini-compresse dalla Sezione 2.1.1 usando un dispositivo di rivestimento Vector LDSCS-3 (Freund-Vector Corp, Iowa, USA). Il rivestimento è stato applicato per ottenere un aumento di peso del 15%, corrispondente a uno spessore di rivestimento di circa 40-60 µm.

[0154] La composizione finale delle mini-compresse DR è mostrata nella Tabella 2.1.2. Le mini-compresse sono state poi introdotte in capsule di HPMC di dimensione OO per dare la forza desiderata del Composto 1. Per esempio, numeri appropriati di mini-compresse sono stati introdotti in 1, 2 o 3 capsule OO per ottenere forze di dosaggio di 49 mg, 70 mg, 105 mg, 210 mg, 420 mg, 455 mg, 630 mg, 840 mg, 980 mg, 1120 mg e 1470 mg (tutti i pesi essendo mg di profarmaco).

Tabella 2.1.2. Composizione delle minicompresse DR. ^[1]
Preparato secondo l'Esempio 1; *Acqua purificata e alcol isopropilico sono usati come solventi per il polimero DR durante l'applicazione del rivestimento, ma se presenti sono solo in tracce nella composizione finale; **USP/NF Eudragit L100-55, Evonik Industries AG, Essen, Germania

Materiale	Fonte	Funzione	Quantità (mg/minicompressa)	Quantità (% (p/p))
<u>Nucleo</u>				
<u>minicompressa</u>				

Composto 1	[1]	Profarmaco di MMF	7,00	76,09
Cellulosa microcristallina	FMC	Diluente / legante	0,36	3,91
Crospovidone	BASF	Disintegrante	0,40	4,35
Biossido di silicio colloidale	Evonik	Coadiuvante di flusso	0,16	1,74
Stearato di magnesio (non bovino)	Coviden- Mallinkrodt	Lubrificante	0,08	0,87
Rivestimento a rilascio ritardato *				
Copolimero di acido metacrilico, Tipo C **	Evonik Rohm GmbH	Polimero a rilascio ritardato	0,75	8,15
Trietil citrato	Jungbunzlauer	Plastificante	0,15	1,63
Biossido di silicio colloidale	Evonik	Agente antiadesivo	0,15	1,63

Talco (sterilizzato)	Custom Powders Ltd	Agente antiadesivo	0,15	1,63
Totale			9,20	100,00

2.1.3 Profili di rilascio *in vitro*

[0155] La Tabella 2.1.3 riporta il profilo di dissoluzione *in vitro* di mini-compresse a rilascio ritardato incapsulate (455 mg di Composto 1) preparate sopra. Un metodo HPLC convalidato ha determinato rilascio totale (ossia, concentrazioni combinate di MMF, Composto 1 e prodotti di idrolisi del Composto 1 diversi da MMF) usando il seguente apparecchio e condizioni - Apparecchio USP I (cestello da 40 mesh); rotazione: 150 rpm; mezzo: 900 mL di HCl 1,0 N per le prime due ore, successivamente passaggio a tampone fosfato pH 6,8; temperatura: 37,0 +/- 0,5 °C.

Tabella 2.1.3. Dati di dissoluzione per mini-compresse a rilascio ritardato di Composto 1 in capsule di HPMC OO. * Passato da acido cloridrico 1,0 N a tampone fosfato (pH 6,8) dopo due ore.

Punto temporale (ore)	% Rilasciata (Media n=6)
0	0
2*	0
2,25	26
2,5	75
2,75	96
3	99

3,5	100
4	100
4,5	100
5	100

[0156] I dati della Tabella 2.1.3 sono illustrati in Figura 3 da cui si può osservare che dopo il passaggio da un ambiente a pH basso a tampone fosfato a pH 6,8 il profarmaco viene rilasciato rapidamente. Ciò indica che il rivestimento enterico applicato alle mini-compresse protegge il profarmaco nel mezzo acido, ma facilita facilmente il rilascio una volta che le mini-compresse sono passate al tampone fosfato.

2.1.4 Stabilità

[0157] Capsule contenenti mini-compresse (455 mg di Composto 1) preparate sopra sono state poste in stabilità in flaconi in HDPE sigillati a induzione, senza essiccante, in condizioni di temperatura / umidità relativa di 25 °C / 60% RH e 40 °C / 75% RH. È stata osservata buona stabilità durante la conservazione per tre mesi (t = 3 mesi), con impurità totali inferiori a 0,2% in ciascuna serie di condizioni. In entrambi i casi il profilo di rilascio *in vitro* delle capsule a t = 3 mesi, testato secondo il metodo riportato nella sezione 1.3 sopra, era sostanzialmente uguale a quello a t = 0 (come descritto in dettaglio in Tabella 2.1.3 e Figura 3).

Esempio 2,2.

2.2.1 Nuclei di mini-compresse

[0158] Ulteriori nuclei di mini-compresse comprendenti il Composto 1 e aventi le composizioni da 2(a) a 2(f) riportate nella Tabella

2.2.1 sono stati preparati secondo il processo riportato nella Sezione 2.1.1. I nuclei possono essere rivestiti con un rivestimento a rilascio ritardato come quello riportato nella Sezione 2.1.2.

Tabella 2.2.1. Composizioni del nucleo di minicompresse DR di Composto 1 2(a) - 2(f). * Fonti di materiali secondo la Tabella 2.1.2. 2.2.2

Livelli di rivestimento DR

Materiale *	2(a) (% (p/p))	2(b) (% (p/p))	2(c) (% (p/p))	2(d) (% (p/p))	2(e) (% (p/p))	2(f) (% (p/p))
<i><u>Nucleo</u></i>						
<i><u>minicompresa</u></i>						
Composto 1	87,0	92,5	92,5	87,0	81,0	88,0
Cellulosa microcristallina	8,0	2,5	2,0	2,0	8,0	4,5
Crospovidone	2,0	2,0	2,5	8,0	8,0	4,5
Biossido di silicio colloidale	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Stearato di magnesio (non bovino)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

[0159] Le mini-compresse a rilascio ritardato comprendenti il

Composto 1 e aventi livelli differenti di rivestimento polimerico a rilascio ritardato sono state preparate usando nuclei di mini-compresse aventi la composizione riportata nella Tabella 2.1.1. Una dispersione di rivestimento è stata preparata secondo la Sezione 2.1.2 con le eccezioni che il biossido di silicio colloidale è stato omesso e il sistema solvente impiegato era una miscela IPA/acqua 90:10. I nuclei delle mini-compresse sono stati rivestiti a livelli di 2, 7, 12 e 13% di aumento di peso (composizioni da 2(g) a 2(j) rispettivamente). I grafici di dissoluzione (eseguiti secondo la metodologia riportata nella Sezione 2.1.3) sono mostrati in Figura 4. Dalla figura si può osservare che ciascuna composizione ha fornito una buona protezione enterica con essenzialmente zero rilascio che si verifica fino al passaggio al tampone fosfato a pH 6,8.

Esempio 2.3.

[0160] Miscele di Composto 1 e ossido di polietilene (PEO) sono state estruse usando un "Mini-Estrusore" Three-Tec (dotato di una doppia vite da 12 mm e una matrice rotonda da 2 mm; Three-Tec GmbH, Seon, Svizzera) secondo i dettagli riportati nella Tabella 2.3.1. I filamenti di estruso sono stati tagliati e sferonizzati (tritratore e sferonizzatore Three-Tec; Three-Tec GmbH, Seon, Svizzera) fornendo nuclei carichi di farmaco estrusi sferonizzati. Le sfere estruse così prodotte sono state rivestite con un rivestimento enterico (comprendente Eudragit® L100-55 secondo la Tabella 2.1.2 sopra) a un aumento di peso del 15%. Le sfere estruse sono state introdotte in capsule di HPMC OO a una forza di

profarmaco di 455 mg.

