

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 947**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2004 E 10184951 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2316431**

54 Título: **Composición sólida oral que comprende un agonista del receptor S1P y un alcohol de azúcar**

30 Prioridad:

08.04.2003 US 461215 P

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

21.01.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (50.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH y
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**OOMURA, TOMOYUKI;
PUDIPEDDI, MADHUSUDHAN;
ROYCE, ALAN EDWARD;
RUEGGER, COLLEEN;
SASAKI, MASAKI y
TAMURA, TOKUHIRO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 556 947 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

Composición sólida oral que comprende un agonista del receptor S1P y un alcohol de azúcar

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir una composición farmacéutica en forma de una formulación sólida para la administración oral en forma de una cápsula, que comprende:

- 5 (a) mezclar un agonista del receptor de S1P con un alcohol de azúcar;
 (b) moler y/o granular la mezcla obtenida en (a); y
 (c) mezclar la mezcla molida y/o granulada obtenida en (b) con un lubricante,

en donde el agonista del receptor de S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720), en su forma libre o sal farmacéuticamente aceptable; el alcohol de azúcar es manitol.

- 10 Realizaciones más específicas de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas las cuales son incluidas en este documento como referencia.

La esfingosina-1-fosfato (de aquí en adelante en este documento "S1P") es un lípido sérico natural. En la actualidad existen 8 receptores de S1P conocidos, es decir, de S1P1 a S1P8. Los agonistas del receptor de S1P tienen propiedades acelerantes de migración de linfocitos.

- 15 Los agonistas del receptor de S1P son compuestos inmunomoduladores que producen la linfopenia que causa una re-distribución, preferiblemente reversible, de linfocitos de la circulación a los tejidos linfáticos secundarios, generando una inmunosupresión generalizada. Las células nativas son secuestradas, las células T CD4 y CD8 y las células B de la sangre son estimuladas a emigrar dentro de los nódulos linfáticos (LN) y a las placas de Peyer (PP) y así se inhibe la infiltración de células en los órganos trasplantados.

- 20 Los diversos agonistas del receptor de S1P conocidos muestran similitudes estructurales, que dan como resultado problemas relacionados con la provisión de una formulación adecuada. En particular, existe la necesidad de un agonista del receptor de S1P que contenga una formulación que sea adecuada para la administración oral en una forma sólida, por ejemplo, como un comprimido o cápsula.

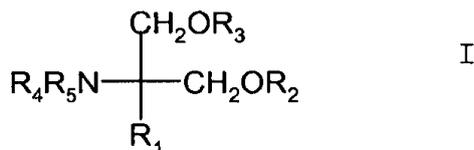
- 25 El documento EP 1 050 301 A menciona composiciones medicinales que comprenden 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol y ciclodextrina que son para administración líquida.

La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica sólida adecuada para la administración oral, que comprende un agonista del receptor de S1P y un alcohol de azúcar.

- 30 Se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones sólidas que comprenden un alcohol de azúcar proporcionan formulaciones que son particularmente muy adecuadas para la administración oral de agonistas del receptor de S1P. Las composiciones proporcionan medios convenientes para la administración sistémica de agonistas del receptor de S1P, no implican las desventajas de las formulaciones líquidas para inyección o el uso oral, y tienen buenas propiedades fisicoquímicas y de almacenamiento. En particular, las composiciones obtenibles de acuerdo con la presente invención pueden mostrar un alto nivel de uniformidad en la distribución del agonista del receptor de S1P por toda la composición, así como una alta estabilidad. Las composiciones, de acuerdo con la
 35 presente invención, pueden ser fabricadas en equipamientos automatizados de alta velocidad, y por eso no requieren encapsulación a mano.

Los agonistas del receptor de S1P son típicamente análogos de esfingosina, tales como derivados de 2-amino-propano-1,3-diol 2-substituido o 2-amino-propanol. Ejemplos de agonistas del receptor de S1P son, por ejemplo:

- Compuestos como se describen en el documento EP627406A1, por ejemplo, un compuesto de fórmula I:



- 40 en donde R₁ es una cadena carbonada (C₁₂₋₂₂) lineal o ramificada

- que puede tener en la cadena un enlace o un heteroátomo seleccionado a partir de un doble enlace, un triple enlace, O, S, NR₆, en donde R₆ es H, alquilo, aralquilo, acilo o alcoxicarbonilo y carbonilo, y/o

- que puede tener como un sustituyente alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralquiloxi, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxiiimino, hidroxilo o carboxi; o

R₁ es

- 5 - un fenilalquilo en donde alquilo es una cadena carbonada (C₆₋₂₀) lineal o ramificada; o
 - un fenilalquilo en donde alquilo es una cadena carbonada (C₁₋₃₀) lineal o ramificada en donde dicho fenilalquilo está sustituido por

- una cadena carbonada (C₆₋₂₀) lineal o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,
 - una cadena alcoxi (C₆₋₂₀) lineal o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,

- 10 - un alqueniloxi (C₆₋₂₀) lineal o ramificado,
 - fenilalcoxi, halofenilalcoxi, fenilalcoxialquilo, fenoxialcoxi o fenoxialquilo,
 - cicloalquilalquilo sustituido por alquilo C₆₋₂₀,
 - heteroarilalquilo sustituido por alquilo C₆₋₂₀,
 - alquilo C₆₋₂₀ heterocíclico o

- 15 - alquilo heterocíclico sustituido por alquilo C₂₋₂₀,

y en donde

el resto alquilo puede tener:

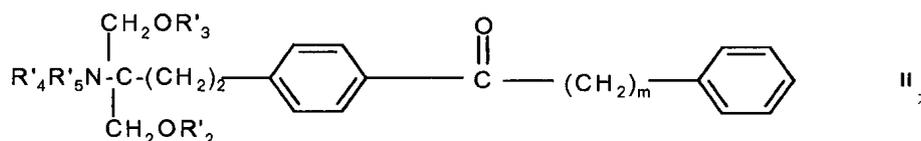
- en la cadena carbonada, un enlace o un heteroátomo seleccionado a partir de un doble enlace, un triple enlace, O, S, sulfino, sulfonilo, o NR₆, en donde R₆ es como se define anteriormente, y

- 20 - como un sustituyente alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralquiloxi, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi, y

cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅, es independientemente H, alquilo C₁₋₄ o acilo

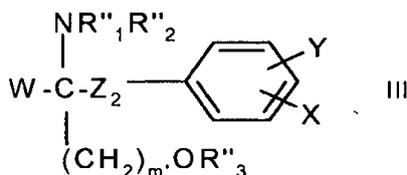
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- Compuestos como se describen en el documento EP 1002792A1, por ejemplo, un compuesto de fórmula II:



en donde m es de 1 a 9 y cada uno de R'₂, R'₃, R'₄ y R'₅ es independientemente H, alquilo o acilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- Compuestos como se describen en el documento EP0778263 A1, por ejemplo, un compuesto de fórmula III:



- 30 en donde W es H; alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; fenilo no sustituido o sustituido por OH; R''₄O(CH₂)_n; o alquilo C₁₋₆ sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y fenilo sustituido por OH;

X es H o cadena alquilo lineal no sustituida o sustituida con un número p de átomos de carbono o cadena alcoxi lineal no sustituida o sustituida con un número (p-1) de átomos de carbono, por ejemplo, sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, OH, alcoxi C₁₋₆, aciloxi, amino, alquil C₁₋

- 35

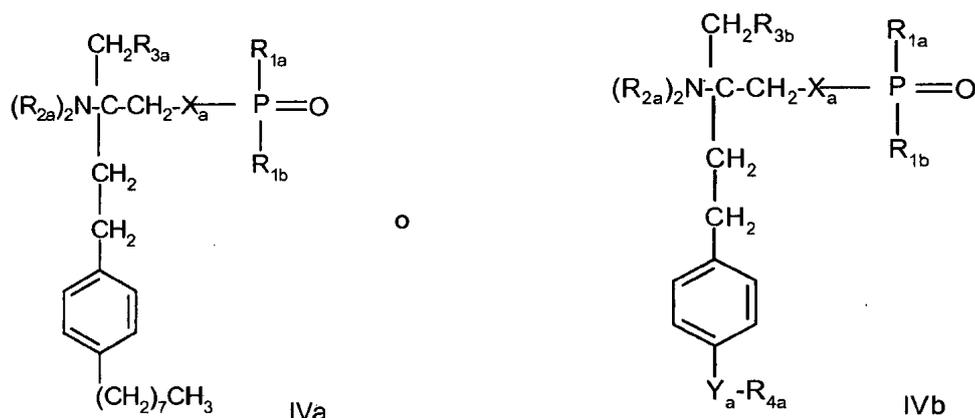
6amino, acilamino, oxo, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, OH, alcoxi C₁₋₆, acilo, aciloxi, amino, alquilo C₁₋₆amino, acilamino, halo alquilo C₁₋₆ y halógeno; Y es H, alquilo C₁₋₆, OH, alcoxi C₁₋₆, acilo, aciloxi, amino, alquilo C₁₋₆amino, acilamino, halo alquilo C₁₋₆ o halógeno, Z₂ es un enlace sencillo o un alquilenos de cadena lineal con un número o átomos de carbono de q,

5 cada uno de p y q, es independientemente un número entero de 1 a 20, con la condición de que 6 ≤ p+q ≤ 23, m' es 1, 2 ó 3, n es 2 ó 3,

cada uno de R'₁, R'₂, R'₃ y R'₄, es independientemente H, alquilo C₁₋₄ o acilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

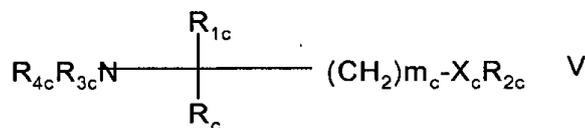
10 - Compuestos como se describen en el documento WO02/18395, por ejemplo un compuesto de fórmula IVa o IVb:



15 en donde X_a es O, S, NR_{1s} o un grupo -(CH₂)_{na}-, cuyo grupo no está sustituido o está sustituido por de 1 a 4 halógenos; n_a es 1 ó 2, R_{1s} es H o alquilo (C₁₋₄), cuyo alquilo no está sustituido o está sustituido por halógeno; R_{1a} es H, OH, alquilo (C₁₋₄) o O-alquilo (C₁₋₄) en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido por de 1 a 3 halógenos; R_{1b} es H, OH o alquilo (C₁₋₄), en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido por halógeno; cada uno de R_{2a} está independientemente seleccionado a partir de H o alquilo (C₁₋₄), cuyo alquilo no está sustituido o está sustituido por halógeno; y R_{3a} es H, OH, halógeno o O-alquilo (C₁₋₄), en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido por halógeno; y R_{3b} es H, OH, halógeno, alquilo (C₁₋₄) en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido por hidroxilo, o O-alquilo (C₁₋₄), en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido por halógeno; Y_a es -CH₂-, -C(O)-, -CH(OH)-, -C(=NOH)-, O o S, y R_{4a} es alquilo (C₄₋₁₄) o alquenilo (C₄₋₁₄);

20 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo;

- Compuestos como se describen en el documento WO 02/076995, por ejemplo, un compuesto de fórmula V:



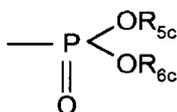
en donde

25 m_c es 1, 2 ó 3;

X_c es O o un enlace sencillo;

R_{1c} es H; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por OH, acilo, halógeno, cicloalquilo C₃₋₁₀, fenilo o hidroxifenileno; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; o fenilo opcionalmente sustituido por OH;

R_{2c} es

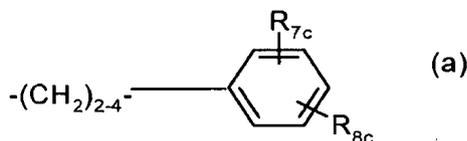


30

en donde R_{5c} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 átomos de halógeno, y R_{6c} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno;

cada uno de R_{3c} y R_{4c} , es independientemente H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, o acilo, y

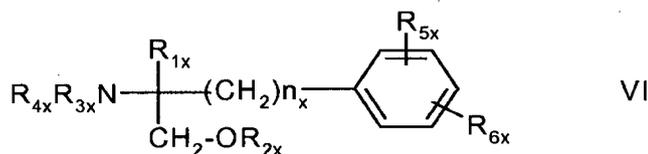
5 R_c es alquilo C_{13-20} que puede tener opcionalmente en la cadena un átomo de oxígeno y que puede estar opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxilo; o un resto de fórmula (a):



10 en donde R_{7c} es H, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , y R_{8c} está sustituido por alcanilo C_{1-20} , fenil-alquilo alquilo C_{1-14} , en donde el alquilo C_{1-14} está opcionalmente sustituido por halógeno o OH, cicloalquil C_{1-14} -alcoxi o fenilalcoxi C_{1-14} , en donde el anillo de cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4} , fenil-alcoxi C_{1-14} alquilo C_{1-14} , fenoxialcoxi C_{1-14} o fenoxialquilo C_{1-14} ,

R_c siendo también un resto de fórmula (a) en donde R_{8c} es alcoxi C_{1-14} cuando R_{1c} es alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ,

o un compuesto de fórmula VI:



15 en donde

n_x es 2, 3 ó 4

R_{1x} es H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, acilo, halógeno, cicloalquilo, fenilo o hidroxilo-fenileno; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; o fenilo opcionalmente sustituido por OH;

R_{2x} es H, alquilo C_{1-4} o acilo

20 cada uno de R_{3x} y R_{4x} , independientemente es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno o acilo,

