

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 361**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2008 E 12155251 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2465492**

54 Título: **Composiciones que comprenden moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P)**

30 Prioridad:

12.10.2007 US 979482 P

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

10.09.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**RUEGGER, COLLEEN y
AMBÜHL, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 545 361 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P)

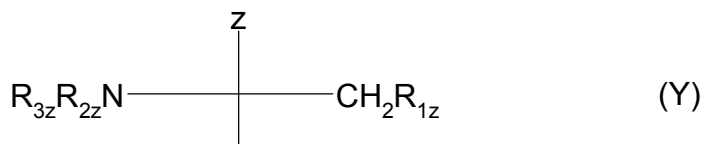
La presente invención se refiere a mezclas binarias que consisten en i) un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P) que es 2-amoni-2[2-4-octilfenil]etil]propan-1,3-diol (FTY720) en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ii) un excipiente como se define en la presente memoria.

En particular, la presente invención se refiere a una mezcla binaria como se define en la presente memoria anteriormente adecuada para uso en forma de dosificación.

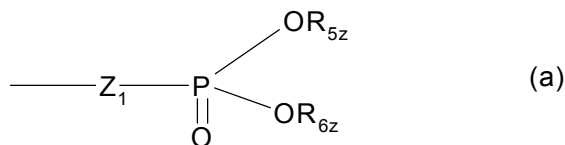
Los moduladores del receptor S1P son típicamente análogos de esfingosina, tales como 2-amino-propano-1,3-diol sustituido en 2 o derivados de 2-amino-propanol, por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo de la Fórmula Y.

Moduladores del Receptor S1P

El esfingosina 1-fosfato (posteriormente en la presente memoria "S1P") es un lípido del suero natural. En la actualidad, existen ocho receptores S1P conocidos, es decir, S1P1 a S1P8. Los moduladores del receptor S1P son típicamente análogos de esfingosina, tales como 2-amino-propano-1,3-diol sustituido en 2 o derivados de 2-amino-propanol, por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo de la fórmula Y:



en donde Z es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido por OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo, y fenilo sustituido por OH, o CH₂-R_{4z}, en donde R_{4z} es OH, aciloxi, o un residuo de la fórmula (a):



en donde Z₁ es un enlace directo u O, de preferencia O;

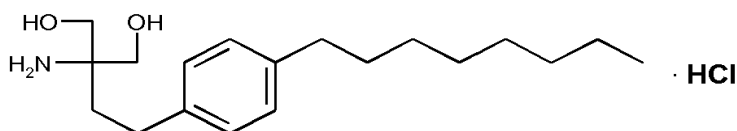
cada uno de R_{5z} y R_{6z} es independientemente H, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1, 2, ó 3 átomos de halógeno;

R_{1z} es OH, aciloxi, o un residuo de la fórmula (a); y cada uno de R_{2z} y R_{3z} es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o acilo.

El grupo de fórmula Y es un grupo funcional unido como un grupo terminal a un resto que puede ser hidrófilo o lipófilo, y comprende uno o más residuos alifáticos, alicíclicos, aromáticos, y/o heterocíclicos, hasta el grado en que la molécula resultante en donde al menos uno de Z y R_{1z}, sea o comprenda un residuo de fórmula (a), señalice como un agonista en uno o más receptores de esfingosina 1-fosfato.

Los moduladores del receptor S1P son compuestos que señalizan como agonistas en uno o más receptores de esfingosina 1-fosfato, por ejemplo S1P1 a S1P8. El enlace del agonista con un receptor S1P, por ejemplo, puede dar como resultado la disociación de las proteínas-G heterotriméricas intracelulares en Gα-GTP y Gβγ-GTP, y/o una mayor fosforilación del receptor ocupado por el agonista, y la activación de las rutas/cinasas que señalizan corriente abajo.

El agonista del receptor S1P según la presente invención es FTY720, es decir, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable (referida de aquí en adelante en la presente memoria como Compuesto A), por ejemplo, el hidrocloreto, como se muestra:



El documento WO2004/089341 describe composiciones que comprenden un agonista del receptor S1P (preferiblemente FTY720) y un alcohol de azúcar. Dichas composiciones tienen elevada estabilidad y buenas propiedades de almacenamiento. El documento WO2007/021666 describe formulaciones líquidas que comprenden FTY720, que son mezclas de FTY720 (= compuesto A) y propilenglicol y que se ha encontrado que son estables.

