

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 966**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2012 PCT/US2012/031340**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12135561**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2012 E 12714163 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2694037**

54 Título: **Formulaciones que comprenden 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol**

30 Prioridad:

01.04.2011 US 201161470747 P
11.10.2011 US 201161545835 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

RANE, SUPRIYA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 610 966 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

Formulaciones que comprenden 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un modulador del receptor S1P seleccionado a partir del 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol en forma libre, en forma de sal farmacéuticamente aceptable, (fingolimod, FTY720), y un derivado de fosfato del mismo (FTY720-fosfato), así como a un proceso para su producción, y al uso de las composiciones farmacéuticas en la que las composiciones comprenden menos de 0,5 mg del fármaco.

El clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol llegó a ser el primer fármaco oral aprobado para reducir las recurrencias y retardar la progresión de la discapacidad en los pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple (MS). Antes, los fármacos para esclerosis múltiple (MS) en los mercados se suministraban todos mediante inyecciones frecuentes, ya fuera intravenosamente o intramuscularmente, variando desde una vez al día hasta una vez por semana, dependiendo del fármaco.

Se cree que el fingolimod reduce el número de linfocitos circulantes en la corriente sanguínea, atrapando de una manera reversible una proporción de ellos en los ganglios linfáticos. En consecuencia, se disminuye el número de linfocitos activados que llegan al cerebro, lo cual da como resultado una destrucción inflamatoria reducida. La eficacia del fingolimod en el tratamiento de esclerosis múltiple se ha demostrado en seres humanos (por ejemplo, como se describe en "FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis". Mehling M *et al.*, Neurology. 14 de octubre de 2008; 71(16): 1261-7; y "Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis". Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW; FTY720 D2201 Study Group. N Engl J Med. 14 de septiembre de 2006; 355(11): 1124-40).

Las composiciones farmacéuticas que comprenden el 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (fingolimod), o como un derivado de fosfato, en particular en la forma de formulaciones orales, son conocidas en la materia, por ejemplo, como se describe en el documento EP1613288A, incorporándose el contenido de la cual en el presente documento como referencia. El documento EP1613288A describe un comprimido que comprende 1,4 mg de la sal de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, y cápsulas que comprenden 0,56 mg, 1,0 mg o más, de la sal de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol.

Las formas en estado sólido del clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol se describen en la técnica. Por ejemplo, el documento IPCOM000204549D describe cristales de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol preparados mediante la mezcla de aproximadamente el 30 % en peso de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol con aproximadamente el 75 % en peso de α - o β -ciclodextrina en agua, y entonces se evapora el agua con etanol a sequedad, y se seca el sólido. No hay indicación alguna de la utilización de una baja cantidad de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol como en la presente invención, incluso menos de la preparación de una composición que comprenda una baja cantidad de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol que cumpla con todos los requerimientos de las composiciones farmacéuticas, como se obtienen ahora con las composiciones de la presente invención.

Sin embargo, todavía existe una necesidad de preparar una composición farmacéutica mejorada para su administración oral que contenga el 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, en forma libre, en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o como un derivado de fosfato. En particular, existe una necesidad de preparar una composición farmacéutica que se pueda utilizar para administrar, de una manera segura y prolongada, una baja cantidad del compuesto, es decir, una composición que sea estable, homogénea, y que muestre una uniformidad del contenido apropiada, mientras que contenga menos de 0,5 mg del 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol.

La obtención de una composición que sea estable, homogénea, por ejemplo, que muestre una uniformidad del contenido de la mezcla y/o una uniformidad del contenido de fármaco apropiada, es en particular crítica para una composición que contenga una baja cantidad de la sustancia activa, debido a que en ese caso, incluso las modificaciones menores en la cantidad del fármaco, por ejemplo, debido a la degradación o a la falta de uniformidad, pueden conducir a un impacto significativo sobre el contenido total del fármaco que consume el paciente. Con una cantidad limitada de fármaco en la composición, incluso una degradación limitada del mismo puede dar como resultado la administración al paciente de una cantidad de fármaco que sea demasiado baja para proporcionar el beneficio terapéutico deseado. De modo que puede ser muy importante para el paciente recibir la dosificación de fármaco adecuada cada vez que tome su medicamento, con el objeto de asegurar la eficacia a largo plazo del fármaco. Mientras más bajo sea el contenido de fármaco, más difícil es satisfacer estos requerimientos. Por ejemplo, se puede demostrar que la estabilidad de una composición sólida que comprenda fingolimod depende de la concentración del fármaco, y por consiguiente, mientras más baja sea la concentración del compuesto, más llegará a ser sensible a la degradación.

Adicionalmente, cuando se formula una composición oral que contiene 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, en forma libre, en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o como un derivado de fosfato, la persona experta en la materia se confronta con varias dificultades debido a la naturaleza y a las características del compuesto. El fingolimod es inestable en la presencia de muchos excipientes, en especial a altas temperaturas o en condiciones de humedad: muchos excipientes farmacéuticamente aceptables no son compatibles con el fingolimod, es decir, cuando se mezclan con el mismo, inducen impurezas o productos de la degradación en un nivel por encima del nivel aceptable para una composición farmacéutica, de acuerdo con las Autoridades Reguladoras de la Salud. El fingolimod, en particular cuando se microniza, también es de una naturaleza estática, y tiene la tendencia a adherirse a las superficies metálicas, conduciendo a una segregación del fármaco no negligible durante la elaboración de la formulación. Esto puede presentar problemas cuando se preparan grandes escalas de composiciones que contienen fingolimod, en particular composiciones que comprenden una baja dosificación del fármaco, por ejemplo, menos de 0,5 mg.

Ahora se ha encontrado que utilizando un estabilizante, por ejemplo, una ciclodextrina, llega a ser posible preparar composiciones farmacéuticas para su administración oral, que comprenden una baja cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, en forma libre, en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o como un derivado de fosfato, que muestran una uniformidad de contenido apropiada, y son físicamente estables incluso durante períodos de tiempo prolongados. En particular, ha llegado a ser posible preparar composiciones estables que comprenden menos de 0,5 mg de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, por ejemplo, 0,25 mg o menos. De una manera inesperada, a pesar de la baja cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, ahora se minimiza la interacción del fingolimod con los otros excipientes que se necesitan para la preparación de una composición sólida para su administración oral.