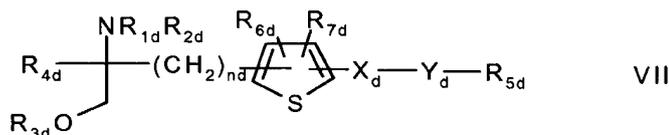
R_{5x} es H, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , y

R_{6x} es alcanilo C_{1-20} sustituido por cicloalquilo; cicloalquil C_{1-14} -alcoxi en donde el anillo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4} ; fenil-alcoxi C_{1-14} en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4} ,

25 R_{6x} siendo también alcoxi C_{4-14} , donde R_{1x} es alquilo C_{2-4} sustituido por OH, o pentiloxi o hexiloxi, cuando R_{1x} es alquilo C_{1-4} ,

con la condición de que R_{6x} sea diferente a fenil-butilenoxi cuando tanto R_{5x} es H como R_{1x} es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

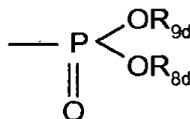
- Compuestos como se describen en el documento WO02/06268A1, por ejemplo, un compuesto de fórmula VII:



30

en donde cada uno de R_{1d} y R_{2d} , es independientemente H o un grupo protector amino;

R_{3d} es hidrógeno, un grupo protector hidroxilo o un resto de fórmula:



R_{4d} es alquilo inferior;

n_d es un número entero de 1 a 6;

- 5 X_d es etileno, vinileno, etileno, un grupo con una fórmula - D-CH₂- (en donde D es carbonilo, - CH(OH)-, O, S o N), arilo o arilo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo a, como se define de aquí en adelante en este documento;

- 10 Y_d es enlace sencillo, alquileo C₁₋₁₀, alquileo C₁₋₁₀ que está sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de los grupos a y b, alquileo C₁₋₁₀ con O o S en el medio o al final de la cadena carbonada, o alquileo C₁₋₁₀ con O o S en el medio o al final de la cadena carbonada que está sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de los grupos a y b;

R_{5d} es hidrógeno, cicloalquilo, arilo, heterociclo, cicloalquilo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de los grupos a y b, arilo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de los grupos a y b, o heterociclo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de los grupos a y b;

- 15 cada uno de R_{6d} y R_{7d} es independientemente H o un sustituyente seleccionado a partir del grupo a;

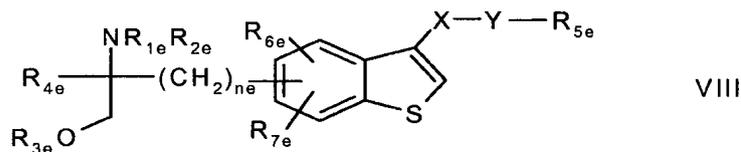
cada uno de R_{8d} y R_{9d} es independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por halógeno;

el <grupo a > es halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior de halógeno, alcoxi inferior, alquiltio inferior, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, hidroxilo, alifático acilo inferior, amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, acilamino alifático inferior, ciano o nitro; y

- 20 el <grupo b > es cicloalquilo, arilo, heterociclo, siendo cada uno opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo a;

con la condición de que cuando R_{5d} sea hidrógeno, Y_d es un grupo exclusivo de enlace sencillo y alquileo C₁₋₁₀ lineal, o su sal o éster farmacológicamente aceptable;

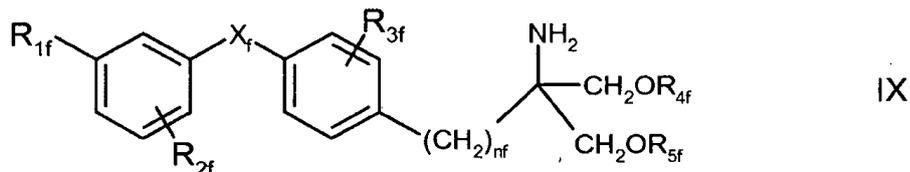
- 25 - Compuestos como se describen en el documento JP-14316985 (documento JP2002316985), por ejemplo, un compuesto de fórmula VIII:



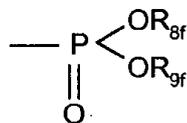
en donde R_{1e}, R_{2e}, R_{3e}, R_{4e}, R_{5e}, R_{6e}, R_{7e}, n_e, X_e y Y_e son como se describen en el documento JP-14316985;

o su sal o éster farmacológicamente aceptable;

- 30 - Compuestos como se describen en el documento WO 03/29184 y el documento WO 03/29205, por ejemplo, los compuestos de fórmula IX:

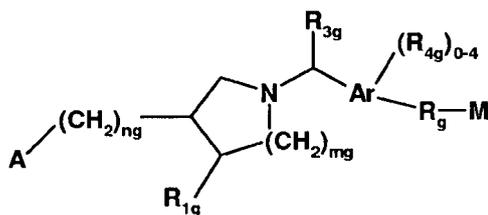


en donde X_f es O o S, y R_{1f} , R_{2f} , R_{3f} y n_f son como se describen en el documento WO 03/29184 y el documento 03/29205, cada uno de R_{4f} y R_{5f} , independientemente, es H o un resto de fórmula:



- 5 en donde cada uno de R_{8f} y R_{9f} es independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno; por ejemplo, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenoxi)-2-clorofenil]propil-1,3-propano-diol o 2-amino-2-[4-(benciloxifenil)tió]-2-clorofenil]propil-1,3-propano-diol o su sal farmacológicamente aceptable.

- Compuestos como se describen en el documento WO03/062252A1, por ejemplo, un compuesto de fórmula X:

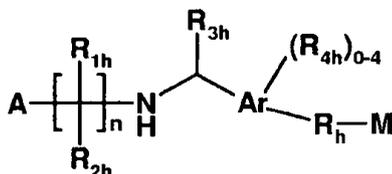


X

en donde

- 10 Ar es fenilo o naftilo; cada uno de m_g y n_g es independientemente 0 ó 1; A es seleccionado a partir de COOH, PO_3H_2 , PO_2H , SO_3H , $PO(\text{alquilo } C_{1-3})OH$ y 1H-tetrazol-5-ilo; cada uno de R_{1g} y R_{2g} es independientemente H, halógeno, OH, COOH o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno; R_{3g} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno o OH; cada uno de R_{4g} es independientemente halógeno, u alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno o alcoxi C_{1-3} ; y cada uno de Rg y M tiene uno de los significados que se indican para B y C,
- 15 respectivamente, en el documento WO03/062252A1;

