

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 432**

51 Int. Cl.:

| | |
|--------------------|-----------|
| A61K 31/135 | (2006.01) |
| A61K 47/38 | (2006.01) |
| A61P 37/06 | (2006.01) |
| A61K 9/20 | (2006.01) |
| A61K 9/48 | (2006.01) |
| A61K 9/50 | (2006.01) |
| A61K 9/28 | (2006.01) |
| A61K 9/16 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2007** E 16176663 (9)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019** EP 3103448

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden un modulador de S1P**

30 Prioridad:

26.09.2006 EP 06121299
 26.09.2006 EP 06121301
 26.09.2006 EP 06121302
 26.09.2006 EP 06121276

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

AMBÜHL, MICHAEL;
BEYER, JUTTA;
CARRENO-GOMEZ, BEGONA;
RUEGGER, COLLEEN y
VALAZZA, STEPHEN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 748 432 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden un modulador de S1P

5 Campo de la invención

La presente divulgación, con la invención según se define en las reivindicaciones independientes y de forma preferida en las reivindicaciones dependientes, se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un modulador de los receptores de esfingosina-1-fosfato, en particular un agonista de los receptores de esfingosina-1-fosfato.

10 La esfingosina-1-fosfato (que se denomina en lo sucesivo en la presente «S1P») es un lípido natural del suero. En la actualidad se conocen 8 receptores de S1P, a saber S1P1 a S1P8. Los agonistas de los receptores de S1P poseen propiedades de redireccionamiento de los linfocitos cada vez mayores.

15 Los agonistas de los receptores de S1P son compuestos inmunomoduladores que provocan una linfopenia como resultado de una redistribución, preferentemente reversible, de los linfocitos desde la circulación hasta un tejido linfático secundario, lo que provoca una inmunosupresión generalizada. Las células inmaduras son secuestradas, los linfocitos T CD4 y CD8 y los linfocitos B de la sangre son estimulados para que migren hacia los nodos linfáticos (NL) y las placas de Peyer (PP) y, de este modo, se inhibe la infiltración de células en órganos trasplantados.

20 El documento WO 2004/089341 describe composiciones que comprenden un agonista de receptores de S1P tal como 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol y un portador obligatorio en forma de alditol, tal como manitol, lo que permite fomentar una distribución uniforme del agonista de receptores de S1P y mejorar la compresibilidad y dureza de los comprimidos formados a partir de la composición.

25 El documento EP 1 201 236 describe composiciones para prevenir o tratar miocarditis víricas que contienen 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol y, sin plantear ningún problema acerca de la compatibilidad, menciona una composición de comprimido constituida por ese compuesto, lactosa, estearato de magnesio y aproximadamente un 21% en peso de «celulosa cristalina».

30 El documento CN1524518 A describe composiciones para prevenir o tratar una lesión hepática que comprenden 2-amino-2[2(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una sal de este, y menciona composiciones sólidas que comprenden un compuesto de este tipo formulado con un 33% de celulosa microcristalina, así como también lactosa, almidón y estearato de magnesio como excipientes adicionales.

35 Los diferentes moduladores de receptores de S1P conocidos muestran similitudes estructurales, que dan como resultado problemas relacionados a la hora de proporcionar una formulación adecuada. Resulta necesario disponer de una formulación que contenga un modulador de receptores de S1P que esté bien adaptada para la administración oral en forma sólida, p. ej., como un comprimido o cápsula. Además, la vía oral suele ser la vía más adecuada para la administración de fármacos, pero desafortunadamente muchos pacientes tienen dificultades a la hora de tragar, p. ej., debido a un sabor desagradable de la forma farmacéutica o al hecho de que no haya agua disponible en el momento de la ingesta. Por lo tanto, también resulta necesario disponer de una formulación oral que contenga un modulador de receptores de S1P que sea fácil de tragar, p. ej., para los niños o pacientes de edad avanzada. Además, resulta necesario disponer de un modo para producir fácilmente formas farmacéuticas de moduladores de receptores de S1P con varias concentraciones de dosificación.

40 La presente divulgación proporciona varias composiciones farmacéuticas que contienen un modulador de receptores de S1P que satisfacen estas necesidades. Las composiciones proporcionan un medio conveniente de administración sistémica de agonistas de receptores de S1P y otros moduladores, no sufren las desventajas de las formulaciones líquidas para inyección o uso oral y presentan unas propiedades fisicoquímicas y de almacenamiento satisfactorias. En particular, las composiciones de la presente invención pueden presentar un nivel elevado de uniformidad en la distribución del modulador de receptores de S1P a lo largo de la composición, así como también una estabilidad elevada. Las composiciones de la invención tal como se definen en las reivindicaciones se pueden fabricar con un equipo automatizado de alta velocidad y, por lo tanto, no requieren una encapsulación manual.