Adicionalmente, se reduce la segregación que se presenta de otra manera durante el proceso de elaboración y que conduce a una pérdida parcial de la sustancia de fármaco. Por lo tanto, las composiciones que comprenden una baja cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, por ejemplo, menos de 0,5 mg, pueden prepararse a grandes escalas con variaciones limitadas en el contenido de fármaco entre los diferentes lotes.

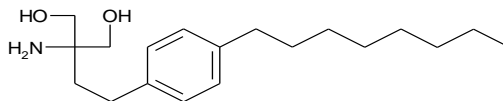
En particular, el uso de un estabilizante, por ejemplo, una ciclodextrina o un derivado de la misma, en el proceso de formulación permite mezclar los diferentes ingredientes (sustancia activa y excipientes) de tal manera que se obtiene una mezcla de un tamaño de partículas uniforme y, por consiguiente, se asegura una distribución uniforme del contenido de fármaco en la composición final.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas sólidas adecuadas para administración oral, y que comprenden:

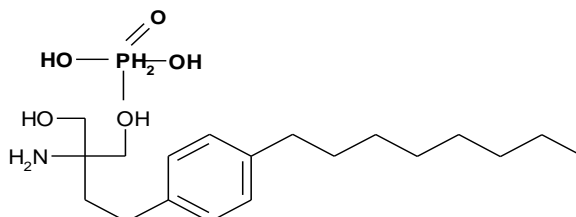
- a) menos de 0,5 mg de un compuesto seleccionado a partir de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de fosfato del mismo,
- b) un relleno,
- c) un estabilizante, y opcionalmente,
- d) un aglutinante y/o un lubricante.

El compuesto de la invención se selecciona a partir de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol en forma libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de fosfato del mismo, por ejemplo, es 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La estructura del 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol (FTY720) se muestra a continuación:



La estructura del derivado de fosfato del mismo se muestra a continuación:



De acuerdo con la presente invención, el compuesto puede ser una sal seleccionada a partir de sales de ascorbato, oxalato, fosfato, mandelato, adipato, etansulfonato, naftalen-1,5-disulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, aspartato, por ejemplo, L-aspartato, benzoato, 4-acetamido-benzoato, (+)alcanforato, (+)alcanfor-10-sulfonato, decanoato, hexanoato, octanoato, cinamato, dodecil-sulfato, etan-1,2-disulfonato, 2-hidroxi-etan-sulfonato, glutarato, lactato, por ejemplo, DL-lactato, 1-hidroxi-2-naftoato, laureato, salicilato, clorhidrato, tartrato, mesilato, citrato, benzoato, succinato, malonato, acetato, propionato, y mezclas de los mismos. La sal es opcionalmente cristalina.

En una realización específica de la invención, la sal es clorhidrato.

La composición de la invención puede contener del 0,01 al 20 % en peso del compuesto de la invención, por ejemplo, del 0,1 a 10 %, por ejemplo, del 0,05 al 10 %, por ejemplo, del 0,05 al 5 %, por ejemplo, del 0,05 al 2 %, por ejemplo, del 0,1 al 5 %, por ejemplo, del 0,1 al 2 %, por ejemplo, del 0,1 al 5 %, por ejemplo, del 0,1 al 2 %, por ejemplo, del 0,5 al 5 %, por ejemplo, del 0,5 al 2 %, por ejemplo, del 0,8 al 1,3 %, por ejemplo, del 0,9 al 1,2 % en peso, basándose en el peso total de la composición, o, por ejemplo, del 0,1 al 0,5 %, por ejemplo, del 0,15 al 0,5, por ejemplo, del 0,2 al 0,3 % en peso, basándose en el peso total de la composición. Por ejemplo, la composición de la invención comprende aproximadamente el 1 % en peso del modulador del receptor S1P, basándose en el peso total de la composición, por ejemplo, el 1 % en peso más o menos el 0,15 % del modulador del receptor S1P, basándose en el peso total de la composición. Por ejemplo, aproximadamente el 0,6 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 0,4 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 0,3 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 0,25 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 0,2 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 0,15 % en peso, basándose en el peso total de la composición. En otro ejemplo, la composición de la invención comprende menos del 2 % en peso, menos del 1,5 % en peso, menos del 1 % en peso del modulador del receptor S1P, por ejemplo, menos del 0,5 % en peso, por ejemplo, menos del 0,4 % en peso, por ejemplo, menos del 0,3 % en peso, por ejemplo, menos del 0,2 % en peso, basándose en el peso total de la composición.

En una realización de la invención, el estabilizante comprende una ciclodextrina o un derivado de la misma, o consiste en una ciclodextrina o un derivado de la misma, por ejemplo, como se define a continuación en el presente documento.

Ciclodextrina y derivado de la misma significan, por ejemplo, una ciclodextrina natural, una ciclodextrina ramificada, una alquil-ciclodextrina, o una hidroxialquilociclodextrina. Por ejemplo, ciclodextrina o un derivado de la misma, puede ser α -ciclodextrina; β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina; hidroxipropilciclodextrina, tal como hidroxipropil- α -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina; sulfobutiléter de β -ciclodextrina; dodecaquis-2,6,O-metil- α -ciclodextrina; tetradecaquis-2,6,O-metil- β -ciclodextrina; hexadecaquis-2,6,O-metil- γ -ciclodextrina; tetradecaquis-2,6,O-etil- β -ciclodextrina; α -ciclodextrina parcialmente eterizada con 2-hidroxi-propilo; β -ciclodextrina parcialmente eterizada con 2-hidroxi-propilo; α -ciclodextrina ramificada y β -ciclodextrina ramificada, en la que se ha enlazado glucosa o maltosa por medio de α -1,6-glucósido enlazado.

En una realización específica de la invención, la ciclodextrina o un derivado de la misma es hidroxipropil- α -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina, por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina (también denominada en el presente documento como HP- β CD).

En otra realización de la invención, la ciclodextrina y el derivado de la misma no es α -ciclodextrina ni β -ciclodextrina.