Tabella 2.3.1. Riepilogo dell'estrusione. (* Profarmaco = Composto 1; Polyox™ 303 = ossido di polietilene 7.000.000 cP, Polyox™ N10 = ossido di polietilene 100.000; The Dow Chemical Company, Midland, Michigan, USA)

Esempio N.	Rapporto profarmaco * / PEO	Dettagli del polimero PEO	Temperatura (°C) Zona 1: Zona 2: Zona 3	Velocità della vite (rpm)	Coppia (Nm)
3(a)	90 : 10	Polyox™ 303	75 : 75 : 75	da 25 a 10	>25
3(b)	85 : 15	Polyox™ 303	75 : 75 : 75	da 25 a 10	>25
3(c)	85 : 15	Polyox™ N10	75 : 75 : 75	50	3-4
3(d)	90 : 10	Polyox™ N10	75 : 75 : 75	50	3-4
3(e)	85 : 15	Polyox™ N10	75 : 75 : 75	25	6-9
3(f)	90 : 10	Polyox™ N10	78 : 78 : 78	10	6-9
3(g)	90 : 10	Polyox™ 303	85 : 85 : 85	15	>25

3(h)	90 : 10	Polyox™ 303	96 : 96 : 96	10	12-15
------	---------	----------------	--------------	----	-------

[0161] La dissoluzione *in vitro* di capsule contenenti sfere estruse non rivestite e rivestite (455 mg di profarmaco) è stata eseguita usando l'apparecchio, la metodologia e le condizioni descritte nella Sezione 2.1.3 sopra, con l'eccezione che è stata impiegata una velocità di rotazione di 100 rpm (anziché 150 rpm nel caso dell'Esempio 2.1).

[0162] Si è trovato che le sfere estruse non rivestite rilasciano sostanzialmente tutto il Composto 1 (e composti associati, vale a dire MMF e prodotti di idrolisi del Composto 1 diversi da MMF) entro 2 ore in tampone fosfato, pH 6,8. I profili di dissoluzione per le sfere estruse con rivestimento enterico 3(e) e 3(f) sono mostrati in Figura 5. Come si può vedere dalla figura non si osserva alcun rilascio nel mezzo acido, indicando la protezione fornita dal rivestimento enterico. Dopo il trasferimento in tampone fosfato vi è rilascio rapido e completo entro circa 2 ore. Questo rilascio immediato una volta che il rivestimento enterico è stato rimosso è coerente con il rilascio rapido osservato per le sfere estruse non rivestite.

[0163] È stato trovato che l'estruso grezzo, i nuclei sferonizzati e le sfere rivestite in base alla composizione 3(e) della Tabella 2.3.1 hanno buona stabilità durante la conservazione a 25 °C / 60% RH e 40 °C / 75% RH per tre mesi. In ciascun caso sono stati osservati valori di saggio superiori a 99,95% e impurità totali inferiori a 0,05% al punto temporale di tre mesi.

**Esempio 3 - Sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica della
forma di dosaggio a rilascio ritardato (DR) contenente il Composto
1 (Parte 1)**

[0164] Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sequenziale, a singola dose crescente è stato condotto in soggetti sani per studiare la sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica di capsule contenenti mini-compresse a rilascio ritardato (DR) di Composto 1 dall'Esempio 2.1 ("Capsule DR di Composto 1"). Fino a 7 coorti sono state incluse con 8 soggetti in ciascuna coorte. In ciascuna coorte, 6 soggetti hanno ricevuto capsule DR di Composto 1 e 2 soggetti sono stati trattati con placebo in condizioni di digiuno. Le dosi di Composto 1 studiate erano 49 mg (Coorte 1), 105 mg (Coorte 2), 210 mg (Coorte 3), 420 mg (Coorte 4), 630 mg (Coorte 5), 840 mg (Coorte 6), e 980 mg (Coorte 7) (tutti i pesi essendo mg di profarmaco).

[0165] I campioni di sangue sono stati raccolti da tutti i soggetti prima del dosaggio e a 0,25, 0,50, 1, 1,50, 2, 2,50, 3, 4, 6, 8, 10, 12, e 24 ore dopo il dosaggio. Il plasma ottenuto dai campioni di sangue è stato analizzato per Composto 1, MMF e un altro metabolita usando un metodo LC-MS/MS convalidato. I profili di concentrazione plasmatica-tempo sono stati analizzati tramite analisi non compartimentale (NCA) usando Phoenix WinNonLin, versione 6.3.

[0166] Le concentrazioni plasmatiche medie di MMF dopo il dosaggio orale del Composto 1 sono mostrate in Figura 6. I parametri farmacocinetici C_{max} e AUC_{last} tra i soggetti a cui è stato somministrato il

Composto 1 sono mostrati in Figura 7 e Figura 8. La Tabella 3.1 riassume i parametri farmacocinetici per ciascun livello di dose del Composto 1 studiato. Il farmaco è stato ben tollerato durante lo studio e tutti i 56 soggetti hanno completato lo studio. Il Composto 1 è stato rapidamente convertito nel suo metabolita MMF nel plasma. L'esposizione di MMF è aumentata con l'aumentare dei livelli di dose del Composto 1.

[0167] Non vi sono stati decessi, nessun evento avverso grave (AE), nessun AE severo e nessun AE che ha portato a interruzione. Tutti gli AE erano lievi tranne due eventi moderati (un evento di arrossamento a 840 mg e un evento di presincope associato a un evento di lieve ipotensione ortostatica a 980 mg). Gli AE più comuni erano arrossamento e AE correlati al tratto gastrointestinale (GI). L'arrossamento si è verificato in > 50% dei soggetti a livelli di dose \geq 420 mg e gli AE correlati al GI si sono verificati più in particolare al livello di dose più alto di 980 mg. Si veda la Tabella 3.2. Non vi sono stati risultati clinicamente significativi per esami di laboratorio, ECG o parametri vitali (escluso l'evento di presincope/ipotensione ortostatica).

Tabella 3.1

Parametro	Livelli di dose (mg)						
	49	105	210	420	630	840	980
Cmax	0,21	0,45	0,84	1,78	2,61	3,35	4,90
($\mu\text{g/mL}$)	(0,09)	(0,16)	(0,24)	(0,42)	(0,79)	(1,92)	(2,68)

AUC_{last} (µg·hr/mL)	0,34 (0,11)	0,79 (0,15)	1,70 (0,38)	3,34 (0,90)	4,80 (1,39)	6,78 (2,68)	8,57 (4,33)
^aAUC_{0-inf} (µg·hr/mL)	0,53	--	1,75 (0,29)	3,00 (0,90)	4,84 (1,02)	6,61 (2,91)	7,53 (3,11)
^bT_{max} (hr)	2,25 (2-4)	3 (2,5 - 4)	3,5 (1,5 - 6)	2,5 (1,5 - 3)	2,5 (2 - 6)	2,5 (2 - 3)	2,5 (1,5 - 4)
^bt_{1/2} (hr)	0,63	--	0,70 (0,56 - 0,84)	0,83 (0,53 - 1,43)	0,76 (0,53 - 1,17)	0,79 (0,76- 1,03)	0,68 (0,59 - 0,92)
^bT_{lag} (hr)	1,25 (0,5 - 1,5)	1,5 (0,5 - 2)	1,75 (0,5-3)	1 (0,5 - 1,5)	0,5 (0,25 - 3)	0,75 (0,5 - 2)	0,5 (0,25 - 1)
^bT_{last} (hr)	4 (3 - 6)	5 (4 - 8)	7 (4 - 8)	6 (4 - 10)	8 (6 - 10)	8 (6 - 12)	7 (6 - 8)
Media (SD) di N = 6 soggetti							
^a Media di N = da 1 a 5 soggetti							
^b Mediana (intervallo)							