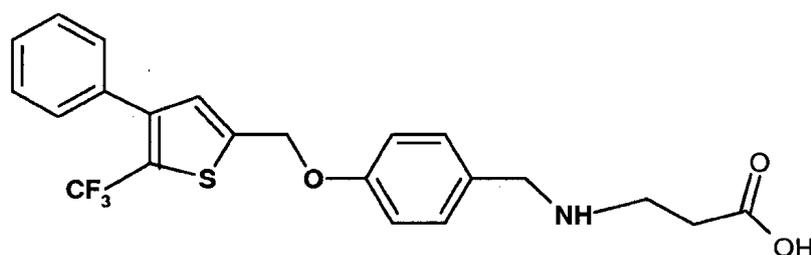
- Compuestos como se describen en el documento WO 03/062248A2, por ejemplo, un compuesto de fórmula XI:



XI

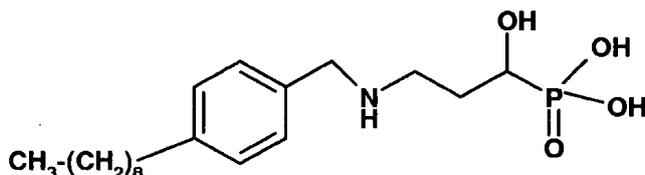
- 20 en donde Ar es fenilo o naftilo; n es 2,3 ó 4; A es COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, PO_3H_2 , PO_2H_2 , $-SO_3H$ o $PO(R_{5h})OH$ en donde R_{5h} es seleccionado a partir de alquilo C_{1-4} , hidroxi alquilo C_{1-4} , fenilo, $-CO\text{-alcoxi } C_{1-3}$ y $-CH(OH)\text{-fenilo}$ en donde dicho fenilo o resto fenilo está opcionalmente sustituido; cada uno de R_{1h} y R_{2h} es independientemente H, halógeno, OH, COOH, u opcionalmente alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o fenilo; R_{3h} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno y/ OH; cada uno de R_{4h} es independientemente halógeno, OH, COOH, alquilo C_{1-4} , $S(O)_0,1$ o 2alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , cicloalcoxi C_{3-6} , arilo o aralcoxi, en donde las porciones alquilo pueden estar opcionalmente sustituidas por 1-3 halógenos; y cada uno de Rg y M tiene uno de los significados que se
- 25 indican para B y C, respectivamente, en el documento WO03/062248A2.

- Un agonista del receptor de S1P para uso en una combinación también puede ser un receptor de S1P1 selectivo, por ejemplo, un compuesto que posea una selectividad para el receptor de S1P1 respecto al receptor de S1P3 de al menos 20 veces, por ejemplo 100, 500, 1000 ó 2000 veces, según se mide con la relación de EC50 para el receptor de S1P1 respecto al EC50 para el receptor de S1P3 como se evalúa en un ensayo de unión de 35S-GTPγS, teniendo dicho compuesto una EC50 para la unión del receptor de S1P1 de 100 nM o menos como se evalúa por el ensayo de unión de 35S-GTPγS. Son agonistas del receptor de S1P1 ilustrativos, por ejemplo, los compuestos mencionados en el documento WO 03/061567, por ejemplo un compuesto de fórmula:
- 30



XII

o



XIII

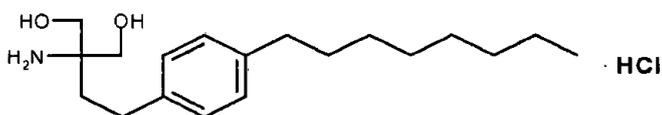
Acilo puede ser un resto $R_Y\text{-CO-}$, en donde R_Y es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-4} . A menos que se diga de otro modo, alquilo, alcoxi, alquenoilo o alquiniilo pueden ser de cadena lineal o ramificada.

5 Cuando en los compuestos de fórmula I la cadena carbonada R_1 está sustituida, preferiblemente está sustituida por halógeno, nitro, amino, hidroxilo o carboxilo. Cuando la cadena carbonada está interrumpida por un fenileno opcionalmente sustituido, la cadena carbonada está preferiblemente no sustituida. Cuando el resto fenileno está sustituido, preferiblemente está sustituido por halógeno, nitro, amino, metoxi, hidroxilo o carboxilo.

10 Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en donde R_1 es alquilo C_{13-20} , opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxilo y, más preferiblemente, por aquellos en donde R_1 es fenilalquilo sustituido por la cadena alquilo C_{6-14} opcionalmente sustituida por halógeno y el resto alquilo es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hidroxilo. Más preferiblemente, R_1 es fenil-alquilo C_{1-6} sustituido en el fenilo por una cadena de alquilo C_{6-14} lineal o ramificada, preferiblemente lineal. La cadena alquilo C_{6-14} puede estar en orto, meta o para, preferiblemente en para.

Preferiblemente cada uno de R_2 a R_5 es H.

15 Un compuesto preferido de fórmula I es 2-amino-2-tetradecil-1,3-propanodiol. Un agonista particularmente preferido del receptor de S1P de fórmula I que es el que se usa en el procedimiento de acuerdo con la presente invención, es FTY720, es decir 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil]propano-1,3-diol en su forma libre o en una forma salina farmacéuticamente aceptable (denominada de aquí en adelante en este documento el Compuesto A), por ejemplo, el hidrocloreto, como se muestra:



20 Un compuesto preferido de fórmula II es aquél en donde cada uno de R'_2 a R'_5 es H y m es 4, es decir, 2-amino-2-[2-[4-(1-oxo-5-fenilpentil)fenil]etil]propano-1,3-diol, en forma libre o en una forma salina farmacéuticamente aceptable (denominada de aquí en adelante en este documento el Compuesto B), por ejemplo, el hidrocloreto.

25 Un compuesto preferido de fórmula III es aquél en donde W es CH_3 , cada uno de R''_1 a R''_3 es H, Z_2 es etileno, X es heptiloxi e Y es H, es decir, 2-amino-4-(4-heptiloxifenil)-2-metil-butanol, en su forma libre o en una forma salina farmacéuticamente aceptable (denominada de aquí en adelante en este documento el Compuesto C), por ejemplo, el hidrocloreto. El enantiómero R es particularmente preferido.

30 Un compuesto preferido de fórmula IVa es el FTY720-fosfato (R_{2a} es H, R_{3a} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH). Un compuesto preferido de fórmula IVb es el Compuesto C-fosfato (R_{2a} es H, R_{3b} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH, Y_a es O y R_{4a} es heptilo). Un compuesto preferido de fórmula V es el Compuesto B-fosfato.

Un compuesto preferido de fórmula V es el mono-[(R)-2-amino-2-metil-4-(4-pentiloxi-fenil)-butil]-éster del ácido fosfórico.

Un compuesto preferido de fórmula VIII es el (2R)-2-amino-4-[3-(4-ciclohexiloxibutil)-benzo[b]tien-6-il]-2-metilbutan-1-ol.

Cuando los compuestos de fórmulas I a XIII tienen uno o más centros asimétricos en la molécula los diversos isómeros ópticos, así como los racematos, diastereoisómeros y sus mezclas están incluidas.