- 5 El documento WO2008/037421 (documento según el Art. 54(3) del EPC) muestra composiciones farmacéuticas estables (comprimidos, núcleos de pélets, cápsulas) que comprenden moduladores del receptor S1P (FTY720) y excipientes adicionales.

Formulaciones orales

- 10 La forma de dosificación de una composición de la presente invención, por ejemplo, la forma de dosificación final, puede ser una forma de dosificación sólida, por ejemplo un comprimido. En otra realización, la forma de dosificación es granular, por ejemplo una forma de polvo, y puede comprender parte de una suspensión o gel. Otras formas de dosificación pueden comprender gránulos/pélets de múltiples partículas pequeñas. Otras formas de dosificación pueden comprender una composición sólida o granular que es soluble en un líquido para producir una formulación líquida antes de su administración. Los ejemplos de estas formulaciones son comprimidos solubles, cápsulas, y sobres. La formulación líquida final se puede consumir como una bebida.

La vía oral es con frecuencia la vía más conveniente para la administración del fármaco. Éste puede estar en la forma de un comprimido estándar, un comprimido oralmente desintegrable convencional, un comprimido liofilizado, o una película delgada.

- 20 Se ha encontrado que los compuestos que comprenden un grupo de la Fórmula Y, por ejemplo los amino-propano-1,3-dioles, por ejemplo, aquéllos que tengan una actividad agonista de S1P, por ejemplo, FTY720, no son fáciles de formular. En particular, no son fáciles de formular en una formulación oral sólida.

Como tales, los presentes inventores han descubierto de una manera sorprendente que solamente un número limitado de excipientes son potencialmente factibles con estos amino-dioles.

La Reacción de Maillard

- 25 La reacción de Maillard es una reacción química entre un aminoácido y un azúcar reductor [los azúcares que contienen grupos aldehído que se oxidan a ácidos carboxílicos se clasifican como azúcares reductores. Los azúcares reductores incluyen glucosa, gliceraldehído, lactosa, arabinosa, y maltosa], requiriendo usualmente de la adición de calor. Como la caramelización, es una forma de tostado no enzimático. El grupo carbonilo reactivo del azúcar interactúa con el grupo amino nucleofílico del aminoácido, y resultan moléculas de olor y sabor interesantes pero pobremente caracterizadas. Este proceso se acelera en un medio ambiente alcalino, debido a que no se neutralizan los grupos amino. Esta reacción es la base de la industria saborizante, debido a que el tipo de aminoácido determina el sabor resultante.

- 30 Los excipientes potencialmente factibles se clasifican, por ejemplo, en cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, reguladores de flujo, plastificantes, y formadores de matriz. Algunos excipientes se pueden agrupar en más de una clase.

Los intervalos típicos encontrados en una formulación final que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria son como se indica a continuación:

Cargas: 10-97 %

Aglutinantes: 1-15%

- 40 Desintegrantes: 1-15 %

Lubricantes: 0,5-2 %.

Reguladores de flujo: 0,5-3 %

Formadores de matriz: 3-50 %

Plastificantes: 5-30 %

- 45 Agentes saborizantes: 1-20 %

Edulcorantes: 1-20 %

- 50 Por consiguiente, la presente invención se refiere a mezclas binarias que consisten en i) el compuesto que tiene un grupo de fórmula Y que es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol (FTY720) en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ii) un excipiente seleccionado del grupo que consiste en lactosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), croscovidona, croscarmelosa de sodio, almidón y

dióxido de silicón coloidal.

El compuesto que tiene un grupo de fórmula Y puede, en una realización, estar mezclado junto con uno de los excipientes siguientes:

- (a) Una carga seleccionada de lactosa monohidratada, lactosa anhidra, almidón de maíz, o
- 5 (b) Un aglutinante seleccionado de HPMC, por ejemplo 3cPs, L-HPC, por ejemplo HP-Celulosa LH-22,
- (c) Un desintegrante seleccionado de almidón de maíz, crospovidona, croscarmelosa de sodio, almidón pregelatinizado, por ejemplo almidón 1500 (Sta RX)
- o
- (d) Un regulador de flujo seleccionado de dióxido de silicio coloidal Aerosil 200, por ejemplo Aerosil 200,
- 10 o
- (e) Un formador de matriz seleccionado de hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, almidón, por ejemplo Cote puro

Las cargas se seleccionan preferiblemente de las cargas seleccionadas de lactosa monohidratada, lactosa anhidra y almidón de maíz.