Tabella 3.2. Soggetti con AE correlati al GI e arrossamento per livello di dose (Parte 1)

		Composto 1
--	--	-------------------

Classificazioni e per sistemi e organi degli eventi avversi e termine/i preferito/i correlato/i	Placebo (N=14) n(%)	49 mg (N=6) n(%)	105 mg (N=6) n(%)	210 mg (N=6) n(%)	420 mg (N=6) n(%)	630 mg (N=6) n(%)	840 mg (N=6) n(%)	980 mg (N=6) n(%)
Disturbi gastrointestinali (SOC)	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (33,3)	4 (66,7)
Diarrea	0	0	0	0	0	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)
Flatulenza	0	0	0	0	0	0	2 (33,3)	1 (16,7)
Malessere addominale	0	0	0	1 (16,7)	0	0	0	1 (16,7)
Nausea	0	0	0	0	0	0	0	2 (33,3)
Dolore addominale	0	0	0	0	0	0	0	1 (16,7)

Movimenti intestinali frequenti	0	1 (16,7)	0	0	0	0	0	0
Disturbi vascolari (SOC)	0	1 (16,7)	0	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100, 0)	5 (83,3)	6 (100,0)
Arrossamento	0	1 (16,7)	0	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100, 0)	5 (83,3)	6 (100,0)
Nota: SOC = Classificazione per sistemi e organi								

Esempio 4- Uno studio di Fase I per confrontare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di una forma di dosaggio a rilascio ritardato (DR) di Composto 1 da 420 mg rispetto a 240 mg di dimetil fumarato (DMF) in soggetti sani (Parte 2)

[0168] Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con 2 trattamenti e 2 periodi di cross-over è stato condotto per studiare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di forme di dosaggio orali di Composto 1 DR e DMF. (La forma di dosaggio orale di DMF usata in questo studio era TECFIDERA®, (Biogen Idec, Inc Cambridge, MA, USA)). Un totale di 16 soggetti sono stati arruolati e randomizzati a una sequenza di trattamento.

[0169] Nella sequenza 1, sei soggetti hanno ricevuto per via orale 420 mg di Composto 1 DR (Periodo di dosaggio 1), seguiti da 240 mg di DMF (Periodo di dosaggio 2) in condizioni di digiuno. Ciascun

periodo di dosaggio è stato separato da un periodo di wash-out di 7 giorni.

[0170] Nella sequenza 2, sei soggetti hanno ricevuto per via orale 240 mg di DMF (Periodo di dosaggio 1), seguiti da 420 mg di Composto 1 DR (Periodo di dosaggio 2) in condizioni di digiuno. Ciascun periodo di dosaggio è stato separato da un periodo di wash-out di 7 giorni.

[0171] Nella sequenza 3, quattro soggetti hanno ricevuto il trattamento con placebo durante entrambi i periodi di dosaggio (Periodo 1 e Periodo 2) in condizioni di digiuno. Ciascun periodo di dosaggio è stato separato da un periodo di wash-out di 7 giorni.

[0172] I campioni di sangue sono stati raccolti da tutti i soggetti prima del dosaggio e a 0,25, 0,50, 1, 1,50, 2, 2,50, 3, 4, 6, 8, 10, 12, e 24 ore dopo il dosaggio. Il plasma ottenuto dai campioni di sangue è stato analizzato per Composto 1, MMF e un altro metabolita usando un metodo LC-MS/MS convalidato. I profili di concentrazione plasmatica-tempo sono stati analizzati tramite analisi non compartimentale (NCA) usando Phoenix WinNonLin, versione 6.3.

[0173] Tutti i soggetti in entrambe le sequenze di trattamento hanno completato lo studio. Le concentrazioni plasmatiche medie di MMF dopo entrambi i trattamenti sono mostrate in Figura 9, la Tabella 4.1 riassume i parametri farmacocinetici per entrambi i gruppi di trattamento. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di MMF era diminuita di circa 34% nel gruppo di trattamento con Composto 1 rispetto

a DMF. Il tempo di latenza mediano per l'assorbimento (T_{lag}) era più lungo per la forma di dosaggio DR di Composto 1 (1,5 ore) rispetto a DMF (0,5 ore). Tuttavia, l'esposizione di MMF (misurata mediante AUC_{last}) era paragonabile tra entrambe le forme di dosaggio. Inoltre, il trattamento con la forma di dosaggio di Composto 1 ha determinato una minore variabilità PK rispetto al trattamento con DMF come evidente dai valori di %CV relativamente inferiori (Tabella 4.1).

[0174] Non vi sono stati decessi, nessun AE grave, nessun AE severo e nessun AE che ha portato a interruzione. Tutti gli AE erano lievi ad eccezione di due eventi moderati (un evento di arrossamento e un evento di vomito in due soggetti trattati con DMF). Gli AE più comuni erano arrossamento e AE correlati al GI. Si veda la Tabella 4.2. L'arrossamento si è verificato in 8 (66,7%) dei soggetti trattati con DMF e 8 (66,7%) dei soggetti trattati con Composto 1. Al contrario, AE correlati al GI si sono verificati in 5 (41,7%) dei soggetti trattati con DMF rispetto a 1 (8,3%) trattato con Composto 1. Non vi sono stati risultati clinicamente significativi per esami di laboratorio, ECG o parametri vitali.

[0175] Il singolo AE correlato al GI nel soggetto trattato con il Composto 1 era un evento di stipsi che si è verificato approssimativamente 40 ore dopo il dosaggio ed è stato considerato dallo sperimentatore non correlato al farmaco in studio. I soggetti che hanno manifestato AE correlati al GI notevoli si sono verificati solo dopo trattamento con DMF e includevano 3 (25%) soggetti con nausea, 1 (8,3%) soggetto con diarrea, e 1 (8,3%) soggetto con vomito (1 soggetto

ha manifestato tutti e tre gli eventi).

[0176] Coerentemente con il risultato di un T_{lag} più lungo con il Composto 1 DR rispetto a DMF, vi è stato un ritardo nell'evento di arrossamento con il Composto 1 DR (insorgenza media 2,6 ore) rispetto a DMF (insorgenza media 1,2 ore).