- 5 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas I a XIII incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloruro, hidrobromuro y sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales de acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato y bencenosulfonato, o, cuando sea apropiado, sales con metales, tales como de sodio, potasio, calcio y aluminio, sales con aminas, tales como trietilamina y sales con ácidos de amino dibásicos, tales como lisina. Los compuestos y sales de la presente descripción abarcan formas de hidrato y solvato.

La unión a los receptores de S1P puede ser determinada de acuerdo con los siguientes ensayos.

A. Afinidad de unión de agonistas del receptor de S1P a receptores de S1P humanos individuales

Transfección transitoria de receptores de S1P humanos en células HEK293

- 15 Se clonan receptores de S1P y proteínas G_i , y se mezclan cantidades iguales de 4 cADN para el receptor de EDG, $G_i\text{-}\alpha$, $G_i\text{-}\beta$ y $G_i\text{-}\gamma$ y se usan para transfectar monocapas de células HEK293 usando el método del precipitado de fosfato de calcio (M. Wigler *et al.*, *Cell*. 1977; **11**; 223 y DS. Im *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 2000; **57**; 753). Brevemente, una mezcla de ADN que contiene 25 μg de ADN y CaCl_2 0,25 M se añade a Na_2HPO_4 2 mM tamponado con HEPES. Las monocapas subconfluentes de células HEK293 se envenenan con cloroquina 25 mM, y el precipitado de ADN se aplica entonces a las células. Después de 4 h, las monocapas se lavan con solución salina tamponada con fosfato y medio realimentado (1:1 medio modificado esencial de Dulbecco (DMEM):F-12 al 90% + suero bovino fetal al 10%). Las células se recogen 48-72 h después de la adición del ADN raspándolas en tampón HME (en mM: HEPES 20, MgCl_2 5, EDTA 1, pH 7,4) conteniendo sacarosa al 10% en hielo, y se rompen usando un homogenizador Dounce. Después de una centrifugación a $800\times g$, el sobrenadante se diluye con HME sin sacarosa y se centrifuga a $100.000\times g$ durante 1 h. El pelete resultante se homogeniza de nuevo y se centrifuga una segunda hora a $100.000\times g$. Este pelete de membranas crudo se suspende de nuevo en HME con sacarosa, se separa en alícuotas y se congelan instantáneamente por inmersión en nitrógeno líquido. Las membranas se almacenan a 70°C . La concentración de proteínas se determina espectroscópicamente mediante el ensayo de proteínas de Bradford.

Ensayo de unión de GTP γ S usando preparaciones de receptor de S1P/membrana de HEK293

- 30 Se realizan experimentos de unión de GTP γ S como se describe en DS. Im *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 2000; **57**:753. La unión de GTP γ S mediada por ligando a proteínas G se mide en tampón de unión de GTP (en mM: HEPES 50, NaCl 100, MgCl_2 10, pH 7,5) usando 25 μg de una preparación de membranas a partir de células HEK293 transfectadas transitoriamente. El ligando se añade a las membranas en presencia de GDP 10 μM y [^{35}S]GTP γ S 0,1 nM (1200 Ci/mmol) y se incuba a 30°C durante 30 min. El GTP γ S unido se separa del no unido usando un cultivador Brandel (Gaithersburg, MD) y se cuentan con un contador centelleante de líquidos.

- 35 La composición, especialmente la obtenida en el procedimiento de la invención, contiene preferiblemente de 0,01 a 20% en peso de agonistas del receptor de S1P, más preferiblemente de 0,1 a 10%, por ejemplo de 0,5 a 5% en peso, basado en el peso total de la composición.

El alcohol de azúcar puede actuar como un diluyente, vehículo, carga o agente de relleno y es, por ejemplo, manitol (D-manitol).

- 40 En una realización particularmente preferida del procedimiento de la presente invención, el alcohol de azúcar se prepara a partir de una composición secada por pulverización; por ejemplo, una composición de manitol, que tenga un área superficial altamente específica. El uso de este tipo de composición de manitol puede ayudar a promocionar una distribución uniforme del agonista del receptor de S1P de todo el manitol en la composición. Puede lograrse un área superficial mayor proporcionando una preparación de manitol que consista en partículas con un tamaño promedio más pequeño y/o una superficie más grande en cada partícula. El uso de un manitol secado por pulverización, por ejemplo con un tamaño de partículas promedio de 300 μm o menos, también se ha encontrado que mejora la compresibilidad y dureza de los comprimidos formados a partir de la composición.

- 45 Preferiblemente el área superficial de un solo punto de la preparación del alcohol de azúcar, por ejemplo, el manitol, tiene de 1 a 7 m^2/g , por ejemplo de 2 a 6 m^2/g o de 3 a 5 m^2/g . La preparación de manitol puede tener adecuadamente un tamaño de partículas promedio de 100 a 300 μm , por ejemplo de 150 a 250 μm y una densidad aparente de 0,4 a 0,6 g/mL, por ejemplo de 0,45 a 0,55 g/mL. Un manitol de alta área superficial adecuada es Parreck M200, disponible comercialmente de E. Merck.

- 50 La composición farmacéutica obtenible de acuerdo con la invención preferiblemente contiene de 75 a 99,99% en peso del alcohol de azúcar, más preferiblemente de 85 a 99,9%, por ejemplo, de 90 a 99,5% en peso, basada en el peso total de la composición.

55

5 La composición farmacéutica preferiblemente comprende además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, palmitoestearato de glicerilo, estearil-fumarato de sodio, aceite de canola, aceites vegetales hidrogenados tales como aceite de ricino hidrogenado (por ejemplo Cutina® o Lubriwax® 101), aceite mineral, lauril-sulfato de sodio, óxido de magnesio, dióxido de sílice coloidal, fluido de silicona, poletilenglicol, alcohol polivinílico, benzoato de sodio, talco, poloxámero o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Preferiblemente, el lubricante comprende estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado o aceite mineral. El dióxido de sílice coloidal y el poletilenglicol son menos preferidos como lubricantes.

La composición farmacéutica preferiblemente contiene de 0,01 a 5% en peso del lubricante, más preferiblemente de 1 a 3% en peso, por ejemplo aproximadamente 2% en peso, basado en el peso total de la composición.

10 La composición farmacéutica puede comprender uno o más de otros excipientes tales como vehículos, aglomerantes o diluyentes. En particular, la composición farmacéutica puede comprender celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel®), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón (por ejemplo, almidón de maíz) o fosfato de dicalcio, preferiblemente en una cantidad de entre 0,1 a 90 % en peso, por ejemplo, de 1 a 30% en peso, basado en el peso total de la composición. Cuando se usa un aglomerante, por ejemplo celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, se incluye preferiblemente en una cantidad de 1 a 8 %, por ejemplo, de 3 a 6% en peso, basado en el peso total de la composición. El uso de un aglomerante incrementa la resistencia del gránulo de la formulación, lo que es particularmente importante para las 15 granulaciones finas. La celulosa microcristalina y la metilcelulosa son particularmente preferidas cuando se requiere una alta dureza del comprimido y/o un tiempo de desintegración más largo. La hidroxipropil-celulosa se prefiere cuando se requiere una desintegración más rápida. Cuando sea apropiado, también puede añadirse xilitol como un aglomerante adicional, por ejemplo, además de la celulosa microcristalina, por ejemplo, en una cantidad de hasta 20% en peso del alcohol de azúcar, por ejemplo xilitol.