15 De preferencia, no hay humedad presente.

En particular, los excipientes se seleccionan de HPC y crospovidona.

En particular, la formulación o mezcla de la presente invención no comprende un azúcar reductor, por ejemplo glucosa, gliceraldehído, lactosa, arabinosa, y maltosa.

En una preferencia adicional, la formulación o mezcla de la presente invención no comprende PEG, ácido esteárico.

20 Cuando sea necesario, se pueden agregar estabilizantes para aumentar o disminuir el pH. Mediante la modificación del pH, la composición se puede adaptar para optimizar la reducción de la probabilidad de una reacción de Maillard, u otras reacciones secundarias. Un ejemplo de un estabilizante es el ácido cítrico.

En una realización preferida de las composiciones de la presente invención, están las mezclas binarias, es decir, una mezcla del compuesto que comprende un grupo de fórmula Y, que es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol (FTY720) en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente como se listan en la presente memoria.

Una ventaja particular de las mezclas binarias estables como se describen en la presente memoria, es que se pueden transportar y almacenar antes de la formulación final, sin que se formen productos de degradación. Las mezclas de la presente invención, por ejemplo las mezclas binarias, por consiguiente, proporcionan una opción comercialmente viable para almacenar el modulador de S1P, como se describe en la presente memoria, en condiciones estables.

Antes de los sorprendentes descubrimientos de la presente invención, la inestabilidad de los compuestos que comprendían un grupo Y no habría permitido que se almacenaran con seguridad, sin la posibilidad de que se formaran impurezas. Con la presente invención, ahora se muestran al experto en la materia los excipientes que se pueden utilizar con los moduladores de S1P para almacenamiento, y más importante, los excipientes que se pueden utilizar para reducir el riesgo de impurezas que contaminen un producto de fármaco final, formándose estas impurezas por una reacción de Maillard.

Niveles de Impurezas Tolerados

40 Las composiciones de la presente invención, por ejemplo mezclas binarias y/o formas de dosificación finales, de preferencia están libres de impurezas. Se entenderá que el nivel de impurezas tolerado será juzgado empleando las normas farmacéuticamente aceptables.

Sin embargo, también se entiende que las normas farmacéuticas se pueden aplicar solamente a una forma de dosificación final, es decir, al producto final. La presente invención, en una realización preferida, proporciona mezclas binarias que contienen un modulador del receptor S1P como se define en la presente memoria, es decir, un compuesto que comprende un grupo de fórmula Y, el cual tiene bajo contenido de impurezas, por ejemplo, está libre de impurezas. De una manera preferible, las mezclas binarias de la presente invención satisfacen los siguientes criterios para el nivel de impurezas:

•No más del 4,5 % en peso de impurezas, y/o no más del 2 % en peso para una impureza individual.

•De preferencia, las impurezas son el 2 % en peso o menos, sin que una impureza individual sea mayor del 0,5 % en peso.

Las mediciones del “% en peso” son indicadores de la cantidad de impurezas toleradas. El término “% en peso” significa el porcentaje en relación con la cantidad de la formulación total, por ejemplo, el 4 % en peso significa 4 miligramos en un comprimido de 100 miligramos.

5

Ejemplo de tolerancias de impurezas, utilizando el compuesto FTY720 como una referencia

Existen tres productos de degradación calificados observados en una forma de dosificación: acetil-amida, palmitato-amida, y estearato-amida.

10

Se postula que el mecanismo para la formación de estos productos de degradación se debe a un ataque nucleófilo de la amina primaria de la molécula de FTY720 en el átomo de carbono del carbonilo del ácido acético, palmítico, o esteárico.

Basándose en el estudio de calificación Tox, los tres productos de degradación primarios, acetil-amida, palmitato-amida, y estearato-amida, se calificaron en los niveles del 4,6 %, 4,5 % y 4,8 %, respectivamente.