Tabella 4.1

Parametro PK (Unità)	Gruppo di trattamento (N=12)			
	Composto 1 (420 mg)		DMF (240 mg)	
	Media (DS)	%CV	Media (DS)	%CV
C_{max} (µg/mL)	2,04 (0,74)	36,5	3,11 (1,52)	48,9
AUC_{last} (µg·hr/mL)	4,15 (1,28) Mediana: 4,18	30,9	4,78 (2,06) Mediana: 4,20	43,1
^aAUC_{0-inf} (µg·hr/mL)	3,73 (0,92) Mediana: 3:82	24,7	4,90 (2,14) Mediana: 4,41	43,7
^bT_{max} (hr)	3 (2 - 6)	34,0	2,5 (1 - 6)	60,7
^bt_{1/2} (hr)	0,73 (0,51 - 1,18)	31,4	0,63 (0,48 - 0,87)	23,9
^bT_{lag} (hr)	1,5 (0,25 - 4)	67,8	0,5 (0 - 3)	114,7
^bT_{last} (hr)	7 (6 - 10)	18,7	6(4 - 10)	34,8
^a Media di N = da 5 a 8 soggetti				
^b Mediana (intervallo)				

Tabella 4.2. Soggetti con AE correlati al GI e arrossamento per

Gruppo di trattamento (Parte 2)

Classificazione per sistemi e organi degli eventi avversi e termine/i preferito/i correlato/i	Placebo (N=4) n (%)	DMF 240 mg (N=12) n (%)	Composto 1 DR 420 mg (N=12) n (%)
Disturbi gastrointestinali (SOC)	0	5 (41,7)	1 (8,3)
Stitichezza	0	0	1 (8,3)
Diarrea	0	1 (8,3)	0
Eruttazione	0	1 (8,3)	0
Flatulenza	0	1 (8,3)	0
Nausea	0	3 (25,0)	0
Vomito	0	1 (8,3)	0
Disturbi vascolari (SOC)	0	8 (66,7)	8 (66,7)
Arrossamento	0	8 (66,7)	8 (66,7)

[0177] L'esposizione plasmatica di monometil fumarato (AUC_{last}) era comparabile tra la coorte 1 e la coorte 2. Sorprendentemente, sebbene l'equivalente di dose di monometil fumarato fosse essenzialmente identico, la C_{max} di monometil fumarato era diminuita di circa 34% dopo la somministrazione di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato in confronto a dimetil fumarato. Inoltre, è stata osservata

una minore variabilità nei parametri farmacocinetici C_{max} e AUC_{last} tra i soggetti a cui è stato somministrato 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, rispetto ai soggetti a cui è stato somministrato dimetil fumarato, (Figura 10 e Figura 11). Inoltre, il tempo di latenza mediano per l'assorbimento era 1,5 ore per i soggetti a cui è stato somministrato 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato rispetto a 0,5 ore per quelli a cui è stato somministrato dimetil fumarato (Figura 9).

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica per la somministrazione una o due volte al giorno di un profarmaco di monometil fumarato (MMF), in cui detto profarmaco di MMF è 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o un suo sale farmaceuticamente accettabile, detta composizione comprendente 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un polimero a rilascio controllato, in cui il polimero a rilascio controllato è sotto forma di un rivestimento applicato a un nucleo contenente 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui il nucleo è una compressa o pellet comprendente 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o un suo sale farmaceuticamente accettabile, preferibilmente, in cui la composizione farmaceutica comprende una pluralità di compresse o pellet.

3. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il rivestimento è un rivestimento enterico.

4. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 3 in cui

a) il 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene rilasciato sostanzialmente immediatamente dopo la rimozione del rivestimento enterico; o

b) sostanzialmente tutto il 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene rilasciato

dalla composizione entro circa 2 ore a pH 6,8 come misurato usando un apparecchio USP I con cestello da 40 mesh a una velocità di rotazione da 100 a 150 rpm; preferibilmente il 100% del 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene rilasciato dalla composizione entro circa 2 ore a pH 6,8 come misurato usando un apparecchio USP I con cestello da 40 mesh a una velocità di rotazione da 100 a 150 rpm.

5. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente in cui il 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o un suo sale farmaceuticamente accettabile è disperso in tutta una matrice di supporto per formare una pluralità di pellet, preferibilmente in cui i pellet sono prodotti mediante estrusione allo stato fuso, e successivamente rivestiti con il polimero a rilascio controllato.

6. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente in cui il nucleo comprende inoltre un diluente e un disintegrante.

7. Composizione farmaceutica costituita essenzialmente da un nucleo comprendente 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato o un suo sale farmaceuticamente accettabile, un diluente e un disintegrante; e un rivestimento comprendente un polimero a rilascio controllato.

8. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente in cui il rivestimento comprende inoltre un plastificante e uno o più agenti antiadesivi.

9. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 6 o la rivendicazione 7 in cui il diluente è selezionato dal gruppo costituito da cellulosa microcristallina, destrosio, lattosio, saccarosio, mannitolo, fosfato dicalcico e loro combinazioni; in cui il disintegrante è selezionato dal gruppo costituito da carbossimetilcellulosa sodica, amido, polivinilpirrolidone reticolato (crospovidone) e loro combinazioni; in cui il polimero a rilascio controllato è un polimero enterico; e in cui il rivestimento comprende inoltre (a) un plastificante selezionato dal gruppo costituito da triacetina, tributil citrato, trietil citrato, dibutil sebacato, dietil ftalato e loro combinazioni, e (b) uno o più agenti antiadesivi selezionati dal gruppo costituito da biossido di silicio colloidale, talco e loro combinazioni.

10. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 6 o la rivendicazione 7, in cui il diluente è cellulosa microcristallina e il rivestimento comprende un copolimero di acido metacrilico - Tipo C come polimero a rilascio controllato; preferibilmente in cui il nucleo comprende inoltre crospovidone o stearato di magnesio.

11. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente in cui la composizione farmaceutica comprende una pluralità di compresse e il polimero a rilascio controllato è applicato alle compresse a un livello da circa 2 a circa 30% di aumento di peso o da circa 0,95 a circa 14,75 mg/cm²; o comprende una pluralità di compresse in cui il rivestimento ha uno spessore da circa 40 a circa 60 micron.

12. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente in cui la composizione è costituita da 70% a 80% di 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato, in peso.

13. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente in cui il nucleo è costituito da:

Materiale	Quantità (% (p/p))
2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etil metil fumarato	76,09
cellulosa microcristallina	3,91
crospovidone	4,35
biossido di silicio colloidale	1,74
stearato di magnesio (non bovino)	0,87

inoltre in cui il rivestimento è costituito da:

Materiale	Quantità (% (p/p))
copolimero di acido metacrilico - Tipo C	8,15
trietil citrato	1,63
biossido di silicio colloidale	1,63
Talco (sterilizzato)	1,63

; e inoltre in cui la quantità (p/p) rappresenta la percentuale in peso della composizione farmaceutica.

14. Forma di dosaggio orale solida, in cui la forma di dosaggio orale solida è una capsula contenente la composizione farmaceutica della rivendicazione 2, 5 o 11, detta composizione farmaceutica comprendente una pluralità di dette compresse o pellet.

15. Composizione farmaceutica o forma di dosaggio orale

solida di qualsiasi rivendicazione precedente per l'uso in un metodo di trattamento di:

a) sclerosi multipla, che comprende la somministrazione a un soggetto che ne necessita di una quantità terapeuticamente efficace di detta composizione farmaceutica o forma di dosaggio orale solida, facoltativamente in cui il metodo riduce la probabilità di una comparsa di un disturbo gastrointestinale indotto da farmaci in un soggetto che è attualmente in trattamento con dimetil fumarato o che contempla il trattamento con dimetil fumarato; o

b) un disturbo neurologico in un soggetto, che comprende la somministrazione al soggetto di detta composizione farmaceutica o forma di dosaggio orale solida.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLA 1/11

Figura 1

“IR Mini-tabs” = Mini-compresse IR

“Coated Mini-tabs” = Mini-compresse rivestite

“Encapsulation” = Incapsulamento

“(Co-mill &) Blend” = (co-macinazione e) miscela

“Lubricant Blend” = Miscela lubrificante

“Mini-tablet Compression” = Compressione mini-compresse

“Mini-tablet Coating” = Rivestimento mini-compresse

“Pro-drug” = Profarmaco

“Excipients” = Eccipienti

“Lubricant” = Lubrificante

“Coating excipients” = Eccipienti di rivestimento

“Solvent(s)” = Solvente/i

“Figure 1. Process flow for encapsulated mini-tablets.” = Figura 1. Flusso

di processo per mini-compresse incapsulate.