La composición de la invención, por ejemplo, el producto final para su administración oral o una forma intermedia del mismo, puede contener del 0,1 al 30 %, por ejemplo, del 0,2 al 15 % en peso del estabilizante, por ejemplo, ciclodextrina o un derivado de la misma, por ejemplo, del 0,4 al 10 %, por ejemplo, del 0,5 al 10 %, por ejemplo, del 0,6 al 10 %, por ejemplo, del 1,5 al 8 % o del 1,5 al 3,5 %, por ejemplo, del 1,0 al 5 % o del 1,0 al 3 %, por ejemplo, del 0,1 al 10 %, por ejemplo, del 0,1 al 8 %, por ejemplo, del 0,1 al 5 %, por ejemplo, del 0,1 al 3 %, por ejemplo, del 0,1 al 1 %, por ejemplo, del 0,5 al 1 % en peso del estabilizante, por ejemplo, ciclodextrina, basándose en el peso total de la composición. Por ejemplo, la composición de la invención puede contener aproximadamente el 5 %, por ejemplo, aproximadamente el 4 %, por ejemplo, aproximadamente el 3 %, por ejemplo, aproximadamente el 2,5 %, por ejemplo, aproximadamente el 2 %, por ejemplo, aproximadamente el 1,5 %, por ejemplo, aproximadamente el 1 %, por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % en peso del estabilizante, por ejemplo, ciclodextrina, basándose en el peso total de la composición, por ejemplo, el producto final para su administración oral o una forma intermedia del mismo.

De acuerdo con la invención, el estabilizante, por ejemplo, la ciclodextrina, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 7, por ejemplo, de aproximadamente 6, por ejemplo, de aproximadamente 5 veces, por ejemplo, de aproximadamente 4 veces (proporciones en peso) mayor que la cantidad del modulador del receptor S1P de la invención, por ejemplo, que la cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una proporción de peso a peso. Por ejemplo, la cantidad del estabilizante, por ejemplo, la ciclodextrina, puede ser aproximadamente 5 veces más alta, por ejemplo, cuatro veces

más alta, por ejemplo, tres veces más alta, que la cantidad del modulador del receptor S1P de la invención, por ejemplo, que la cantidad del 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, que el clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, en una proporción de peso a peso.

- 5 De acuerdo con la invención, el estabilizante, por ejemplo, la ciclodextrina, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0 a 4 veces, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 a 3 veces, por ejemplo, de aproximadamente 0,4 a 3 veces, por ejemplo, de aproximadamente 0,4 veces, por ejemplo, de aproximadamente 1 vez, por ejemplo, de aproximadamente 1,5 veces, por ejemplo, de aproximadamente 2 veces, por ejemplo, de aproximadamente 2,5 veces, por ejemplo, de aproximadamente 3 veces, por ejemplo, de aproximadamente 3,5 veces (proporciones molares) mayor que la cantidad del modulador del receptor S1P de la invención, por ejemplo, que la cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una proporción molar a molar. Por ejemplo, la cantidad del estabilizante, por ejemplo, la ciclodextrina, puede ser aproximadamente 3 veces o 2 veces más alta, que la cantidad del modulador del receptor S1P de la invención, por ejemplo, que la cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una proporción molar a molar. En una realización, la proporción molar de la ciclodextrina al 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como el clorhidrato, es de aproximadamente 0,6 a 1,2, por ejemplo, es de aproximadamente 0,7, por ejemplo, de aproximadamente 0,8, por ejemplo, de aproximadamente 0,9, por ejemplo, de aproximadamente 1,0, por ejemplo, de aproximadamente 1,1, por ejemplo, de aproximadamente 1,2.
- 20 De acuerdo con la invención, el relleno puede seleccionarse a partir de un alcohol de azúcar, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel[®]), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado), difosfato de dicalcio y mezclas de los mismos.

En una realización específica de la invención, el relleno se selecciona a partir de un alcohol de azúcar, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel[®]) y mezclas de los mismos, por ejemplo, el relleno consiste en uno o más alcoholes de azúcar, o en una mezcla de un alcohol de azúcar con celulosa microcristalina, por ejemplo, una mezcla de manitol con celulosa microcristalina, por ejemplo, manitol con Avicel[®]. De acuerdo con la invención, la proporción en peso del alcohol de azúcar (por ejemplo, manitol o mezcla de manitol con otro alcohol de azúcar) a la celulosa microcristalina, puede ser de aproximadamente 5:95, por ejemplo, de aproximadamente 10:90, por ejemplo, de aproximadamente 15:85, por ejemplo, de aproximadamente 20:80; por ejemplo, de aproximadamente 25:75; por ejemplo, de aproximadamente 30:70; por ejemplo, de aproximadamente 35:65; por ejemplo, de aproximadamente 40:60; por ejemplo, de aproximadamente 45:55; por ejemplo, de aproximadamente 50:50; por ejemplo, de aproximadamente 55:45; por ejemplo, de aproximadamente 60:50; por ejemplo, de aproximadamente 65:45; por ejemplo, de aproximadamente 70:00. En una realización específica, la proporción en peso del manitol:Avicel es de aproximadamente 10:90, por ejemplo, de aproximadamente 15:85, por ejemplo, de aproximadamente 20:80; por ejemplo, de aproximadamente 25:75, por ejemplo, de aproximadamente 30:70, por ejemplo, de aproximadamente 35:65.

En otra realización, el relleno comprende una mezcla de uno o más alcoholes de azúcar con otro relleno, como se ha mencionado anteriormente. Por ejemplo, el relleno es una mezcla de uno o más alcoholes de azúcar con un segundo componente seleccionado a partir de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; por ejemplo, el relleno es una mezcla de uno o más alcoholes de azúcar con hidroxipropilcelulosa. En un ejemplo específico, el relleno comprende una mezcla de manitol e hidroxipropilcelulosa.

En otra realización de la invención, el relleno es o comprende almidón, por ejemplo, almidón de maíz o almidón pregelatinizado, o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, la proporción en peso del alcohol de azúcar (por ejemplo, manitol o mezcla de manitol con otro alcohol de azúcar) al almidón (por ejemplo, almidón de maíz o almidón pregelatinizado, o una mezcla de los mismos) es de aproximadamente 50:50; por ejemplo, de aproximadamente 55:45; por ejemplo, de aproximadamente 60:40; por ejemplo, de aproximadamente 65:35; por ejemplo, de aproximadamente 70:30; por ejemplo, de aproximadamente 75:25; por ejemplo, de aproximadamente 80:20; por ejemplo, de aproximadamente 85:15; por ejemplo, de aproximadamente 90:10. En una realización específica, la proporción en peso del manitol:almidón, por ejemplo, manitol:almidón de maíz o almidón pregelatinizado, es de aproximadamente 55:45; por ejemplo, de aproximadamente 60:40; por ejemplo, de aproximadamente 65:35; por ejemplo, de aproximadamente 70:30; por ejemplo, de aproximadamente 75:25; por ejemplo, de aproximadamente 80:20; por ejemplo, de aproximadamente 85:15.