55 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden producir mediante procesos estándar, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, granulación, disolución o liofilización. Los procedimientos que se pueden utilizar son conocidos en la técnica, p. ej., los que se describen en L. Lachman *et al.* *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3.^a Ed, 1986, H. Sucker *et al.*, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4.^a Ed. (Springer Verlag, 1971) y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13.^a Ed., (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores.

60 Las composiciones de la invención pueden presentar unas características de estabilidad satisfactorias, según indican ensayos de estabilidad estándar, por ejemplo, con estabilidad durante una vida útil de hasta uno, dos o tres años e

incluso más. Preferentemente, las composiciones son estables durante al menos seis meses a temperatura ambiente. Las características de estabilidad se pueden determinar, p. ej., midiendo los productos de descomposición mediante análisis de HPLC después del almacenamiento durante tiempos particulares, a temperaturas particulares, p. ej., 20 °C, 40 °C o 60 °C.

5

Composiciones en las que el alditol está ausente

La invención proporciona una composición farmacéutica sólida adecuada para la administración oral, que comprende:

- 10 (a) un modulador de receptores de S1P, p. ej., un agonista de S1P; y
 (b) de un 75 a un 99.99% en peso de una celulosa microcristalina

15 en ausencia de un alditol,

donde el modulador de receptores de S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en una forma salina farmacéuticamente aceptable.

20 La composición puede comprender además un lubricante.

Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, palmitoestearato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, aceite de colza, aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de ricino hidrogenado (p. ej., Cutina® o Lubriwax® 101), aceite mineral, laurilsulfato de sodio, óxido de magnesio, dióxido de silicio coloidal, polietilenglicol, alcohol polivinílico, benzoato de sodio, talco, poloxámero o una mezcla de cualquiera de los anteriores.

25

Preferentemente, el lubricante comprende estearato de magnesio o un aceite vegetal hidrogenado.

30 La composición contiene preferentemente de un 0.01 a un 5% en peso del lubricante, más preferentemente de un 1 a un 3% en peso, p. ej., aproximadamente un 2% en peso, en función del peso total de la composición.

La composición puede comprender uno o más excipientes adicionales tales como portadores, aglutinantes o diluyentes.

35 La composición puede comprender un aglutinante adicional, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato de dicalcio, PVP, p. ej., celulosa, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, mucílago de almidón, acacia, ácido alginico, carboximetilcelulosa, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, óxido de polietileno, povidona, alginato de sodio o aceites vegetales hidrogenados.

40 La composición también puede incluir, o incluye como alternativa, agentes deslizantes, p. ej., sílice.

La composición puede estar en forma de polvo, gránulo o pellets o en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, como un comprimido o cápsula. Las composiciones están bien adaptadas para ser encapsuladas en una cubierta de una cápsula que se puede administrar por vía oral, en particular una cubierta de gelatina dura. Como alternativa, las composiciones se pueden prensar para formar comprimidos.

45

Los comprimidos se pueden recubrir, por ejemplo, con talco o un recubrimiento de polisacárido (p. ej., celulosa) o hidroxipropilmetilcelulosa.

50 La composición también puede comprender adicionalmente agentes desintegrantes. Algunos ejemplos de agentes desintegrantes son, por ejemplo, croscarmelosa, celulosa, crospovidona y glicolato de almidón sódico.

La composición también puede incluir, o incluye como alternativa, surfactantes, p. ej., laurilsulfato de sodio o docusato de sodio.

55

La composición también puede incluir, o incluye de forma alternativa, agentes productores de gas, p. ej., bicarbonato de sodio o ácido cítrico.

60 La composición puede comprender un aditivo para controlar la tasa de liberación. Por ejemplo, el fármaco se puede mantener dentro de una matriz polimérica hidrófoba de modo que se libere gradualmente fuera de la matriz al entrar en contacto con los fluidos corporales.

Como alternativa, el fármaco se puede mantener dentro de una matriz hidrófila que se disuelve de forma gradual o rápida en presencia de los fluidos corporales. El núcleo del comprimido puede comprender dos o más capas que tengan diferentes propiedades de liberación. Las capas pueden ser hidrófilas, hidrófobas o una mezcla de capas

65

5 hidrófilas e hidrófobas. Las capas adyacentes en el núcleo de un comprimido de multicapas se pueden separar mediante una capa de barrera insoluble o una capa de separación hidrófila. Una capa de barrera insoluble puede estar formada de materiales utilizados para formar el recubrimiento insoluble. Una capa de separación hidrófila puede estar formada de un material más soluble que las otras capas del núcleo del comprimido, de modo que, a medida que se disuelve la capa de separación, las capas de liberación del núcleo del comprimido quedan expuestas.