25 En una realización, la composición farmacéutica comprende además un estabilizador, preferiblemente glicina HCl o bicarbonato de sodio. El estabilizador puede estar presente en una cantidad de, por ejemplo, 0,1 a 30%, preferiblemente de 1 a 20% en peso.

La composición puede estar en forma de una cápsula. Las composiciones obtenibles de acuerdo con la presente invención son muy aptas para su encapsulación en una cubierta de cápsula oralmente administrable, particularmente una cubierta de gelatina dura.

30 De forma alternativa, las composiciones descritas pueden compactarse en comprimidos. Los comprimidos pueden revestirse opcionalmente, por ejemplo con talco o un polisacárido (por ejemplo, celulosa) o revestimiento de hidroxipropilmetilcelulosa.

Cuando la cápsula farmacéutica está en una forma de administración unitaria, cada dosificación unitaria contendrá adecuadamente de 0,5 a 10 mg del agonista del receptor de S1P.

35 Las composiciones obtenibles de acuerdo con la invención pueden mostrar buenas características de estabilidad como las indicadas en ensayos de estabilidad estándar, por ejemplo con una estabilidad de vida media de hasta uno, dos o tres años e incluso más tiempo. Las características de estabilidad se pueden determinar, por ejemplo, midiendo los productos de descomposición mediante análisis por HPLC después de un almacenamiento durante tiempos particulares, a temperaturas particulares, por ejemplo, 20°, 40° o 60°C.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción, especialmente en el procedimiento de acuerdo con la invención, pueden producirse mediante procedimientos estándar, por ejemplo, por mezclado convencional, granulación, revestimiento de azúcar, procedimientos de disolución o liofilización. Los procedimientos que pueden usarse se conocen en la técnica, por ejemplo los descritos en L. Lachman *et al.* *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3ª Ed, 1986, H. Sucker *et al.* *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4ª Ed. (Springer Verlag, 1971) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 13ª Ed., (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores.

45 En un aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento para producir una composición farmacéutica, que comprende:

(a) mezclar un agonista del receptor de S1 P con un alcohol de azúcar;

(b) moler y/o granular la mezcla obtenida en (a); y

50 (c) mezclar la mezcla molida y/o granulada obtenida en (b) con un lubricante

en donde el agonista del receptor de S1 P es como se define anteriormente.

Mediante el uso de este procedimiento, una preparación con un buen nivel de uniformidad de contenido y mezcla (es decir, una distribución sustancialmente uniforme del agonista del receptor de S1P en toda la composición), se obtiene tiempo de disolución y estabilidad.

- 5 El agonista del receptor de S1P, por ejemplo el hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol puede ser micronizado opcionalmente, y/o pre-cribado, por ejemplo, con una pantalla de malla de 400 a 500 µm, antes de la etapa (a) para eliminar grumos. La etapa de mezcla (a) puede comprender adecuadamente mezclar el agonista del receptor de S1P y el alcohol de azúcar, por ejemplo, el manitol en cualquier mezclador o combinador adecuado durante, por ejemplo, de 100 a 400 revoluciones.
- 10 El procedimiento se puede llevar a cabo mezclando en seco los componentes. En esta realización, la etapa de molido (b) puede comprender adecuadamente hacer pasar la mezcla obtenida en (a) a través de una malla, que preferiblemente tiene un tamaño de malla de 400 a 500 µm. La etapa del procedimiento (a) puede comprender la etapa de mezclar la cantidad total de agonista del receptor de S1P al principio con una baja cantidad de alcohol de azúcar, por ejemplo de 5 a 25% en peso del peso total de alcohol de azúcar, para formar una pre-mezcla. Posteriormente, la cantidad restante de alcohol de azúcar se añade a la pre-mezcla. La etapa (a) también puede comprender la etapa de añadir una solución de aglomerante, por ejemplo, una solución acuosa de metilcelulosa y/o xilitol, por ejemplo, a la mezcla. De forma alternativa, el aglomerante se añade a la mezcla seca y se añade agua en la etapa de granulación.
- 15 La mezcla molida obtenida en (b) puede mezclarse opcionalmente una vez más antes de mezclar con el lubricante. El lubricante, por ejemplo, el estearato de magnesio, preferiblemente se pre-criba, por ejemplo, con una malla de 800 a 900 µm, antes de mezclar.
- 20 De forma alternativa, se emplea un procedimiento de granulación en húmedo. En esta realización, el agonista del receptor de S1P preferiblemente primero se mezcla en seco con el alcohol de azúcar deseado, por ejemplo, manitol, y la mezcla de alcohol de azúcar/agonista del receptor de S1P obtenida se mezcla entonces en seco con un aglomerante tal como hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. Después se añade agua y la mezcla granulada, por ejemplo, usando un granulador automatizado. La granulación se seca después y se muele.
- 25 Si fuera deseable, puede añadirse una cantidad de aglomerante adicional en la etapa (c) a la mezcla obtenida en (b).
- 30 El procedimiento puede comprender una etapa más de preparación de comprimidos o encapsulación de la mezcla obtenida en (c), por ejemplo, en una cápsula de gelatina dura usando un dispositivo de encapsulación automatizado. Las cápsulas pueden colorearse o marcarse para impartirles una apariencia individual y para hacerlas instantáneamente reconocibles. El uso de tintes puede servir para potenciar la apariencia así como para identificar las cápsulas. Los tintes adecuados para uso en farmacia incluyen típicamente carotinoides, óxidos de hierro y clorofila. Preferiblemente, las cápsulas de la invención se marcan usando un código.
- 35 Las composiciones farmacéuticas obtenibles de acuerdo con la presente invención son útiles, tanto solas como en combinación con otros agentes activos, para el tratamiento y la prevención de condiciones, por ejemplo, como se describen en los documentos US 5.604.229 , WO 97/24112 , WO 01/01978 , US 6.004.565 , US 6.274.629 y JP-14316985 .
- 40 En particular, las composiciones farmacéuticas son útiles para:
- a) el tratamiento y la prevención del rechazo de trasplantes de órganos o tejidos, por ejemplo, para el tratamiento de los receptores de trasplantes de corazón, pulmón, combinado de corazón-pulmón, hígado, riñón, páncreas, piel o de córnea, y la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped, tales como algunas veces ocurre después de un trasplante de médula ósea; particularmente en el tratamiento del rechazo agudo o crónico de aloinjerto o xenoinjerto 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 inflamatorias, por ejemplo la esclerosis múltiple, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria del intestino, hepatitis, etc.;
- c) el tratamiento y la prevención de miocarditis viral y enfermedades virales causadas por miocarditis viral, incluyendo hepatitis y SIDA.
- 45 De acuerdo con esto, en otros aspectos la presente descripción proporciona:
1. Una composición farmacéutica como se define anteriormente, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición como se define anteriormente.
2. Un método para tratar a un sujeto con necesidad de inmunomodulación, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se define anteriormente.
- 50 3. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o condición como se define anteriormente, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica como se define anteriormente.
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 condición como se define anteriormente.