El relleno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 90 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 30 %, por ejemplo, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30 % en peso; por ejemplo, de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 30 % en peso; por ejemplo, de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 30 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 10 %, por ejemplo, de aproximadamente el 15 %, por ejemplo, de aproximadamente el 20 %, por ejemplo, de aproximadamente el 25 %, por ejemplo, de aproximadamente el 30 %, por ejemplo, de aproximadamente el 35 %, por ejemplo, de aproximadamente el 40 %, por ejemplo, de aproximadamente el 45 %, por ejemplo, de

aproximadamente el 50 %, por ejemplo, de aproximadamente el 55 %, por ejemplo, de aproximadamente el 60 %, por ejemplo, de aproximadamente el 65 % en peso, basándose en el peso total de la composición, por ejemplo, en el producto final, o en una forma intermedia del mismo.

5 De acuerdo con la invención, los desintegrantes pueden seleccionarse a partir de crospovidona, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, o una mezcla de los mismos), croscarmelosa de sodio, y mezclas de los mismos. En un ejemplo, el desintegrante puede comprender de aproximadamente el 1 al 6 % en peso, por ejemplo, del 2 al 5 % en peso, por ejemplo, del 3 al 4 % en peso de crospovidona. Pueden comprender de aproximadamente el 4 al 12 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 5 al 10 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 6 al 8 % en peso de almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, o una
10 mezcla de los mismos). En una realización, el desintegrante puede comprender una mezcla de crospovidona, almidón pregelatinizado y croscarmelosa de sodio. Por ejemplo, puede comprender de aproximadamente el 5 al 30 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 10 al 25 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 15 al 20 % en peso de croscarmelosa de sodio).

15 De acuerdo con la invención, el alcohol de azúcar puede seleccionarse a partir de manitol, maltitol, inositol, xilitol, lactitol y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el alcohol de azúcar es un alcohol de azúcar sustancialmente no higroscópico, por ejemplo, manitol, por ejemplo, D-manitol.

Puede utilizarse un solo alcohol de azúcar, o una mezcla de dos o más alcoholes de azúcar, por ejemplo, una mezcla de manitol y xilitol, por ejemplo, en una proporción de 1:1 a 4:1.

20 En una realización particular, el alcohol de azúcar se prepara a partir de una composición secada por pulverizado, por ejemplo, una composición de manitol, que tiene una alta área superficial específica. El uso de este tipo de composición de manitol puede ayudar a promover una distribución uniforme del modulador del receptor S1P a través de todo el manitol en la composición. Puede conseguirse un área superficial más alta proporcionando una preparación de alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol, que consiste en partículas que tienen un tamaño medio más pequeño y/o una superficie más rugosa en cada partícula. También se ha encontrado que el uso de un alcohol de
25 azúcar secado por pulverizado, por ejemplo, manitol, por ejemplo, con un tamaño de partícula medio de 300 μm o menos, mejora la comprensibilidad y la dureza de los comprimidos formadas a partir de la composición.

30 En una realización de la invención, el área superficial de un solo punto de la preparación de alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol, es de 1 a 7 m^2/gramo , por ejemplo, de 2 a 6 m^2/gramo o de 3 a 5 m^2/gramo . La preparación de manitol puede tener adecuadamente un tamaño de partícula medio de 10 a 400 μm , por ejemplo, de 10 a 300 μm , por ejemplo, de 150 a 250 μm . Por ejemplo, el manitol de la invención puede tener un tamaño de partícula medio de 60 μm , 120 μm , 180 μm , 200 μm , 300 μm o 400 μm .

35 Por ejemplo, el manitol puede tener un tamaño de partícula de 60 μm en promedio, o el manitol puede ser el Parteck M200. En una realización específica, puede utilizarse una mezcla de manitol, por ejemplo, una mezcla de manitol (60 μm) y manitol (180 μm), o manitol (60 μm) y manitol (120 μm). Por ejemplo, el manitol puede ser una mezcla de manitol (200 μm) con otro manitol, por ejemplo, con manitol (180 μm), manitol (60 μm), manitol (120 μm) o una mezcla de los mismos.

40 Las proporciones de Manitol (60 μm):Manitol (180 μm) pueden variar desde, por ejemplo, 1:0 hasta 2:0, por ejemplo, desde 1:2 hasta 1:5. Por ejemplo, pueden ser de aproximadamente el 20 % de Manitol (60 μm): 70 % de Manitol (180 μm); por ejemplo, de aproximadamente el 30 % de Manitol (60 μm): 60 % de Manitol (180 μm); por ejemplo, de aproximadamente el 40 % de Manitol (60 μm): 50 % de Manitol (180 μm).

Las proporciones de Manitol (200 μm): otro manitol (por ejemplo, Manitol (180 μm) pueden variar desde, por ejemplo, 1:0 hasta 2:0. Por ejemplo, pueden ser de aproximadamente el 20 % de Manitol (200 μm): 80 por ciento de las otras formas de manitol; por ejemplo, de aproximadamente el 30 % de Manitol (200 μm): 70 % de las otras formas de manitol; por ejemplo, de aproximadamente el 40 por ciento de Manitol (60 μm): 60 % de las otras formas de manitol.

45 El manitol puede tener una densidad a granel de 0,4 a 0,6 g/ml, por ejemplo, de 0,45 a 0,55 g/ml.

50 La composición puede comprender del 20 al 99,99 % en peso; por ejemplo, del 30 al 99,99 % en peso; por ejemplo, del 40 al 99,99 % en peso; por ejemplo, del 50 al 99,99 % en peso; por ejemplo, del 60 al 99,99 % en peso; por ejemplo, del 70 al 99,99 % en peso; por ejemplo, del 75 al 99,99 % en peso; por ejemplo, del 20 al 60 % en peso; por ejemplo, del 25 al 55 % en peso, por ejemplo, del 30 al 50 % en peso; por ejemplo, de aproximadamente el 20 % en peso; por ejemplo, del 85 al 99,9 %, por ejemplo, del 90 al 99,5 %, por ejemplo, del 92 al 97 %, por ejemplo, del 93 al 96 % en peso; del alcohol de azúcar, por ejemplo, del manitol, basándose en el peso total de la composición, por ejemplo, del producto final adecuado para su administración oral, o de una forma intermedia del mismo. Por ejemplo, puede comprender aproximadamente, por ejemplo, de aproximadamente el 25 % en peso; por ejemplo, de aproximadamente el 30 % en peso; por ejemplo, de aproximadamente el 35 % en peso; por ejemplo, de

aproximadamente el 40 % en peso; por ejemplo, de aproximadamente el 45 % en peso; por ejemplo, de aproximadamente el 50 % en peso; por ejemplo, de aproximadamente el 55 % en peso; por ejemplo, de aproximadamente el 60 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 70 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 80 % en peso por ejemplo, de aproximadamente el 90 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 92 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 94 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 95 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 96 % en peso del alcohol de azúcar, por ejemplo, del manitol.