10 Algunos polímeros adecuados que controlan la tasa de liberación incluyen polimetacrilatos, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, polímero de ácido acrílico, polietilenglicol, óxido de polietileno, carragenano, acetato de celulosa, zeína, etc.

15 La composición puede incluir adicionalmente materiales que se hinchan cuando entran en contacto con líquidos acuosos, y los cuales pueden estar incluidos en la composición, puede incluir materiales poliméricos seleccionados entre carboximetilcelulosa sódica reticulada, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa de peso molecular elevado, carboximetilamida, copolímero de divinilbenceno-metacrilato potásico, polimetilmetacrilato, polivinilpirrolidona reticulada y alcoholes polivinílicos de peso molecular elevado.

En una realización, la composición incluye un dióxido de silicio.

20 La celulosa microcristalina puede actuar como diluyente, portador, relleno o agente espesante, y puede ser convenientemente Avicel®. El tamaño de las partículas de la celulosa microcristalina puede variar.

25 El uso de una composición de celulosa microcristalina puede ayudar a propiciar la distribución uniforme del modulador de receptores de S1P a lo largo de la celulosa microcristalina en la composición. Se puede conseguir un área superficial más elevada proporcionando un preparado de celulosa microcristalina constituido por partículas que tengan un tamaño medio más pequeño y/o una superficie más rugosa en cada partícula.

30 Además, se ha determinado que el uso de celulosa microcristalina micronizada, p. ej., con un tamaño de partícula medio de 30 µm o inferior, mejora la compresibilidad y dureza de los comprimidos formados a partir de la composición.

La composición contiene de un 75 a un 99.99% en peso de celulosa microcristalina, p. ej., de un 85 a un 99.9%, p. ej., de un 90 a un 99.5% en peso, en función del peso total de la composición.

35 Los alditos incluyen habitualmente manitol o sorbitol.

Las composiciones de la presente invención pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, pastillas, grageas, píldoras, minicomprimidos, pellets, microesferas o gránulos.

40 Cuando la composición sólida adopta la forma de pellets o gránulos, estos se pueden utilizar, después de la aplicación del recubrimiento tal como se describe posteriormente en la presente, como tales o para rellenar cápsulas, p. ej., cápsulas de gelatina dura u otros medios de almacenamiento, por ejemplo, sobres antes de la administración.

45 Los pellets y gránulos pueden tener un diámetro de 2 a 0.3 mm, por ejemplo, un «pellet normal» tiene un tamaño de 1 a 0.6 mm y un «pellet de microesfera» tiene un tamaño de 0.4 a 0.8 mm.

La presente invención también proporciona un proceso para producir una composición farmacéutica, que comprende:

50 (a) mezclar un agonista de receptores de S1P u otro modulador con celulosa microcristalina en una cantidad tal como se ha proporcionado anteriormente, p. ej., Avicel®;

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

(c) opcionalmente mezclar la mezcla molida obtenida en (b) con un lubricante.

55 Utilizando este proceso, se obtiene un preparado que tiene un buen nivel de contenido y uniformidad de la combinación (es decir, una distribución sustancialmente uniforme del modulador de receptores de S1P a lo largo de la composición), tiempo de disolución y estabilidad.

60 Opcionalmente, el modulador de receptores de S1P, clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, se puede micronizar y/o pretamizar, p. ej., con un tamiz de malla de 400 a 500 µm, antes del paso (a) con el fin de eliminar los grumos. El paso de mezcla (a) puede comprender convenientemente combinar el agonista de receptores de S1P y la celulosa microcristalina, p. ej., Avicel®, en cualquier instrumento de mezcla o combinación, p. ej., sometándolo a 100-400 revoluciones.

El proceso se puede llevar a campo mezclando los componentes en seco. En este caso, el paso de molienda (b) puede comprender convenientemente hacer pasar la mezcla obtenida en (a) a través de un tamiz, el cual tiene preferentemente un tamaño de malla de 400 a 500 μm . El paso del proceso (a) puede comprender el paso de mezclar la cantidad total de agonista de receptores de S1P en primer lugar con una cantidad pequeña de celulosa microcristalina, p. ej., Avicel®, p. ej., de un 5 a un 25% en peso del peso total de celulosa microcristalina, p. ej., Avicel®, con el fin de formar una premezcla. Posteriormente, la cantidad restante de celulosa microcristalina, p. ej. Avicel®, se añade a la premezcla. El paso (a) también puede comprender el paso de añadir una solución de aglutinante, p. ej., metilcelulosa y/o xilitol, p. ej., una solución acuosa, a la mezcla.