La invención será descrita a continuación con referencia a las siguientes realizaciones específicas.

Ejemplo 1

5 Se criba el Compuesto A micronizado, por ejemplo, la sal de hidrocloreuro del 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) y 116,7 g del compuesto cribado se mezclan con 9683,3 g de manitol (Parateck M200 de E. Merck). La mezcla entonces se muele en un dispositivo Frewitt MGI (Key International Inc. USA) usando una pantalla de malla del 30. Se criba estearato de magnesio usando una pantalla de malla 20 y se mezclan 200 g del compuesto cribado con la mezcla FTY720/manitol para producir una composición del producto.

El producto farmacéutico entonces se compacta en una prensa de comprimidos usando una boquilla de 7 mm para formar comprimidos de 120 mg, cada uno conteniendo:

10	Compuesto A, por ejemplo FTY720 *	1,4 mg
	Manitol M200	116,2 mg
	Estearato de magnesio	2,4 mg
	Total	120 mg

* 1 mg de Compuesto A en forma libre es equivalente a 1,12 mg de FTY720.

15 Ejemplo 2

En otro ejemplo, el procedimiento del ejemplo 1 se repite excepto que el estearato de magnesio se reemplaza con Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

Ejemplo 3

20 Se criban de forma separada el Compuesto A, por ejemplo FTY720, y manitol (Parateck M200 de E. Merck) usando una pantalla de malla 18. Se mezclan 1,9 g de FTY720 cribado con 40 g de manitol cribado a 120 revoluciones en un mezclador a 32 rpm. La mezcla FTY720/manitol se criba después a través de una pantalla de malla 35.

25 La mezcla FTY720/manitol cribada se añade a un granulador junto con otros 340,1 g de manitol y 12 g de hidroxipropilcelulosa. La mezcla se mezcla durante 3 minutos. Se añade agua después a una velocidad de 100 ml/minuto y la mezcla se granula durante 2 minutos. La granulación se transfiere a un secador de bandeja y se seca a 50°C durante 150 minutos.

La mezcla luego se muele en un dispositivo Frewitt MGI usando una pantalla de malla 35. Se criba el estearato de magnesio y 6 g del compuesto cribado se mezclan a 90 revoluciones a 32 rpm con la mezcla FTY720/manitol para producir un producto farmacéutico que muestra una distribución sustancialmente uniforme del agonista del receptor de S1P a través del manitol en la mezcla.

30 El producto farmacéutico se rellena después en carcasas de gelatina dura de tamaño 3 en un dispositivo de encapsulación Hoflinger & Karg 400. 120 mg del producto farmacéutico se añaden a cada cápsula. Por lo tanto, cada cápsula contiene:

	FTY720 *	0,56 mg
	Manitol M200	114,04mg
35	Hidroxipropilcelulosa	3,6 mg
	Estearato de magnesio	1,8 mg
	Total	120 mg

Ejemplo 4

40 En otro ejemplo, el procedimiento del ejemplo 3 se repite excepto que el estearato de magnesio se reemplaza con Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

Ejemplo 5

En otro ejemplo, el procedimiento del ejemplo 3 se repite excepto que la hidroxipropilcelulosa se reemplaza con hidroxipropilmetilcelulosa.

Ejemplo 6a

5 El Compuesto A micronizado, por ejemplo FTY720, se criba usando una malla de 400 µm (40 malla). Se mezclan 58,35 g del compuesto cribado con 4841,65 g de manitol (Parteck M200 de E. Merck) en un 25L Bohle mezclador de envase a 240 revoluciones de mezclado. La mezcla entonces se muele en un dispositivo Frewitt MGI usando una pantalla de malla de 400 µm, y la mezcla molida se mezcla una vez más. Se criba el estearato de magnesio y 100 g del compuesto cribado se mezclan con la mezcla FTY720/manitol para producir un producto farmacéutico que muestra una distribución sustancialmente uniforme del agonista del receptor de S1P a través de todo el manitol en la mezcla.

10 La composición del producto se rellena entonces en carcasas de gelatina dura de tamaño 3 en un dispositivo de encapsulación Hofflinger & Karg 400. 120 mg de la composición del producto se añaden a cada cápsula. Por lo tanto, cada cápsula contiene:

	FTY720 *	1,4 mg
	Manitol M200	116,2 mg
	Estearato de magnesio	2,4 mg
15	Total	120 mg

Ejemplo 6b

20 En una realización alternativa, las cápsulas se fabrican usando los componentes y en las cantidades que se describen en el Ejemplo 6a, pero el FTY720 primero se mezcla con 14 mg de manitol (antes de cribar). Esta mezcla se criba después como se describe anteriormente. La mezcla cribada entonces se mezcla con el manitol restante y se añade estearato de magnesio, seguido de una mezcla adicional y el relleno en las cápsulas.

Ejemplos 7 y 8

En otros ejemplos, las cápsulas se preparan como se describe en el ejemplo 6, excepto que cada cápsula contiene cada componente en las siguientes cantidades:

	Ejemplo 7	Ejemplo 8	
25	FTY720 *	2,8 mg	5,6 mg
	Manitol M200	114,8 mg	112 mg
	Estearato de magnesio	2,4 mg	2,4 mg
	Total	120 mg	120 mg

Ejemplos de 9 a 11

30 En otros ejemplos, las cápsulas se preparan como se describe en los ejemplos de 6 a 8, excepto que el estearato de magnesio se reemplaza en cada caso con Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

Ejemplos de Referencia de 12 a 22

35 En otros ejemplos, las cápsulas o los comprimidos se preparan como se describe en los ejemplos de 1 a 11, excepto que FTY720 se reemplaza en cada caso con hidrocloreuro de 2-amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-fenilpentil)fenil]etil}propano-1,3-diol.