15

Con el objeto de controlar adecuadamente la calidad y la eficacia del producto de dosificación final, a cada producto de degradación calificado se le asignó una especificación igual o menor que 2,0 % de la concentración de la etiqueta.

A los productos de degradación especificados se les asignó una especificación igual o menor que 1,0 % de la concentración de la etiqueta.

20

A los productos de degradación no especificados se les asignó una especificación igual o menor que 0,5 % de la concentración de la etiqueta, de acuerdo con la política de pureza del producto de fármaco de Novartis.

La suma de todos los productos de degradación por encima del límite de cuantificación (0,1 % de la concentración de la etiqueta) se estableció en igual o menor que un total de 4,5 %.

FTY720: Un ejemplo de un compuesto que comprende un grupo de fórmula Y:

25

Se llevó a cabo un programa de estabilidad química utilizando mezclas binarias de FTY720 y excipientes (la sustancia de fármaco al 1 % se almacenó durante un mes en frascos cerrados a 50°C), utilizando la sustancia de fármaco FTY720.

Método general para preparar las mezclas binarias:

1. Se rellenaron 10 mg de sustancia de fármaco y 1.000 mg de excipiente en un frasco de vidrio (= mezcla binaria).

2. Los frascos cerrados se almacenaron durante un mes a 50°C.

30

La caracterización analítica se llevó a cabo utilizando HPLC en gradiente con detección UV. Para el análisis, las muestras almacenadas se disolvieron en 40 ml de ácido clorhídrico 0,0005N en isopropanol, y se agitaron con un agitador magnético durante 30 minutos. Esta solución se centrifugó, y se utilizó una alícuota del sobrenadante transparente como la solución de ensayo.

35

El límite de cuantificación (loq) del método fue del 0,1 %. La desviación estándar relativa s_{rel} de las determinaciones del ensayo fue de <2 %.

Aparato: Sistema de HPLC con capacidad de gradiente, automuestreador, y detector UV.

Columna: Waters Xterra™ MS C₈.

Longitud de 50 milímetros, diámetro interno 4,6 mm, tamaño de partícula 2,5 µm, número de Parte 186000603.

40

Condiciones cromatográficas

Fase móvil A: tampón NaClO₄ 100 mM, pH 2,8:metanol = 93:7 (volumen/volumen).

Fase móvil B: Acetonitrilo.

Programa de gradiente (lineal)

ES 2 545 361 T3

Tiempo [min.]	Fase A [%]	Fase B [%]
0	70	30
1,0	70	30
15,0	58	42
28,0	5	95
30,0	5	95
30,1	70	30
35,0	70	30

Velocidad de flujo: 1,5 mililitros/minuto.
 Detección: Detección ultravioleta a 215 nm
 Temperatura de la columna: 30°C.
 Temperatura del auto-muestreador: Ambiental.
 Volumen de inyección: 10 µl
 Tiempo de ejecución: 35 min

5

Las siguientes tablas ilustran la presente invención, incluyendo los resultados del programa de estabilidad.

Ejemplo 1: Ensayo de estabilidad de FTY720 con cargas seleccionadas

Excipiente	Ensayo en %	Σ Impurezas en %
Lactosa anhidra	101,4	0,0
Almidón de maíz	102,2	0,0
Manitol	102,3	0,0
Manitol granulado (SD 200)	99,5	0,3
Avicel	97,9	0,2
Ácido cítrico + manitol (10+90)	102,4	0,0
Carbonato ácido de sodio + manitol (10+90)	102,7	0,0

10

ES 2 545 361 T3

Ejemplo 2: Ensayo de estabilidad de FTY720 con aglutinantes seleccionados

Excipiente	Ensayo en %	Σ Impurezas en %
HPMC 3cPs	97,8	0,0
HP-celulosa LH-22	99,8	0,4

Ejemplo 3: Ensayo de estabilidad de FTY720 con desintegrantes seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ Impurezas en %
Almidón de maíz	102,2	0,0
Croscarmelosa de sodio	102,4	0,0
Almidón de carboxi-metilo de sodio (Primojel)	103,2	0,0
Almidón 1500 (Sta RX)	101,3	0,0

5 Ejemplo 4: Ensayo de estabilidad de FTY720 con lubricantes seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ Impurezas en %
Aceite ricinoleico hidrogenado (Cutina)	103,6	0,0
Estearato de Mg + manitol (1+99)	103,5	0,5