La composición preferentemente comprende además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, palmitoestearato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, aceite de canola, aceite vegetal hidrogenado, tal como aceite de ricino hidrogenado (por ejemplo, Cutina® o Lubriwax® 101), aceite mineral, laurilsulfato de sodio, óxido de magnesio, dióxido de silicio coloidal, fluido de silicona, polietilenglicol, alcohol polivinílico, benzoato de sodio, talco, poloxámero o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Por ejemplo, el lubricante comprende estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral, dióxido de silicio coloidal, polietilenglicol, o una mezcla de los mismos, por ejemplo, estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral, o una mezcla de los mismos. En una realización específica, el lubricante consiste en estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral, o una mezcla de los mismos, por ejemplo, consiste en estearato de magnesio, o una mezcla de estearato de magnesio con otro lubricante.

La composición comprende preferentemente del 0,01 al 5 % en peso del lubricante, por ejemplo, de estearato de magnesio, por ejemplo, del 0,5 al 3 % en peso, del 1 al 2 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 3 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 2 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % por ciento en peso, de aproximadamente el 0,05 % por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

La composición puede comprender uno o más excipientes adicionales, tales como un aglutinante. El aglutinante se puede seleccionar a partir de polivinil-pirrolidona, metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, y mezclas de los mismos. Cuando se utiliza, el aglutinante se puede incluir en una cantidad del 1 al 8 %, por ejemplo, del 3 al 6 % en peso, basándose en el peso total de la composición.

El uso de un aglutinante aumenta la resistencia del gránulo de la formulación, que es particularmente importante para las granulaciones finas. Se prefieren particularmente la celulosa microcristalina y la metilcelulosa, en las que se requiera una alta dureza del comprimido y/o un tiempo de desintegración más largo. Puede preferirse la hidroxipropilcelulosa, cuando se requiera una desintegración más rápida. Cuando sea apropiado, también puede añadirse xilitol como un aglutinante adicional, por ejemplo, en adición a la celulosa microcristalina, por ejemplo, en una cantidad de hasta el 30 % en peso, por ejemplo, de hasta el 20 % en peso; por ejemplo, de hasta el 10 % en peso del alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol o xilitol o una mezcla de los mismos. La composición de la invención se refiere a una composición sólida adecuada para su administración oral, o a una forma intermedia de la misma, por ejemplo, a una formulación que se puede utilizar para preparar una composición sólida adecuada para su administración oral. La composición puede estar en la forma de un gel blando, polvo, gránulos, o esferas, o en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un comprimido o cápsula, por ejemplo, un comprimido secado por congelación. Las composiciones de la presente invención son adecuadas para su encapsulación en una cubierta de cápsula oralmente administrable, en particular en una cubierta de gelatina dura o en una cápsula de HPMC (hipromelosa). Por ejemplo, pueden ser composiciones que se rellenan utilizando la tecnología de dosificación de líquidos para la cápsula de gelatina dura. La solución que contiene el compuesto de la invención, se puede dosificar en una cápsula, que se rellena previamente con el alcohol de azúcar, como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo, manitol.

De manera alternativa, las composiciones pueden compactarse en comprimidos. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse, por ejemplo, con talco o con un polisacárido (por ejemplo, celulosa), o con un recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa.

La composición de la invención no se refiere a una inyección ni a otra composición parenteral.

Cuando la composición farmacéutica es una forma de dosificación unitaria, cada dosificación unitaria puede contener de 0,01 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,02 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,03 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,06 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,10 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,12 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,13 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,14 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,15 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,16 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,17 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,18 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,20 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,22 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,25 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,30 mg a 0,40 mg, por ejemplo, de 0,35 mg a 0,40 mg.

En una realización adicional, cada dosificación unitaria puede contener de 0,050 mg a 0,350 mg, por ejemplo, de 0,050 mg a 0,325 mg, por ejemplo, de 0,060 mg a 0,350 mg, por ejemplo, de 0,060 mg a 0,325 mg, por ejemplo, de

0,125 mg a 0,350 mg, por ejemplo, de 0,125 mg a 0,325 mg.

En una realización específica, cada dosificación unitaria contiene aproximadamente 0,125 mg o aproximadamente 0,250 mg. En otra realización específica, cada dosificación unitaria contiene ya sea aproximadamente 0,03 mg, aproximadamente 0,06 mg, aproximadamente 0,125 mg, aproximadamente 0,250 mg o aproximadamente 0,325 mg.

5 Por ejemplo, cuando está en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación unitaria de la composición de la invención puede contener aproximadamente 0,40 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,30 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,25 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,20 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,15 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,14 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,13 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,12 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,11 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,10 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,06 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,05 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,04 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,03 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,02 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,375 mg, por ejemplo, 0,325 mg, por ejemplo, 0,175 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,135 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,125 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,115 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,105 mg.

15 Por ejemplo, la composición farmacéutica de la invención está en una dosificación unitaria, por ejemplo, es una cápsula o comprimido, y comprende aproximadamente 0,06 mg, o aproximadamente 0,125 mg, o aproximadamente 0,250 mg, o aproximadamente 0,325 mg, o aproximadamente 0,375 mg del modulador del receptor S1P de la invención, por ejemplo, del clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol.

20 Las composiciones de la invención pueden mostrar buenas características de estabilidad como se indica mediante los ensayos de estabilidad convencionales, por ejemplo, que tiene una estabilidad en vida de anaquel de hasta uno, dos o tres años, e incluso más tiempo. Como se define en la presente, las composiciones farmacéuticas estables se refieren a las composiciones farmacéuticas que no contienen impurezas o que contienen impurezas que están presentes en una cantidad aceptable, por ejemplo, cuando se almacenan a temperatura ambiente, en particular en vista de los Reglamentos y Requerimientos de las Autoridades Reguladoras de la Salud. Las características de estabilidad se pueden determinar, por ejemplo, mediante la medición de los productos de descomposición mediante análisis de HPLC después de almacenarse un número particular de veces, a temperaturas particulares, por ejemplo, a 20 °C, a 40 °C o a 60 °C, y/o en condiciones de alta humedad.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden producirse mediante los procesos convencionales, por ejemplo, mediante los procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Los procedimientos que pueden utilizarse son conocidos en la materia, por ejemplo, los descritos en L. Lachman *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3ª Edición, 1986, H. Sucker *et al.*, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4ª Edición (Springer Verlag, 1971), y Remington's Pharmaceutical Sciences, 13ª Edición, (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores.