La mezcla molida obtenida en (b) se puede combinar opcionalmente una vez más antes de mezclarla con el lubricante. El lubricante, p. ej., estearato de magnesio, se somete preferentemente a un pretamizado, p. ej., con un tamiz de 800 a 900 μm , antes de la mezcla.

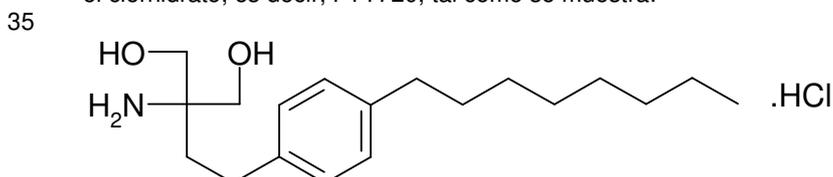
Como alternativa, se emplea un proceso de granulación por vía húmeda. En esta realización, el modulador de receptores de S1P se mezcla preferentemente en seco en primer lugar con la celulosa microcristalina deseada, p. ej., Avicel®, y la mezcla obtenida de celulosa microcristalina, p. ej., Avicel®/modulador de receptores de S1P se mezcla en seco a continuación con un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. A continuación, se añade agua y la mezcla se granula, p. ej., utilizando un granulador automatizado. A continuación, el producto de granulación se seca y se muele.

Si se desea, se puede añadir una cantidad adicional de aglutinante en el paso (c) a la mezcla obtenida en (b).

El proceso puede comprender un paso adicional de formación de comprimidos o encapsulación a partir de la mezcla obtenida en (c), p. ej., en una cápsula de gelatina dura utilizando un dispositivo de encapsulación automatizado. Las cápsulas se pueden colorear o marcar con el fin de conferirles un aspecto individual y hacer que se puedan reconocer instantáneamente. El uso de tintes puede servir para mejorar el aspecto así como también para identificar las cápsulas. Los tintes adecuados para su uso en farmacia incluyen habitualmente carotinoides, óxidos de hierro y clorofila. Preferentemente, las cápsulas se marcan utilizando un código.

30 Moduladores de S1P

El agonista de receptores de S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfeniletíl)]propano-1,3-diol en forma libre o en una forma salina farmacéuticamente aceptable (a la que se hace referencia en lo sucesivo en la presente como Compuesto A), p. ej., el clorhidrato, es decir, FTY720, tal como se muestra:



Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato y sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales de tipo acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, maleato, metanosulfonato y bencenosulfonato o, cuando proceda, sales con metales, tales como sodio, potasio, calcio y aluminio, sales con aminas, tales como trietilamina, y sales con aminoácidos dibásicos, tales como lisina. Los compuestos y sales de la presente invención engloban formas de tipo hidrato y solvato.

La composición de la presente invención puede comprender una o más sales y/o el ácido libre del modulador de S1P.

La composición de la invención contiene preferentemente de un 0.01 a un 20% en peso del modulador de receptores de S1P, más preferentemente de un 0.1 a un 10%, p. ej., de un 0.5 a un 5% en peso, en función del peso total de la composición.

50 Cuando la cápsula farmacéutica adopta una forma farmacéutica unitaria, cada dosificación unitaria puede contener convenientemente de 0.5 a 10 mg del modulador de receptores de S1P.

Uso

55 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles, ya sean solas o combinadas con otros agentes activos, para el tratamiento y la prevención de afecciones, p. ej., tal como se describe en US 5 604 229, WO 97/24112, WO 01/01978, US 6 004 565, US 6 274 629 y JP-14316985.

60 Las composiciones descritas en la presente pueden fomentar la absorción y distribución del modulador de S1P a través de la barrera hematoencefálica y hacia el interior del cerebro.

En particular, las composiciones farmacéuticas son útiles para:

a) el tratamiento y la prevención del rechazo de trasplante de tejido u órgano, por ejemplo, para el tratamiento de receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea, y la prevención de la enfermedad de injerto frente a hospedador, tal como ocurre en ocasiones tras el trasplante de médula ósea; particularmente, en el tratamiento del rechazo de alo- y xenoinjerto crónico o agudo o en el trasplante de células productoras de insulina, p. ej., células de los islotes pancreáticos;

b) el tratamiento y la prevención de una enfermedad autoinmunitaria o de afecciones inflamatorias, p. ej., esclerosis múltiple, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad intestinal inflamatoria, hepatitis, etc.;

c) el tratamiento y la prevención de miocarditis vírica y enfermedades víricas provocadas por miocarditis vírica, incluida la hepatitis y el sida.