TAVOLA 2/11

Figura 2

“Coated Spheres” = Sfere rivestite

“Encapsulation” = Incapsulamento

“Blend” = Miscela

“Extrudate” = Estruso

“Extruded Spheres” = Sfere estruse

“Coating” = Rivestimento

“Prod-drug” = Profarmaco

“Extrusion Polymer” = Polimero di estrusione

“Coating excipients” = Eccipienti di rivestimento

“Solvent(s)” = Solvente/i

“Figure 2. Process flow for encapsulated extruded spheres.” = Figura 2.

Flusso di processo per sfere estruse incapsulate.

TAVOLA 3/11

Figura 3

“% Total Release” = % rilascio totale

“Time-point (hr)” = punto temporale (ore)

“Figure 3. *In vitro* dissolution of Compound 1 delayed release minitablets in capsule (Example 1).” = Figura 3. Dissoluzione *in vitro* di minicompresse a rilascio ritardato di Composto 1 in capsula (Esempio 1).

“Media: t=0 to 2 hours, 1.0 N HCl; thereafter switched to phosphate buffer pH 6.8” = Mezzi: da t=0 a 2 ore, HCl 1,0 N; successivamente passato a tampone fosfato pH 6,8.

TAVOLA 4/11

Figura 4

“% Released” = % rilasciata

“Time (min)” = Tempo (minuti)

“DR Coated *%” = Rivestito DR *%

“Figure 4. *In vitro* dissolution of Compound 1 delayed release minitablets in capsule.” = Figura 4. Dissoluzione *in vitro* di minicompresse a rilascio ritardato di Composto 1 in capsula.

“Media: t=0 to 120 min, 1.0 N HCl; thereafter switched to phosphate buffer

pH 6.8.” = Mezzi: da t=0 a 120 min, HCl 1,0 N; successivamente passato a tampone fosfato pH 6,8.

“Examples: 2(g) 2% wt. gain; 2(h) 7% wt. gain; 2(i) 12% wt. gain; 2(j) 13% wt. gain” = Esempi: 2(g) 2% di aumento di peso; 2(h) 7% di aumento di peso; 2(i) 12% di aumento di peso; 2(j) 13% di aumento di peso

TAVOLA 5/11

Figura 5

“Total Release (%)” = Rilascio totale (%)

“Time (hours)” = Tempo (ore)

“Example *” = Esempio *

“Figure 5. *In vitro* dissolution of Compound 1 DR extruded spheres in capsules (Exaples 3(e) & 3(f)).” = Figura 5. Dissoluzione *in vitro* di sfere estruse di Composto 1 DR in capsula (Esempi 3(e) e 3(f)).

“Media: t=0 to 2 hours, 1.0 N HCl; thereafter switched to phosphate buffer pH 6.8.” = Mezzi: da t=0 a 2 ore, HCl 1,0 N; successivamente passato a tampone fosfato pH 6,8.

TAVOLA 6/11

Figura 6

“Mean MMF Conc (ng/mL)” = Conc media MMF (ng/mL)

“Time (hr)” = Tempo (ore)

“*Plasma monomethyl fumarate levels were below the quantitation after 10-12 hours post-administration of the dose.” = * I livelli plasmatici di monometil fumarato erano inferiori alla quantificazione dopo 10-12 ore post-somministrazione della dose.

“Figure 6” = Figura 6

TAVOLA 7/11

Figura 7

“Compound 1 Dose Levels (mg)” = Livelli di dose del Composto 1 (mg)

"Figure 7" = Figura 7

TAVOLA 8/11

Figura 8

“Compound 1 Dose Levels (mg)” = Livelli di dose del Composto 1 (mg)

"Figure 8" = Figura 8

“AUC_{last} (µg*hr/mL)” = AUC_{last} (µg*hr/mL)

TAVOLA 9/11

Figura 9

“Mean MMF Conc (ng/mL)” = Conc media MMF (ng/mL)

“Compound 1 (420 mg)” = Composto 1 (420 mg)

“Time (hr)” = Tempo (ore)

"Figure 9" = Figura 9

TAVOLA 10/11

Figura 10

“Compound 1” = Composto 1

"Figure 10" = Figura 10

TAVOLA 11/11

Figura 11

“AUC_{last} (µg*hr/mL)” = AUC_{last} (µg*hr/mL)

“Compound 1” = Composto 1

"Figure 11" = Figura 11

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

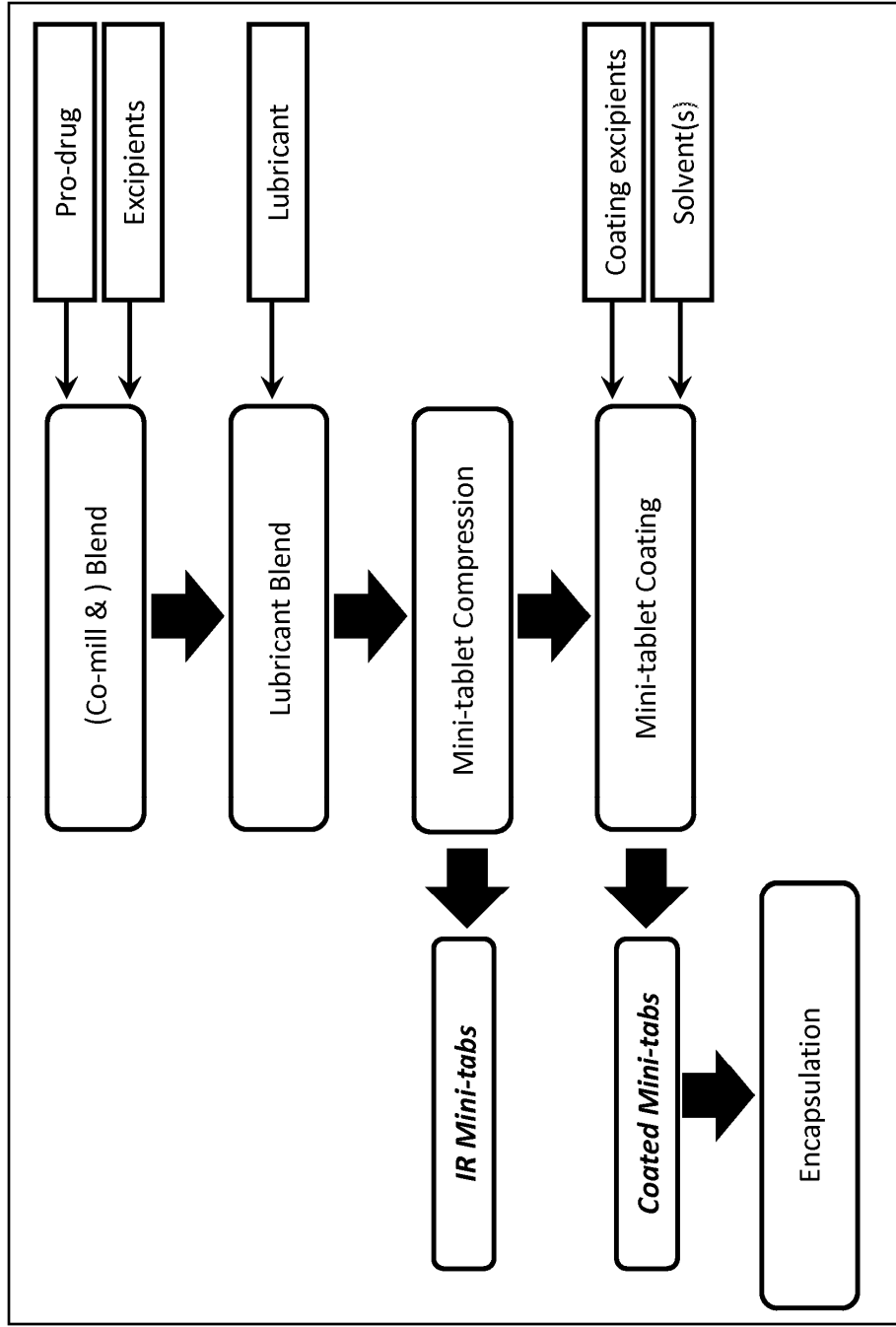


Figure 1. Process flow for encapsulated mini-tablets.