Ejemplo 5: Ensayo de estabilidad de FTY720 con reguladores de flujo seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ Impurezas en %
Aerosil 200	101,5	0,6

Ejemplo 6: Ensayo de estabilidad de FTY720 con formadores de matriz seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ Impurezas en %
Hidroxiopropil metil celulosa	97,8	0,0
Hidroxiopropil celulosa	99,8	0,4

Excipiente	Ensayo en %	Σ Impurezas en %
Metil celulosa	-	-
Etil celulosa	-	-
Pululano	-	-
Almidón, por ejemplo Cote puro	102,2	0,0
Povidona	95,4	0,5

Se pueden utilizar polímeros que tengan diferentes pesos moleculares en la misma formulación, por ejemplo, que tengan un peso molecular bajo y uno alto, es decir, se puede utilizar una mezcla, por ejemplo, de polímeros de tipo celulosa que tengan un peso molecular bajo y uno alto, para proporcionar diferentes propiedades.

5 Ejemplo 7: Ensayo de estabilidad de FTY720 con plastificantes seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ Impurezas en %
PEG 400	-	-
Sebacato de dibutilo	-	-
Sorbitol	-	-

Ejemplo 8: Ensayo de estabilidad de FTY720 con agentes saborizantes seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ Impurezas en %
Mentol	-	-
Tuti fruti		

Ejemplo 9: Ensayo de estabilidad de FTY720 con edulcorantes seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ Impurezas en %
Sucralosa	-	-
Sacarina de sodio	-	-

Ejemplo 10: Excipientes no factibles

En seguida se muestra un ejemplo de un excipiente no factible. El método para preparar las mezclas binarias, y la caracterización analítica, son iguales a como se describen anteriormente.

Excipiente	Ensayo en %	Σ Impurezas en %
Behenato de glicerilo (Compritol)	96,2	>2

5 Ejemplo 10: Ensayos de S1P

La afinidad de enlace de los moduladores del receptor S1P con los receptores S1P humanos individuales, se puede determinar en el siguiente ensayo:

10 Se prueban las actividades del modulador del receptor S1P de los compuestos sobre los receptores S1P humanos S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, y S1P₅. Se evalúa la activación del receptor funcional mediante la cuantificación del enlace de GTP [γ -³⁵S] inducido por el compuesto, con la proteína de membrana preparada a partir de células CHO ó RH7777 transfectadas que expresan establemente el receptor S1P humano apropiado. La tecnología de ensayo apropiada es SPA (ensayo basado en proximidad de centelleo). Brevemente, los compuestos disueltos en DMSO se diluyen en serie y se agregan a la proteína de membrana que expresa el receptor S1P inmovilizado en perlas SPA (Amersham-Pharmacia) (10-20 µg/pocillo), en presencia de Hepes 50 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, GDP 10 µM, albúmina de suero bovino sin grasa al 0,1%, y GTP [γ -³⁵S] 0,2 nM (1200 Ci/milimol). Después de la incubación en placas de microtitulación de 96 pocillos a temperatura ambiente durante 120 min, se separa el GTP [γ -³⁵S] no enlazado mediante un paso de centrifugación. La luminiscencia de las perlas SPA desencadenada por el GTP [γ -³⁵S] enlazado con membrana se cuantifica con un lector de placas TOPcount (Packard). Las EC₅₀ se calculan utilizando el software de ajuste de curva estándar. En este ensayo, los moduladores del receptor S1P de preferencia tienen una afinidad de enlace con el receptor S1P de <50 nM.

25 Los moduladores del receptor S1P preferidos son, por ejemplo, los compuestos que, en adición a sus propiedades de enlace de S1P, también tienen propiedades acelerantes de inicio de linfocitos, por ejemplo, los compuestos que provocan una linfopenia resultante de una redistribución, de preferencia reversible, de los linfocitos, desde la circulación hasta el tejido linfático secundario, sin provocar una inmunosupresión generalizada. Las células puras se acomplejan; se estimulan las células-T y las células-B CD4 y CD8 de la sangre para migrar hacia los nodos linfáticos (LN) y hacia las placas de Peyer (PP).