La invención se refiere, en una realización, al tratamiento de afecciones inflamatorias. En un ejemplo, la invención se refiere a composiciones para el control y/o la supresión de la secreción y activación de mastocitos para aliviar afecciones inflamatorias, p. ej., en el cerebro como en la esclerosis múltiple.

También se proporciona, con fines de divulgación de referencia, un método para proteger a sujetos que padecen esclerosis múltiple frente a la inflamación neurodegenerativa del cerebro, que comprende la administración a dichos sujetos de una composición tal como se describe en la presente, por ejemplo, una composición que comprende un agonista de S1P u otro modulador.

Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar en la administración en una cantidad que sea terapéuticamente eficaz frente a una enfermedad o afección que se puede tratar mediante la administración del modulador de receptores de S1P.

La cantidad exacta del modulador de receptores de S1P o una sal farmacéuticamente aceptable de este que se ha de administrar puede variar ampliamente. La dosis puede depender del compuesto particular, la vía de administración, la tasa de administración, la naturaleza de la enfermedad o afección que se esté tratando, y el género, la edad y el peso corporal del paciente. La dosis también puede depender de la existencia, naturaleza y grado de cualesquiera efectos secundarios adversos que puedan acompañar a la administración de la formulación farmacéutica o concentrado. Habitualmente, se administra a los niños una dosis de 0.5 a 5 mg del Compuesto A, que es el modulador de receptores de S1P.

La composición de la presente invención y cualquier concentrado para su dilución y la solución farmacéutica respectiva se pueden utilizar de forma combinada con otro(s) inmunosupresor(es), esteroide(s) tal(es) como prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona y similares, o un agente antiinflamatorio no esteroideo. La administración de una combinación de agentes activos puede ser simultánea o consecutiva, administrándose uno cualquiera de los agentes activos en primer lugar. La dosificación de los agentes activos de un tratamiento combinado puede depender de la eficacia y el sitio de acción de cada agente activo, así como también de efectos sinérgicos entre los agentes para su uso en una terapia combinada.

La invención se refiere especialmente a las siguientes realizaciones:

(A) Una composición farmacéutica sólida adecuada para la administración oral, que comprende:

(a) un modulador de receptores de S1P; y

(b) de un 75 a un 99.99% en peso de una celulosa microcristalina

en ausencia de un alditol,

donde el modulador de receptores de S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en una forma salina farmacéuticamente aceptable.

(B) Una composición de acuerdo con el párrafo (A), que comprende de un 85 a un 99.9% en peso de celulosa microcristalina.3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de un 90 a un 99.5% en peso de la celulosa microcristalina.

(C) Una composición de acuerdo con el párrafo (A), que comprende de un 0.5 a un 5% en peso de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

(D) Una composición de acuerdo con cualquiera de los párrafos precedentes (A) a (C) , donde el modulador de receptores de S1P es el clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol.

(E) Una composición de acuerdo con el párrafo (A) en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, grageas, píldoras, minicomprimidos, pellets, microesferas o gránulos.

(F) Una composición de acuerdo con el párrafo (A) en forma de un polvo, un gránulo o pellets.

(G) Una composición de acuerdo con el párrafo (A) en forma de un comprimido.

(H) Una composición de acuerdo con el párrafo (A) en forma de una cápsula.

(I) Un proceso para producir una composición farmacéutica del párrafo (A), que comprende los pasos de:

(a) mezclar el modulador de receptores de S1P con la celulosa microcristalina;

(b) moler la mezcla obtenida en (a); y

(c) mezclar la mezcla molida obtenida en (b) con un lubricante.

A continuación, la invención se describirá haciendo referencia a los siguientes Ejemplos específicos.

Ejemplo de referencia 1

El compuesto micronizado correspondiente a la sal clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) se mezcla y tamiza con el agente de celulosa microcristalina, p. ej., Avicel PH 102. A continuación, la mezcla se muele en un dispositivo Frewitt MGI (Key International Inc. EE. UU.) utilizando un tamiz de malla 30. Se tamiza estearato de magnesio utilizando un tamiz de malla 20 y se combina con la mezcla de FTY720/celulosa. A continuación, se combina la croscarmelosa para producir una composición del producto.