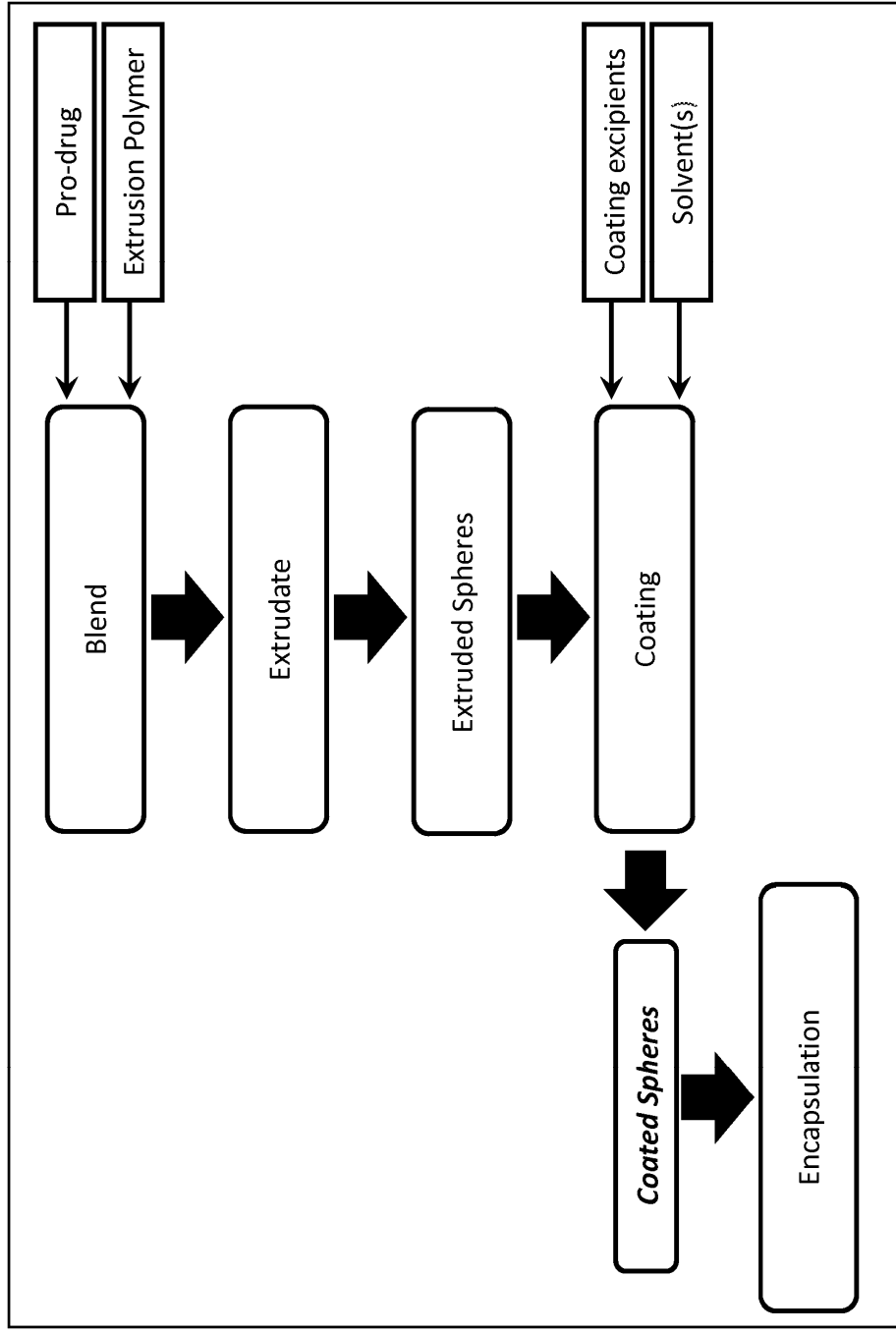


Figure 2. Process flow for encapsulated extruded spheres

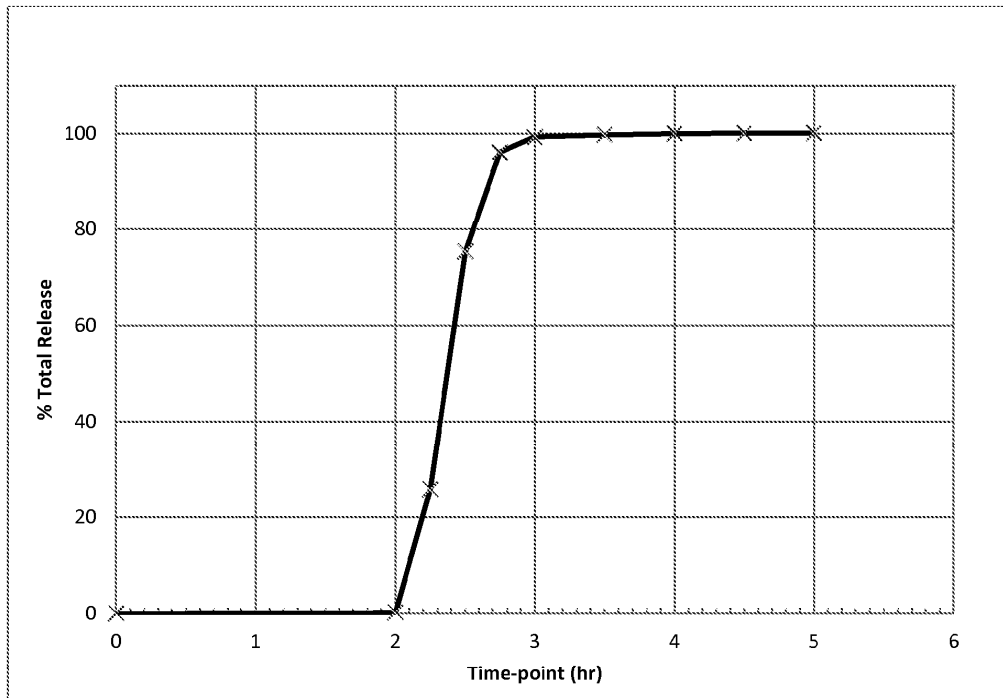


Figure 3. *In vitro* dissolution of Compound 1 delayed release minitablets in capsule (Example 1).

Media: t=0 to 2 hours, 1.0 N HCl; thereafter switched to phosphate buffer pH 6.8.