35 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la producción de una composición farmacéutica, que comprende:

- (a) mezclar el estabilizante, por ejemplo, una ciclodextrina, con el modulador del receptor S1P; y opcionalmente moler y/o granular la mezcla obtenida
- 40 (b) mezclar el relleno, por ejemplo, el alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol; opcionalmente moler y/o granular la mezcla obtenida;
- (c) opcionalmente moler y/o granular la mezcla obtenida en (b); y
- (d) mezclar la mezcla molida y/o granulada obtenida en (b) o en (c) con un lubricante.

En el paso (b), el relleno, por ejemplo, el alcohol de azúcar, por ejemplo, el manitol, se puede moler y/o granular opcionalmente antes de mezclarse con la mezcla obtenida en el paso (a).

45 En otra realización de la invención, la composición de la invención puede producirse mediante un proceso que comprende:

- (a) mezclar el estabilizante, por ejemplo, una ciclodextrina, con el modulador del receptor S1P; y opcionalmente moler y/o granular la mezcla obtenida;
- 50 (a1) mezclar el aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa) de la invención con un alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol; y opcionalmente moler y/o granular la mezcla obtenida;
- (b) mezclar las mezclas obtenidas en los pasos (a) y (a1);
- (c) opcionalmente moler y/o granular la mezcla obtenida en (b); y
- (d) mezclar la mezcla molida y/o granulada obtenida en (b) o en (c) con un lubricante.

Mediante el empleo de este proceso, se obtiene una preparación que tiene un buen nivel de contenido y uniformidad de la mezcla (es decir, una distribución sustancialmente uniforme del modulador del receptor S1P a través de toda la composición), tiempo de disolución, y estabilidad.

5 El modulador del receptor S1P, por ejemplo, el clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, opcionalmente se puede micronizar y/o pre-tamizar, por ejemplo, con un tamiz de malla de 400 a 500 µm, antes del paso (a), con el objeto de retirar los grumos. El paso de mezcla (a) puede comprender adecuadamente mezclar el modulador del receptor S1P y el relleno, por ejemplo, alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol, en cualquier licuadora o mezcladora adecuada, por ejemplo, por 100 a 400 revoluciones.

10 El proceso puede llevarse a cabo mediante la mezcla en seco de los componentes. En esta realización, el paso de molienda (a), (a1), o (c), puede comprender adecuadamente pasar la mezcla obtenida en (a) o (a1) a través de un tamiz, que preferentemente tiene un tamaño de malla de 400 a 500 µm. El paso del proceso (a) puede comprender el paso de mezclar la cantidad total del modulador del receptor S1P al principio con una ciclodextrina, con el objeto de formar a pre-mezcla. Posteriormente, se añade la cantidad de alcohol de azúcar requerida a la pre-mezcla.

15 El paso (a), (a1) o (c), también puede comprender el paso de añadir una solución de aglutinante, por ejemplo, metilcelulosa y/o xilitol, por ejemplo, una solución acuosa, a la mezcla. De manera alternativa, el aglutinante se añade a la mezcla seca y se añade agua en el paso de granulación.

La mezcla molida obtenida en (a) o (a1) puede mezclarse opcionalmente una vez más antes de mezclarse con el lubricante. El lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, preferentemente se tamiza previamente, por ejemplo, con un tamiz de 800 a 900 µm, antes de mezclarse.

20 De manera alternativa, puede emplearse un proceso de granulación húmeda. En esta realización, el modulador del receptor S1P se solubiliza preferentemente en un disolvente con el estabilizante, por ejemplo, ciclodextrina, y se pulveriza sobre la mezcla seca del relleno deseado, por ejemplo, alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol. La mezcla obtenida de relleno/modulador del receptor S1P, por ejemplo, la mezcla de alcohol de azúcar/modulador del receptor S1P, por ejemplo, la mezcla de manitol/modulador del receptor S1P, puede mezclarse en seco entonces con otro
25 aglutinante, tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. Entonces se añade el disolvente, y la mezcla se granula, por ejemplo, utilizando un granulador automatizado. La granulación se seca entonces y se muele. El disolvente puede ser agua.

30 De manera alternativa, puede emplearse un proceso de recubrimiento por pulverizado. En esta realización, se pulveriza el DS en solución (DS + CD) sobre gránulos de azúcar o sobre gránulos de manitol, se evapora el disolvente, y los gránulos secos se encapsulan entonces en cápsulas de gelatina dura o de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los disolventes utilizados para preparar la solución de DS solución podrían ser agua (acuosa) o etanol (no acuosa).

Si es deseable, puede añadirse una cantidad adicional de aglutinante en el paso (d) a la mezcla obtenida en (b).

35 El proceso puede comprender un paso adicional de formar comprimidos o de encapsular la mezcla obtenida en (d), por ejemplo, en una cápsula de gelatina dura, utilizando un dispositivo de encapsulación automatizado. Las cápsulas pueden colorearse o marcar para impartir una apariencia individual y para hacerlas instantáneamente reconocibles. El uso de tintes puede servir para mejorar la apariencia, así como para identificar las cápsulas. Los tintes adecuados para utilizarse en farmacia típicamente incluyen carotinoides, óxidos de hierro y clorofila. Preferentemente, las cápsulas de la invención se marcan utilizando un código.

40 De acuerdo con la invención, se proporciona un proceso para la producción de una composición sólida para la administración oral de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol en forma libre, en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o en una forma derivada de fosfato, el cual comprende los pasos de: (i) mezclar un compuesto seleccionado a partir de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, una sal farmacéuticamente
45 aceptable del mismo, y un derivado de fosfato del mismo, con un estabilizante, por ejemplo, una ciclodextrina, en un disolvente; (ii) mezclar un relleno, por ejemplo, alcohol de azúcar, a la mezcla obtenida en el paso (i); (iii) añadir el disolvente; (iv) granular, (v) secar, moler, mezclar, y (vi) opcionalmente formar comprimidos o encapsular.

Opcionalmente, puede mezclarse un aglutinante, por ejemplo, mezclado en seco, en la mezcla obtenida en el paso (ii) y/o en el paso (iii). En una realización específica, en el paso (ii), el relleno utilizado, por ejemplo, el alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol, se seca por pulverizado.