La propiedad hospedante de linfocitos se puede medir en el siguiente ensayo de agotamiento de linfocitos sanguíneos:

30 Un modulador del receptor S1P o el vehículo se administra oralmente mediante intubación a ratas. Se obtiene la sangre de la cola para la monitorización hematológica en el día -1, para dar los valores individuales de la línea base, y a las 2, 6, 24, 48, y 72 horas después de la aplicación. En este ensayo, el agonista o modulador del receptor S1P agota los linfocitos de sangre periférica, por ejemplo, por el 50 %, cuando se administra en una dosis, por ejemplo, de <20 mg/kg.

Fabricación del Producto Final:

35 La fabricación de los productos farmacéuticos finales se puede llevar a cabo empleando técnicas convencionales. Los ejemplos de estas técnicas se describen en seguida, a manera de ejemplo.

Comprimidos sometidos a presión

40 Se ejerce una gran presión en los comprimidos sometidos a presión, con el objeto de compactar el material. Si no se puede obtener una mezcla suficientemente homogénea de los componentes con la simple mezcla, los ingredientes se deben granular antes de comprimirse para asegurar una distribución uniforme del compuesto activo en el comprimido final. Se emplean dos técnicas básicas para preparar los polvos para granulación en un comprimido: granulación húmeda y granulación seca.

Los polvos que se pueden mezclar bien, y por consiguiente, que no requieren de granulación, se pueden comprimir en un comprimido a través de una técnica denominada como Compresión Directa.

45 **Comprimidos liofilizados**

Estos comprimidos se pueden fabricar mediante la creación de una suspensión que contenga al ingrediente activo y otros excipientes, por ejemplo gelatina, en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente el 3 por ciento en peso,

agentes formadores de estructura, tales como manitol o sorbitol, por ejemplo, en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente el 1,5 % en peso, edulcorantes, y agentes saborizantes.

En seguida se proporciona un ejemplo de una formulación de comprimido liofilizado:

- 5 La solución de gelatina/manitol se enfría a 23°C, y se mezcla con la sustancia activa. El contenido sólido total de preferencia es menor del 50 %. Después la suspensión se enfría a 15°C para prevenir la sedimentación de la suspensión antes del inicio de la liofilización.

Películas delgadas

- 10 Las composiciones de la presente invención se pueden mezclar además con excipientes adicionales para formar los productos finales. Los productos finales se pueden hacer a partir de las composiciones binarias, empleando técnicas convencionales, tales como las siguientes:

La posible fabricación comprende los procesos de vaciado, estiramiento, extrusión, o recubrimiento/laminación:

El moldeo es un proceso de fabricación mediante el cual se introduce la mezcla de fármaco/excipiente en un molde, se permite que se solidifique dentro del molde, y luego se expulsa o se rompe para hacer la película delgada individual.

- 15 El estirado produce un rollo tirando de una mezcla fundida de fármaco/excipiente hasta que aumenta su longitud. Esto es típicamente acompañado por un adelgazamiento del material. Las unidades individuales se cortan entonces o se perforan de estos rollos, y se envasan, por ejemplo, en bolsas.

- 20 La extrusión crea rollos mediante empuje y/o estirado a través de una boquilla de la forma de perfil deseada. La extrusión puede ser continua (produciendo material indefinidamente largo) o semi-continuo (produciendo muchas piezas cortas). Después se cortan o se perforan las unidades individuales de estos rollos, y se envasan, por ejemplo, en bolsas.

El recubrimiento/laminación se podría describir como la fabricación primero de un laminado mediante recubrimiento y laminación. A continuación el rollo resultante se divide en rollos más pequeños. Después se cortan o se perforan las unidades individuales de estos rollos, y se envasan, por ejemplo, en bolsas.

- 25 De acuerdo con la invención, las composiciones de la presente invención, por ejemplo, la forma de dosificación final, son útiles para:

- 30 a) el tratamiento y la prevención del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de los receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, páncreas, piel, o córnea, y la prevención de la enfermedad del injerto frente al huésped, tal como se presenta algunas veces después del trasplante de médula ósea; en particular en el tratamiento de rechazo de alo- y xenoinjerto agudo o crónico, o en el trasplante de células productoras de insulina, por ejemplo, células de islotes pancreáticos;

b) el tratamiento y la prevención de enfermedades autoinmunes o de afecciones inflamatorias, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria del intestino, hepatitis, etc.;

- 35 c) el tratamiento y la prevención de la miocarditis viral y enfermedades virales ocasionadas por la miocarditis viral, incluyendo hepatitis y SIDA.

d) el tratamiento y la prevención del cáncer, por ejemplo tumores sólidos, carcinoma, por ejemplo para prevenir la extensión metastásica de tumores, o para prevenir o inhibir el crecimiento de micrometástasis.