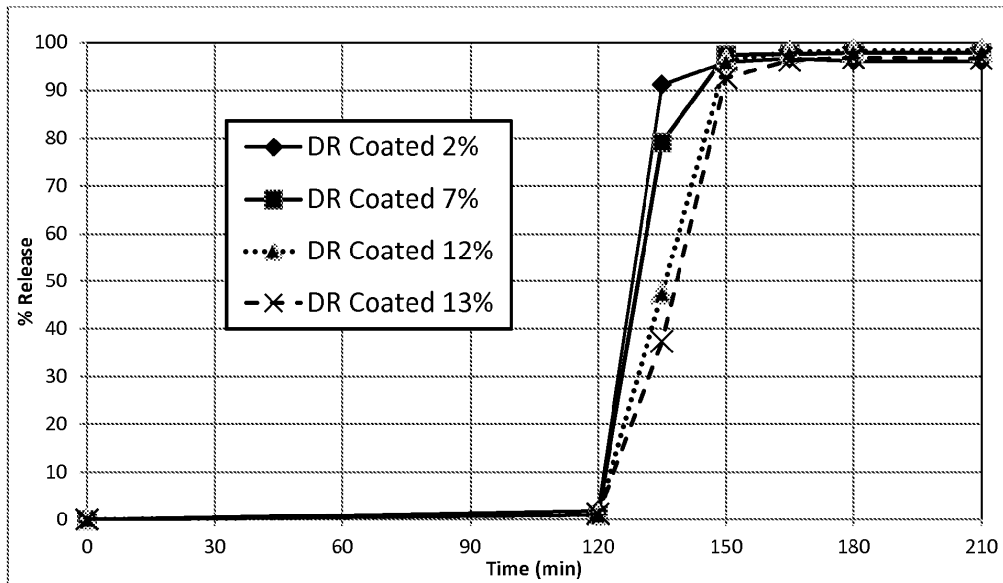


Figure 4. *In vitro* dissolution of Compound 1 delayed release minitables in capsule.

Media: t=0 to 120 min, 1.0 N HCl; thereafter switched to phosphate buffer pH 6.8.

(Examples: 2(g) 2% wt. gain; 2(h) 7% wt. gain; 2(i) 12% wt.gain; 2(j) 13% wt. gain)

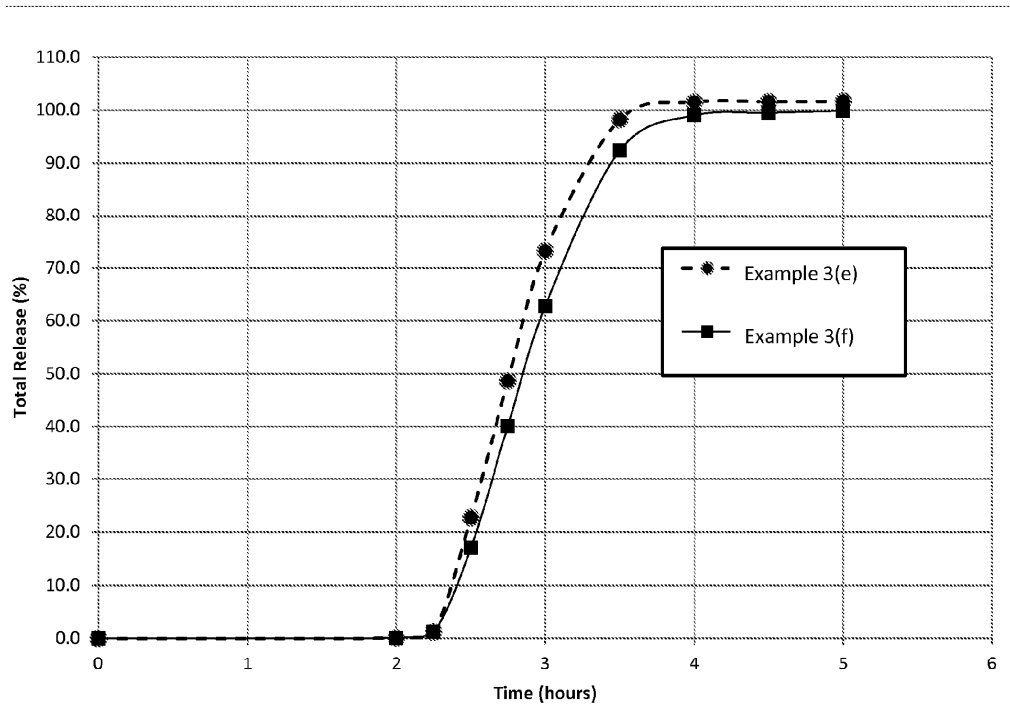
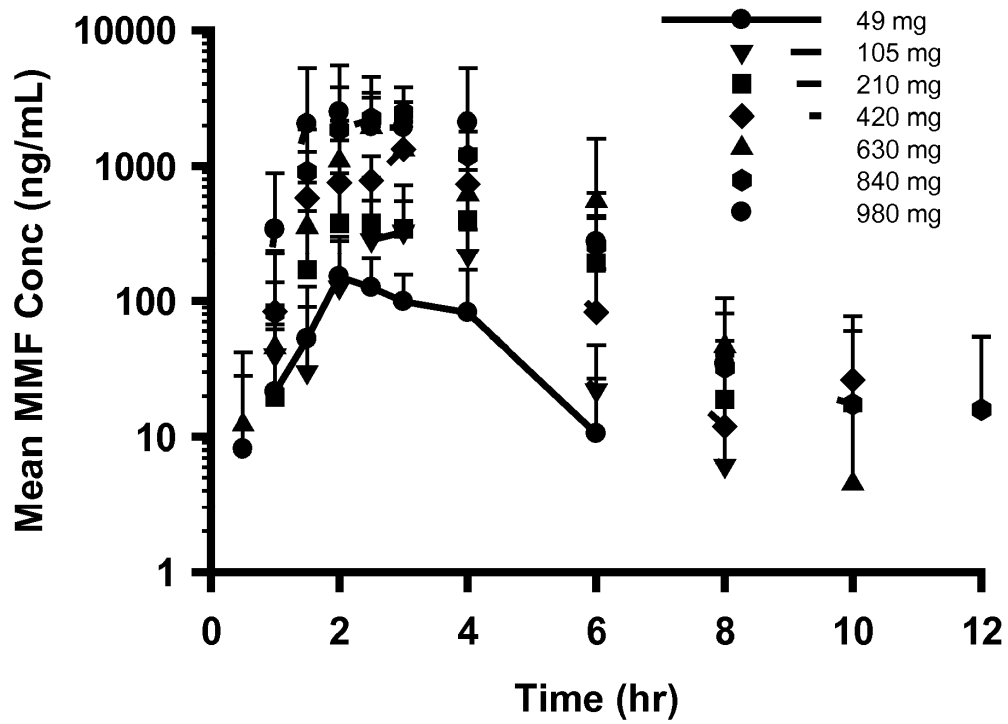


Figure 5. *In vitro* dissolution of Compound 1 DR extruded spheres in capsule (Examples 3(e) & 3(f)).

Media: t=0 to 2 hours, 1.0 N HCl; thereafter switched to phosphate buffer pH 6.8.



*Plasma monomethyl fumarate levels were below the quantitation limit after 10-12 hours post-administration of the dose.