50 Mediante el empleo de este proceso, se obtiene una preparación que tiene un buen nivel de contenido y uniformidad de la mezcla (es decir, una distribución sustancialmente uniforme del fármaco a través de toda la composición), y estabilidad.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles, ya sea solas o bien en combinación con otros agentes activos, para el tratamiento y la prevención de las afecciones, por ejemplo, como se desvelan en los documentos US 5.604.229, WO 97/24112, WO 01/01978, US 6.004.565, US 6.274.629 y JP-14316985, los contenidos de las cuales se incorporan en el presente documento como referencia.

5 En particular, las composiciones farmacéuticas son útiles para:

- a) el tratamiento y la prevención de 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 para la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped, tal como ocurre algunas veces en seguida del trasplante de médula ósea; en particular en el tratamiento de rechazo de alo- y xeno-injerto agudo o crónico, o en el trasplante de células productoras de insulina, por ejemplo, células de islotes pancreáticos;
- 10 b) el tratamiento y la prevención de enfermedad autoinmune o de afecciones inflamatorias, por ejemplo, enfermedades crónicas de larga duración, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria del intestino, hepatitis, etc.;

15 La esclerosis múltiple toma varias formas, presentándose nuevos síntomas ya sea en ataques separados (formas recurrentes) o bien acumulándose lentamente a través del tiempo (formas progresivas). Como se define en el presente documento, la esclerosis múltiple se refiere, pero no se limita a, esclerosis múltiple remitente recurrente (RRMS) o esclerosis múltiple primaria progresiva (PPMS), por ejemplo, esclerosis múltiple remitente recurrente (RRMS).

20 De acuerdo con la presente invención, los términos "tratamiento" o "tratar", se refieren tanto al tratamiento profiláctico como preventivo, así como al tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, que incluye el tratamiento de los pacientes en riesgo de contraer la enfermedad o el trastorno, o de los que se sospeche que han contraído la enfermedad o el trastorno, así como de los pacientes que estén enfermos o que hayan sido diagnosticados por padecer de la enfermedad o del trastorno.

25 Como se define en el presente documento, el tratamiento de esclerosis múltiple se refiere a, pero no se limita a, reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas, retardar el progreso de los síntomas o de los trastornos asociados con la esclerosis múltiple, o retardar la acumulación de la discapacidad física inducida por la esclerosis múltiple.

Los síntomas o los trastornos asociados con la esclerosis múltiple abarcan síntomas neurológicos, discapacidad física y cognitiva, y trastornos neuropsiquiátricos.

30 En consecuencia, en aspectos adicionales, la presente invención proporciona:

1. Una composición como se ha definido anteriormente, para utilizarse en el tratamiento o en la prevención de una enfermedad o afección como se ha definido anteriormente.
2. Un método para el tratamiento de un sujeto que necesite inmunomodulación, el cual comprende administrar al sujeto, una cantidad efectiva de una composición como se ha definido anteriormente.
- 35 3. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección como se ha definido anteriormente, el cual comprende administrar al sujeto, una composición como se ha definido 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 afección como se ha definido anteriormente.

40 Ahora se describirá la invención con referencia a las siguientes realizaciones específicas.

Ejemplo 1

El FTY720 se disuelve en agua para formar aproximadamente el 20 por ciento (solución A). Se disuelve HP- β CD en agua para formar aproximadamente el 15 por ciento (solución B). Se añade manitol en un granulador de bajo esfuerzo cortante, y se pulverizan las soluciones A y B. El material granulado obtenido de esta manera se seca en una secadora de bandejas establecida a 60 °C. Los gránulos secos se muelen entonces a través de un molino Frewitt unido a un tamiz de malla 18. Los gránulos molidos se mezclan con estearato de magnesio en una mezcladora de bandeja.

45

Los gránulos lubricados se comprimen para formar comprimidos de la dosis deseada de 0,04 mg, y entonces se encapsulan para conseguir la dosis deseada de 0,125 mg, que contiene:

50

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad por mini-comprimido de 0,040 mg (mg)	Cantidad por cápsula de 0,125 mg (mg)
FTY720 HCl ¹	0,0448	0,140
Manitol USP	3,755	11,735
Hidroxi-propil-beta-ciclodextrina (HP-β CD)	0,120	0,375
Estearato de magnesio	0,040	0,125
¹ 1.0 parte de FTY720 es equivalente a 1,119 partes de FTY720, sal de HCl.		

Ejemplo 2

5 La composición con hidrox-beta-ciclodextrina del Ejemplo 1 se utiliza para procesar el polvo a granel para mini comprimidos y cápsulas.

Tabla 2 Resultados de uniformidad de la mezcla con el total de productos de degradación

	Ensayo %FTY720	Degradación Total	Equilibrio de Masa	Intervalo / Promedio
	96,9	0,1	97,1	93,8 - 99,2 %RSD: 2,3
	95,7	0,1	95,9	
	98,9	0,3	99,2	
	93,6	0,2	93,8	

10 La Tabla 2 muestra los resultados de uniformidad de la mezcla para la mezcla final con una RSD del 2,3 %, que indica que no hubo problemas de segregación después de la mezcla final. La mezcla final se comprime entonces en mini-comprimidos y se encapsula.

Los comprimidos son de un peso de 4 mg, suministrando una dosis de 40 microgramos de fármaco.

ES 2 610 966 T3

Tabla 3 Estabilidad bajo diferentes condiciones, que incluye la condición de estrés de 50°C/75 % de humedad relativa (RH)

Condición de Estabilidad/Puntos del tiempo	Ensayo %FTY720		Grados Totales			Equilibrio de Masa		
	Con CD	HP-β Sin CD	Con CD	HP-β Sin CD	Con CD	HP-β Sin CD		
Semana 0	100,19	95,02	0	0,0	100,2	95,0		
50D - Seco / 2 semanas	98,97	94,12	0,5	0,7	99,4	94,8		
50D - 75% RH / 2 semanas	96,04	90,88	1,5	1,2	97,6	92,1		
50D - 75% RH / 12 semanas	104,25	100,23	2,5	7,0	106,7	107,2		
25D / 60% RH / 4 semanas	100,20	93,86	1,2	0,5	101,4	94,3		
50D - Seco / 4 semanas	99,04	93,99	0,6	1,4	99,6	95,4		
50D - 75% RH / 4 semanas	95,94	87,23	1,4	2,4	97,4	89,6		
CD = ciclodextrina								

5 Los datos que se encuentran más adelante muestran un producto de degradación total del 1,4 % a 50 °C/75 % de humedad relativa (RH) durante 4 semanas en la formulación con HP-β CD.