A continuación se muestra un ejemplo para un núcleo de comprimido de 80 mg redondo de 6 mm obtenido mediante compresión directa:

| Ingrediente | mg/dosis |
|-------------------------------------------------|----------|
| FTY720 HCl | 1.40 |
| Celulosa microcristalina, p. ej., Avicel PH 102 | 73.80 |
| Estearato de magnesio | 0.80 |
| Croscarmelosa | 4.00 |

Como alternativa, una composición de comprimido con núcleo se puede prensar en una prensa para comprimidos utilizando un troquel de 7 mm para formar comprimidos de 120 mg, un ejemplo de los cuales puede ser:

| Ingrediente | mg/dosis |
|-----------------------|----------|
| FTY720 HCl | 1.40 |
| Manitol M200 | 116.20 |
| Estearato de magnesio | 2.40 |

1 mg de FTY720 en forma libre es equivalente a 1.12 mg de la sal FTY720 HCl.

Ejemplo de referencia 2

En un ejemplo adicional, se repite el proceso del Ejemplo 1 con la excepción de que el estearato de magnesio se reemplaza por Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

Ejemplo de referencia 3

5 En un Ejemplo adicional, los comprimidos se preparan como se ha descrito en los Ejemplos 1 y 2, con la excepción de que FTY720 se reemplaza en cada caso por el clorhidrato de 2-amino-2-[2-[4-(1-oxo-5-fenilpentil)fenil]etil] propano-1,3-diol.

Ejemplos de referencia 4 a 7

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

| | Ejemplo 4 | Ejemplo 5 | Ejemplo 6 | Ejemplo 7 |
|----------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 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 |
| 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 |

* La cantidad de xilitol indicada entre paréntesis se utilizó como aglutinante

15 En un granulador de lecho fluido (modelo MP-01, Powrex), se colocan FTY720, D-manitol y xilitol, se mezclan durante cinco minutos y se granulan a la vez que se pulveriza solución aglutinante, a continuación se secan hasta que la temperatura de salida alcanza 40 °C. Las condiciones de granulación son las que se muestran a continuación. Se hace pasar polvo seco a través de un tamiz de malla 24, se añade a la cantidad especificada de relleno y lubricante, y se mezclan en una mezcladora (mezcladora tubular, WAB) durante tres minutos con el fin de preparar el polvo para compresión.

20 El polvo resultante se prensa utilizando una máquina de formación de comprimidos (Cleanpress correct 12 HUK, Kikushui Seisakusho) con un punzón de 7 mm de d.i. x 7.5 mm de R con una fuerza de compresión de 9800 N.

25 Condiciones de granulación:

| <u>Artículo</u> | <u>Configuración</u> |
|-----------------------------------------------|------------------------|
| Cantidad introducida | 1170 g |
| Volumen del aire de entrada | 50 m ³ /min |
| Temperatura del aire de entrada | 75 °C |
| Tasa de flujo de la solución de pulverización | 15 mL/min |
| Presión de aire de la pulverización | 15 N/cm ² |
| Volumen de aire de la pulverización | 30 L/min |
| Volumen de la solución aglutinante | 351 mL |

Ejemplo de referencia 8

30 Un ejemplo de composición de recubrimiento en polvo:

ES 2 748 432 T3

Los componentes se premezclan con cizallamiento elevado y a continuación se granulan por vía húmeda mezclándolos con agua en condiciones de cizallamiento elevado. La mezcla granulada se seca en una secadora de lecho fluido para reducir el contenido de humedad hasta por debajo de un 3% en peso. Los gránulos secos se muelen y se micronizan hasta obtener un polvo.

5

| Ingrediente | Composición (% p/p) |
|-------------------------------------------------------|---------------------|
| copolímero de metacrilato-amonio, p. ej., Eudragit RS | 46.5 |
| hidroxipropilcelulosa, p. ej., Klucel | 28.0 |
| dióxido de titanio | 15.0 |
| lago de aluminio | 5.0 |
| polietilenglicol 6000 | 5.0 |
| dióxido de silicio coloidal, p. ej., Aerosil 200 | 0.5 |

Ejemplo de referencia 9

Un ejemplo de composición de recubrimiento en polvo:

10

| Ingrediente | Composición (% p/p) |
|-------------------------------------------------------|---------------------|
| copolímero de metacrilato-amonio, p. ej., Eudragit RS | 39.75 |
| hidroxipropilcelulosa, p. ej., Klucel | 39.75 |
| dióxido de titanio | 15.0 |
| lago de aluminio | 5.0 |
| dióxido de silicio coloidal, p. ej., Aerosil | 0.5 |

Ejemplo de referencia 10

Un ejemplo de composición de recubrimiento líquida (dispersión acuosa):

15

En las estaciones de secado o fusión, se confiere energía a las superficies del núcleo para fundir el polvo o secar el líquido y proporcionar un recubrimiento uniforme sobre las superficies expuestas del núcleo. La energía se proporciona mediante radiación enfocada, preferentemente en la región del infrarrojo; la potencia energética necesaria vendrá determinada principalmente por el material del recubrimiento. Después de la fusión o el secado, el recubrimiento se fija mediante enfriamiento, utilizando un soplador de aire.