Figure 6

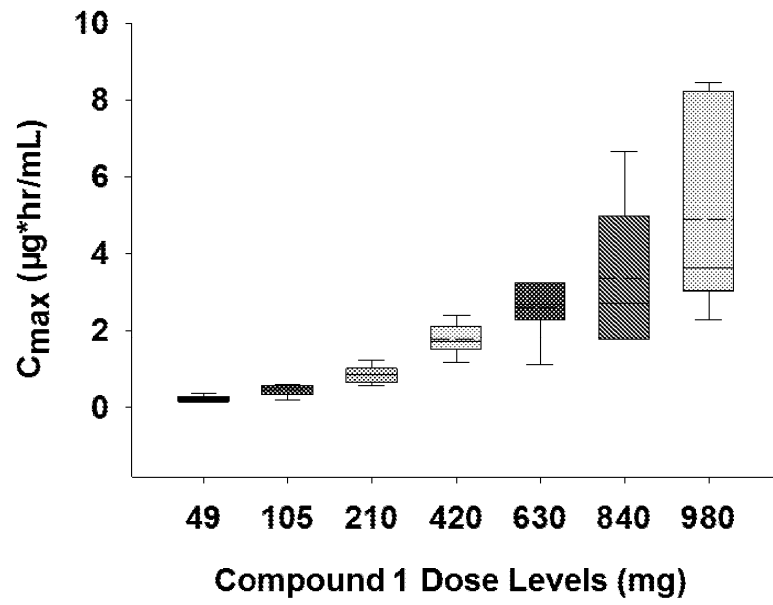


Figure 7

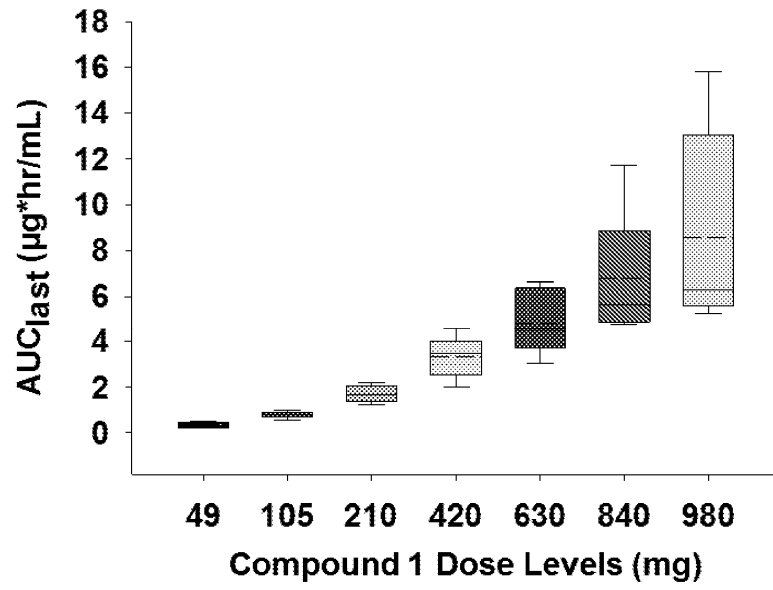


Figure 8

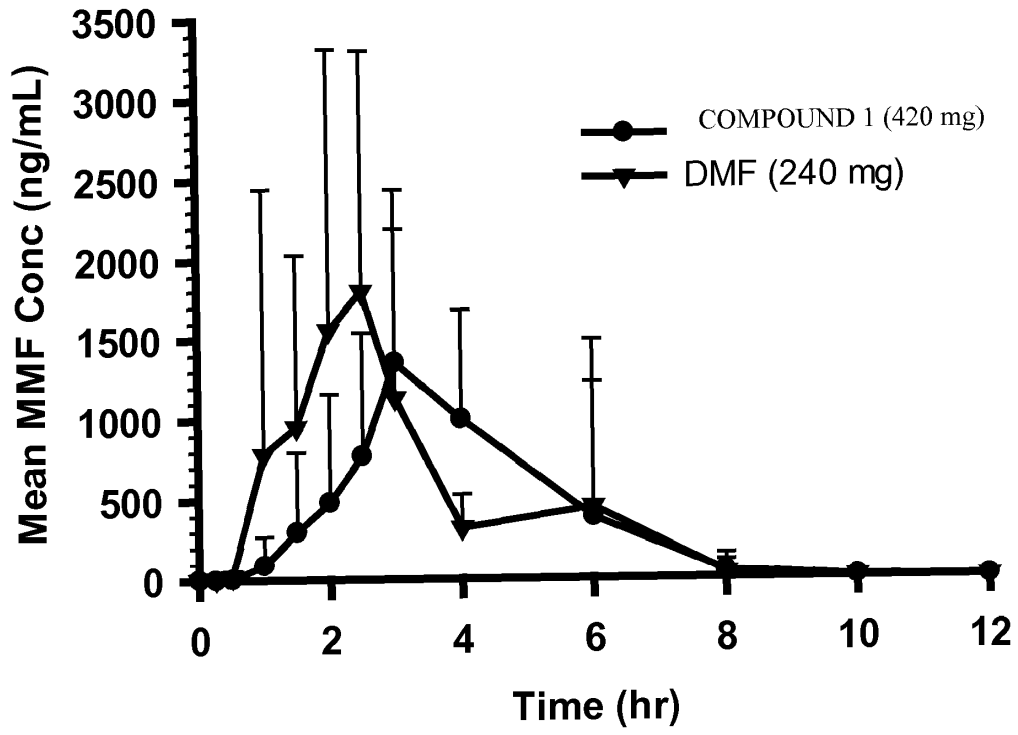


Figure 9

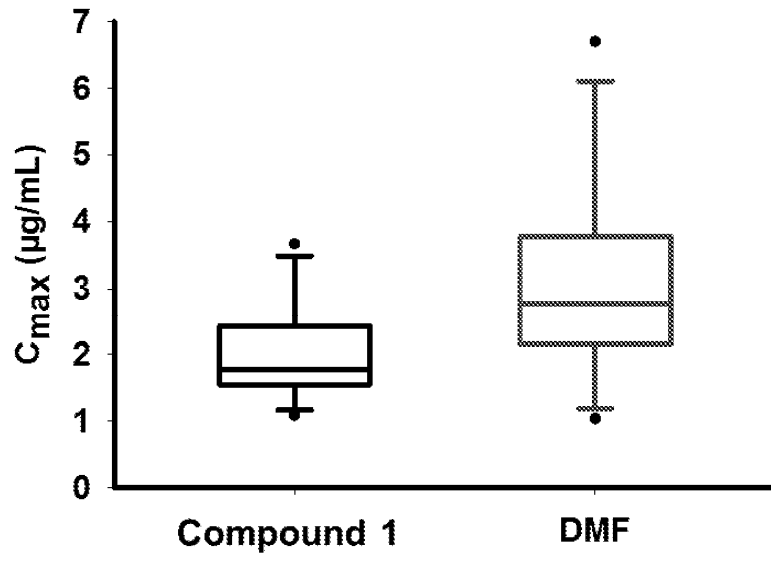


Figure 10

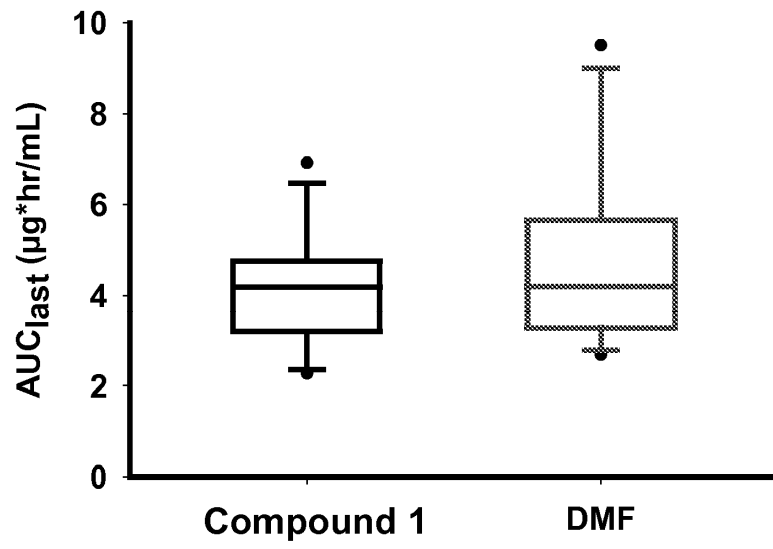


Figure 11