Ejemplos 23 y 24

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se preparan, pesando cada componente y mezclando en un mortero, luego se rellenan en las cápsulas:

	Ejemplo 23	Ejemplo 24	
40	FTY720	5 mg	1 mg
	D-manitol	83,7 mg	117 mg
	Almidón de maíz	24 mg	-
	Avicel® PH101	12 mg	-
	Hidroxipropilcelulosa	0,3 mg	7 mg

ES 2 556 947 T3

Talco	3 mg	3 mg
Cera Lubri ©101	2 mg	2 mg
Total	130 mg	130 mg

Ejemplos de Referencia de 25 a 27

5 Se producen composiciones farmacéuticas que contienen los siguientes ingredientes:

	Ejemplo 25	Ejemplo 26	Ejemplo 27
FTY720	5g	10 g	100 g
D-manitol	991 g	986 g	897 g
Metilcelulosa SM-25	4g	4 g	3 g
10 Total	1000 g	1000 g	1000 g

15 El FTY720 y una proporción del D-manitol igual a dos veces el peso del FTY720 se mezclan en un Mezclador Microspeed tipo MS-5 (Palmer, EE.UU.) durante 2 minutos a 1200 rpm. El D-manitol restante se añade a la mezcla y se mezcla durante otros 2 minutos. Se suministran 80 ó 60 mililitros de solución de metilcelulosa SM-25 al 5% a partir de una tolva y se granulan bajo las mismas condiciones. La mezcla se extruye a través de una malla con aperturas de 0,4 mm usando un extrusor tipo RG-5. El material extruido se seca a 65°C por medio de un granulador de lecho fluidizado Tipo STREA I (Patheon, Canadá) y luego se criba a través de una pantalla de malla 24. Las partículas finas que pasan a través de una pantalla de malla 60 se eliminan. Los gránulos finos obtenidos se rellenan en cápsulas mediante una máquina de relleno de cápsulas Zuma (100 mg por cápsula).

Ejemplos de 28 a 31

20 Se producen los comprimidos que contienen los siguientes ingredientes (en mg):

	Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 30	Ejemplo 31
FTY720	1	1	1	1
D-manitol	62,3	62,3	62,0	62,0
Xilitol*	26,7(5,4)	26,7(5,4)	26,6	26,6
25 Metilcelulosa	-	-	0,4	0,4
Celulosa microcristalina	24,0	-	24,0	-
Hidroxipropil-celulosa poco sustituida	-	24,0	-	24,0
Aceite hidrogenado	6,0	6,0	6,0	6,0
Total	120,0	120,0	120,0	120,0

30 * La cantidad de xilitol indicada entre paréntesis fue usada como aglomerante.

35 Se colocan FTY720, D-manitol y xilitol en un granulador de lecho fluidizado (MP-01 modelo, Powrex), se mezclan durante cinco minutos, y se granula con pulverización de solución de aglomerante, seguido por secado hasta alcanzar la temperatura de exhaustación de 40°C. Las condiciones de granulación se muestran más abajo. El polvo seco se pasa a través de una pantalla de malla 24, se añade la cantidad especificada de relleno y lubricante, y se mezclan en un mezclador (Tubular Mixer, WAB) durante tres minutos para preparar el polvo para la compresión.

El polvo resultante se comprime mediante una máquina de preparación de comprimidos (Cleanpress correct 12 HUK, Kikushui Seisakusho) con una perforadora de 7 mm i.d. x 7,5 mm R a una fuerza de compresión de 9800 N.

Condiciones de granulación:

	Elemento	Parámetro
40	Carga en cantidad	1170 g
	Volumen de entrada de aire	50 m ³ /min
	Temperatura de entrada de aire	75°C

ES 2 556 947 T3

Caudal de la solución de pulverización	15 mL/min
Presión del aire de pulverización	15 N/cm ²
Volumen del aire de pulverización	30 L/min
Volumen de la solución de aglomerante	351 mL

5 Ejemplos de 32 a 39

Se producen los comprimidos que contienen los siguientes ingredientes (en mg):

	Ex. 32	Ex. 33	Ex. 34	Ex. 35	Ex. 36	Ex. 37	Ex. 38	Ex. 39
FTY720	1	1	1	1	1	1	1	1
D-manitol	116,6	114,2	104,6	114,2	104,6	116,6	115,4	113
Estearato de magnesio	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	-	-	-
Glicina HCl	-	2,4	12	-	-	-	-	-
Bicarbonato de sodio	-	-	-	2,4	12	-	-	-
Estearato de cinc	-	-	-	-	-	2,4	-	-
Silicona fluida	-	-	-	-	-	-	3,6	-
Aceite mineral	-	-	-	-	-	-	-	6
Total	120,0							

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir una composición farmacéutica en forma de una formulación sólida adecuada para la administración oral en forma de una cápsula, que comprende:
 - (a) mezclar un agonista del receptor de S1P con un alcohol de azúcar;
- 5 (b) moler y/o granular la mezcla obtenida en (a); y
- (c) mezclar la mezcla molida y/o granulada obtenida en (b) con un lubricante,
- en donde el agonista del receptor de S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) en su forma libre o sal farmacéuticamente aceptable;
- el alcohol de azúcar es manitol.
- 10 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agonista del receptor de S1P se microniza y/o pre-criba antes de la etapa (a).
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la etapa de mezcla (a) comprende mezclar el agonista del receptor de S1P y el alcohol de azúcar en un mezclador o mezcladora adecuada, por ejemplo, a 100 a 400 revoluciones.
- 15 4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde los componentes se mezclan en seco.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la etapa de molido (b) comprende hacer pasar la mezcla obtenida en (a) a través de una malla.
- 20 6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la etapa (a) comprende la etapa de mezclar la cantidad total de agonista del receptor de S1P al principio con una baja cantidad de alcohol de azúcar para formar una pre-mezcla.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la pre-mezcla formada en la etapa (a) comprende de 5 a 25% en peso del peso total de alcohol de azúcar.
- 25 8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la etapa (a) comprende además la etapa de añadir una solución de aglomerante a la mezcla.
9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde el aglomerante se añade a la mezcla seca y se añade agua en la etapa de granulación.
- 30 10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mezcla molida obtenida en (b) se mezcla antes de mezclar con el lubricante.
11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el lubricante se pre-criba antes de mezclar.
12. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en donde se añade una cantidad adicional de aglomerante en la etapa (c) a la mezcla obtenida en (b).
- 35 13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las siguientes etapas:
 - i) el agonista del receptor de S1P se mezcla en seco con el alcohol de azúcar,
 - ii) la mezcla de alcohol de azúcar/agonista del receptor de S1P obtenida se mezcla en seco con un aglomerante,
 - iii) se añade agua,
 - iv) la mezcla se granula, y
 - 40 v) la granulación se seca y se muele.
14. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la composición farmacéutica contiene de 0,01 a 20% en peso de agonista del receptor de S1P, basado en el peso total de la composición
15. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en donde la composición farmacéutica contiene de 75 a 99,99% en peso del alcohol de azúcar, basado en el peso total de la composición.

16. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en donde el agonista del receptor de S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720), o su sal de hidrocloreuro.
17. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el lubricante es estearato de magnesio.
- 5 18. Una composición farmacéutica obtenida mediante un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación de 1 a las reivindicaciones de 1 a 17.