- 40 Por "tumores sólidos" se quiere dar a entender los tumores y/o metástasis (dondequiera que se localicen) diferentes del cáncer linfático, por ejemplo tumores del cerebro y otros tumores del sistema nervioso central (por ejemplo, tumores de las meninges, cerebro, médula espinal, nervios craneales, y otras partes del sistema nervioso central, por ejemplo glioblastomas, o meduloblastomas), cáncer de cabeza y/o cuello; tumores de mama; tumores del sistema circulatorio (por ejemplo, corazón, mediastino y pleura, y otros órganos intratorácicos, tumores vasculares, y tejido vascular asociado con tumor); tumores del sistema excretor (por ejemplo, riñón, pelvis renal, uréter, vejiga, otros órganos urinarios no especificados); tumores del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, 45 intestino delgado, colon, colo-rectal, unión rectosigmoide, recto, ano, y canal anal), tumores que involucran al hígado y a los conductos biliares intrahepáticos, vesícula biliar, otras partes no especificadas del tracto biliar, páncreas, otros digestivos); cavidad oral (labio, lengua, encías, piso de la boca, paladar, y otras partes de la boca, glándula parótida, y otras partes de las glándulas salivales, anginas, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme, hipofaringe, y otros sitios en el labio, en la cavidad oral, y en la faringe); tumores del sistema reproductor (por ejemplo, vulva, 50 vagina, cérvix uterino, cuerpo uterino, útero, ovario, y otros sitios asociados con los órganos genitales femeninos, placenta, pene, próstata, testículos, y otros sitios asociados con los órganos genitales masculinos); tumores del tracto respiratorio (por ejemplo, cavidad nasal y oído medio, senos accesorios, laringe, tráquea, bronquios y pulmones, por ejemplo cáncer pulmonar microcelular o cáncer pulmonar no microcelular); tumores del sistema esquelético (por ejemplo, hueso y cartílago articular de miembros, cartílago articular de hueso, y otros sitios);

5 tumores de piel (por ejemplo, melanoma maligno de la piel, cáncer de piel que no es melanoma, carcinoma de células basales de la piel, carcinoma de células escamosas de la piel, mesotelioma, sarcoma de Kaposi); y tumores que involucran otros tejidos, incluyendo nervios periféricos y el sistema nervioso autónomo, tejido conectivo y blando, retroperitoneo y peritoneo, ojo y anexos, tiroides, glándulas adrenales y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasma maligno secundario y no especificado de los nodos linfáticos, neoplasma maligno secundario de los sistemas respiratorio y digestivo, y neoplasma maligno secundario de otros sitios.

10 Cuando anteriormente en la presente memoria y subsiguientemente se menciona un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma, o un cáncer, también están implicados la metástasis en el órgano o tejido original, y/o en cualquier otra ubicación, de una manera alternativa o en adición, cualquiera que sea la localización del tumor y/o de la metástasis.

Además, se describen los siguientes aspectos de la presente invención proporciona:

1. Una composición como se define anteriormente, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección como se define anteriormente.
- 15 2. Un método para el tratamiento de un sujeto que necesite de inmunomodulación, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición como se define anteriormente.
3. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección como se define anteriormente, que comprende administrar al sujeto una composición como se define en lo anterior.
4. El uso de una composición farmacéutica como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección como se define anteriormente.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición estable, que consiste en:

(i) 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol (FTY720), en forma libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

5 (ii) un excipiente seleccionado del grupo que consiste en:

Lactosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), crospovidona, croscarmelosa de sodio, almidón y dióxido de silicona coloidal

10 2. Una mezcla binaria de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento del rechazo de trasplante de órgano o tejido, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedades autoinmunes, afecciones inflamatorias, miocarditis viral, enfermedades virales ocasionadas por miocarditis viral, o cánceres.