20

| Ingrediente | Composición (% p/p) |
|----------------------------|---------------------|
| hidroxipropilmetilcelulosa | 70 |
| glicerol | 7 |
| óxido de hierro amarillo | 23 |

Ejemplo de referencia 11

Un ejemplo para un comprimido de 127 mg redondo de 7 mm para desintegración rápida de acuerdo con la presente invención:

25

| Ingrediente | mg/dosis |
|-------------|----------|
| | |

| | |
|------------------------------------------------------------|-------|
| FTY720 HCl | 0.56 |
| Manitol comprimible de forma directa, p. ej., Parteck M200 | 82.54 |
| Silicato de calcio | 36.00 |
| Estearato de magnesio | 0.90 |
| Crospovidona | 7.00 |

El comprimido se puede fabricar utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, el comprimido se puede fabricar combinando todos los ingredientes y pensándolos adicionalmente para obtener comprimidos y/o mediante granulación y/o micronización y compresión adicional de los gránulos para obtener comprimidos.

5

Ejemplo de referencia 12

Se prepara una formulación de desintegración rápida, la cual comprende gelatina (3%), manitol como agente formador de estructuras (1-5%), edulcorantes y agentes saborizantes.

10

La gelatina y el manitol se añaden al agua y se calientan hasta 40 °C para que se disuelvan. La solución de gelatina/manitol se enfría hasta 23 °C y se mezcla con el principio activo, p. ej., un agonista de S1P u otro modulador. El contenido total de sólidos es inferior a un 50%. La suspensión se enfría en primer lugar hasta 15 °C para evitar la sedimentación de la suspensión antes de iniciar la liofilización (con recubrimiento o sin recubrimiento).

15

Ejemplo de referencia 13

Como el Ejemplo 12, con la excepción de que el manitol se reemplaza por sorbitol.

Ejemplo 1

20

El compuesto micronizado correspondiente a la sal clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) se mezcla y tamiza con el agente de celulosa microcristalina, p. ej., Avicel PH 102. A continuación, la mezcla se muele en un dispositivo Frewitt MGI (Key International Inc. EE. UU.) utilizando un tamiz de malla 30. Se tamiza estearato de magnesio utilizando un tamiz de malla 20 y se combina con la mezcla de FTY720/celulosa. A continuación, se combina la croscarmelosa para producir una composición del producto.

25

A continuación se muestra un ejemplo para un núcleo de comprimido de 80 mg redondo de 6 mm obtenido mediante compresión directa:

30

| Ingrediente | mg/dosis |
|-------------------------------------------------|----------|
| FTY720 HCl | 1.40 |
| Celulosa microcristalina, p. ej., Avicel PH 102 | 73.80 |
| Estearato de magnesio | 0.80 |
| Croscarmelosa | 4.00 |

Ejemplo 2

El Compuesto A micronizado, p. ej., la sal clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) se tamiza y 116.7 g del compuesto tamizado se mezclan con 9683.3 g de un agente de celulosa microcristalina. A continuación, la mezcla se muele en un dispositivo Frewitt MGI (Key International Inc. EE. UU.) utilizando un tamiz de malla 30. Se tamiza estearato de magnesio utilizando un tamiz de malla 20 y 200 g del compuesto tamizado se combinan con la mezcla de FTY720 para producir una composición del producto.

35

ES 2 748 432 T3

A continuación, la composición del producto se comprime con una prensa para comprimidos utilizando un troquel de 7 mm para formar comprimidos de 120 mg, cada uno de los cuales contiene:

| | | |
|----|-------------------------------------------------|----------|
| 5 | Compuesto A, p. ej., FTY720 * | 1.4 mg |
| | Celulosa microcristalina, p. ej., Avicel PH 102 | 116.2 mg |
| | Estearato de magnesio | 2.4 mg |
| 10 | Total | 120 mg |

* 1 mg de Compuesto A en forma libre es equivalente a 1.12 mg de FTY720.

Ejemplo 3

15 En un ejemplo adicional, se repite el proceso del Ejemplo 2 con la excepción de que el estearato de magnesio se reemplaza por Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

Ejemplo 4

20 FTY720 y la celulosa microcristalina, p. ej., Avicel PH 102 se tamizan cada uno por separado utilizando un tamiz de malla 18. Se mezclan 1.9 g de FTY720 tamizado con 40 g de agente de celulosa microcristalina tamizada durante 120 revoluciones en una mezcladora a 32 rpm. A continuación, la mezcla de FTY720 se tamiza a través de un tamiz de malla 35.