Las cápsulas se encapsulan con un peso de llenado de 14 mg para suministrar una dosis de 125 mg cada una. La tabla 4 resume los datos para la estabilidad en diferentes condiciones, que incluyen las condiciones de estrés de 50 °C/75 % RH (Humedad Relativa)

Tabla 4

Condición de Estabilidad/Puntos del tiempo	Ensayo %FTY720		% Grados Totales		Equilibrio de Masa	
	Con HP- β CD	Sin CD	Con HP- β CD	Sin CD	Con HP- β CD	Sin CD
Lote #						
Semana 0	110,04	108,48	0	0	110,0	108,5
50D - Seco / 2 semanas	111,07	110,98	0,0	0,2	111,1	111,2
50D - 75% RH / 2 semanas	108,94	106,09	0,3	0,7	109,2	106,8
5D / 12 semanas	110,75	109,89	0,4	0,1	111,2	110,0
25D / 60% RH / 12 semanas	113,01	112,46	0,3	<LOQ	113,3	112,5
50D - Seco / 12 semanas	110,47	106,29	0,4	1,2	110,9	107,4
50D - 75% RH / 12 semanas	104,25	100,23	2,5	7,0	106,7	107,2

Los datos muestran un producto de degradación total del 2,5 % en la formulación con HP- β CD.

5 Los resultados de estabilidad tanto en comprimidos como en cápsulas, indican una mayor estabilidad del FTY720 en el producto de fármaco.

Ejemplo 3

10 Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen FTY720 como sigue a continuación: Se disuelven HP-CD y FTY720 en agua para formar aproximadamente el 20 por ciento (solución A). Se disuelve HPC en agua para formar aproximadamente el 7 por ciento (solución B). Se añade manitol a una secadora de lecho fluido, y se pulveriza con las soluciones A y B. El material granulado se seca entonces a una temperatura de entrada establecida de 65 °C en la secadora de lecho fluido. Los gránulos secos se muelen entonces a través de un molino Frewitt unido a un tamiz de malla 18. Los gránulos molidos se mezclan con estearato de magnesio en una mezcladora de bandeja. Los gránulos lubricados se encapsulan para obtener la dosis deseada de 0,03 mg.

Se utiliza el mismo proceso para preparar las otras cápsulas, cuyos componentes se enlistan a continuación:

15

ES 2 610 966 T3

Tabla 5 Composición de cápsulas de 0,03, 0,06 mg, 0,125mg y 0,25 mg miligramos de FTY720

Ingrediente	Cápsula de 0,03 mg (mg)	Cápsula de 0,06 mg (mg)	Cápsula de 0,125 mg (mg)	Cápsula de 0,25 mg (mg)
FTY720 HCl ¹	0,0336	0,0671	0,140	0,280
Hidroxipropilcelulosa	0,438	0,875	0,875	1,750
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	0,145	0,289	0,301	0,603
Manitol	11,759	23,5189	23,434	46,868
Estearato de magnesio ²	0,125	0,2500	0,250	0,500
Agua, purificada ³	---	---	---	---
Peso del relleno de la cápsula (peso teórico)	12,50	25,00	25,00	50,00
Cubierta de la cápsula vacía				
Peso de la cubierta de la cápsula	48,00	48,00	48,00	48,00
Peso Total	60,50	73,00	73,00	98,00

¹ La proporción de peso molecular del HCl de FTY720 a la base de FTY720 es de aproximadamente 1.12 a 1.0.

² Origen vegetal.

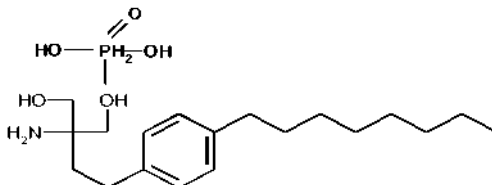
³ Se utiliza como un auxiliar granular y se remueve durante el procesamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida adecuada para administración oral, que comprende:

- 5 a) un primer compuesto seleccionado a partir de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de fosfato del mismo,
 b) un relleno, y
 c) un estabilizante que comprende una ciclodextrina o un derivado de la misma.

en la que el derivado de fosfato es de la fórmula



10 en la que la la ciclodextrina o derivado de la misma es ciclodextrina natural, una ciclodextrina ramificada, una alquil-ciclodextrina o uha hidroxialquil-ciclodextrina, y en la que la composición comprende menos de 0,5 mg del primer compuesto.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el relleno comprende un alcohol de azúcar.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el relleno comprende manitol como alcohol de azúcar.

15 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un aglutinante.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el aglutinante comprende hidroxipropilcelulosa.

6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un lubricante.

20 7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la ciclodextrina o derivado de la misma es α -ciclodextrina; β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina; hidroxipropilciclodextrina, sulfobutiléter de β -ciclodextrina, dodecaquis-2,6,O-metil- α -ciclodextrina, tetradecaquis-2,6,O-metil- β -ciclodextrina, hexadecaquis-2,6,O-metil- γ -ciclodextrina, tetradecaquis-2,6,O-etil- β -ciclodextrina, α -ciclodextrina parcialmente eterizada con con 2-hidroxipropilo, β -ciclodextrina parcialmente eterizada con 2-hidroxipropilo, α -ciclodextrina ramificada o β -ciclodextrina
 25 ramificada en la que la glucosa o maltosa se ha enlazado por medio de α -1,6-glucósido enlazado.

8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el estabilizante comprende hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

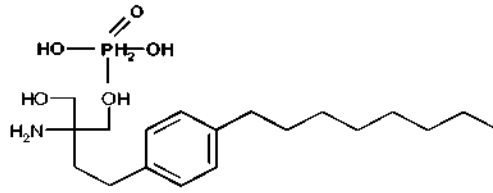
30 9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el estabilizante está presente de 0,4 a 3 veces la cantidad de 2-amino-2-[2-(4octilfenil)etil]propano- 1,3-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una proporción molar a molar.

10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el primer compuesto es 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)etil]propano-1,3-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

35 12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 en la que la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple.

13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, que comprende cada unidad de 0,03 a 0,40 mg de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil]propano-1,3-diol en forma libre, en una forma de sal farmacéuticamente aceptable y un derivado de fosfato del mismo que es de la fórmula



14. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la composición farmacéutica es un comprimido o una cápsula.