25 La mezcla de FTY720 tamizada se añade a un granulador junto con 340.1 g adicionales de celulosa microcristalina, p. ej., Avicel PH 102 y 12 g de hidroxipropilcelulosa. La mezcla se mezcla durante 3 minutos. A continuación, se añade agua a una velocidad de 100 mL/minuto y la mezcla se granula durante 2 minutos. El producto de granulación se transfiere a una secadora de bandejas y se seca a 50 °C durante 150 minutos.

30 A continuación, la mezcla se muele en un dispositivo Frewitt MGI utilizando un tamiz de malla 35. Se tamiza estearato de magnesio y se combinan 6 g del compuesto tamizado durante 90 revoluciones a 32 rpm con la mezcla de FTY720 para producir una composición del producto que presenta una distribución sustancialmente uniforme del agonista de receptores de S1P a lo largo de la celulosa microcristalina, p. ej., Avicel PH 102 en la combinación.

35 A continuación, la composición del producto se utiliza para rellenar carcasas de gelatina dura de tamaño 3 en un dispositivo de encapsulación H & K 400. Se añaden 120 mg de la composición del producto a cada cápsula. Por consiguiente, cada cápsula contiene:

| | | |
|----|--------------------------|-----------|
| | FTY720 * | 0.56 mg |
| | Celulosa microcristalina | 114.04 mg |
| | Hidroxipropilcelulosa | 3.6 mg |
| | Estearato de magnesio | 1.8 mg |
| 40 | Total | 120 mg |

Ejemplo 5

45 En un ejemplo adicional, se repite el proceso del Ejemplo 4 con la excepción de que el estearato de magnesio se reemplaza por Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

Ejemplo 6

50 En un ejemplo adicional, se repite el proceso del Ejemplo 4 con la excepción de que la hidroxipropilcelulosa se reemplaza por hidroxipropilmetilcelulosa.

Ejemplo 7

55 Se tamiza FTY720 micronizado utilizando un tamiz de 425 µm (malla 40). Se mezclan 58.35 g del compuesto tamizado con 4841.65 g de celulosa microcristalina, p. ej., Avicel PH 102 en una mezcladora de contenedores Bohle de 25 L durante 240 revoluciones de combinación. A continuación, la mezcla se muele en un dispositivo Frewitt MGI utilizando un tamiz de malla de 425 µm y la mezcla molida se combina una vez más. Se tamiza estearato de magnesio y se

combinan 100 g del compuesto tamizado durante con la mezcla de FTY720 para producir una composición del producto que presenta una distribución sustancialmente uniforme del agonista de receptores de S1P a lo largo de la combinación.

5 A continuación, la composición del producto se utiliza para rellenar carcasas de gelatina dura de tamaño 3 en un dispositivo de encapsulación H & K 400. Se añaden 120 mg de la composición del producto a cada cápsula. Por consiguiente, cada cápsula contiene:

| | | |
|----|--------------------------|----------|
| 10 | FTY720 * | 1.4 mg |
| | Celulosa microcristalina | 116.2 mg |
| | Estearato de magnesio | 2.4 mg |
| 15 | Total | 120 mg |

Ejemplos 8 y 9

20 En ejemplos adicionales, se preparan cápsulas tal como se ha descrito en el Ejemplo 7, con la excepción de que cada cápsula contiene las siguientes cantidades de cada componente:

| | <u>Ejemplo 8</u> | <u>Ejemplo 9</u> | |
|----|--------------------------|------------------|--------|
| 25 | FTY720 * | 2.8 mg | 5.6 mg |
| | Celulosa microcristalina | 114.8 mg | 112 mg |
| | Estearato de magnesio | 2.4 mg | 2.4 mg |
| 30 | Total | 120 mg | 120 mg |

Ejemplos 10 a 12

35 En ejemplos adicionales, se preparan cápsulas tal como se ha descrito en los Ejemplos 7 a 9, con la excepción de que el estearato de magnesio se reemplaza en cada caso por Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

Ejemplos de referencia 14 a 24

40 En ejemplos adicionales, se preparan cápsulas o comprimidos tal como se ha descrito en los Ejemplos 1 a 11, con la excepción de que FTY720 se reemplaza en cada caso por el clorhidrato de 2-amino-2-[2-[4-(1-oxo-5-fenilpentil)fenil]etil]propano-1,3-diol.

Ejemplos 13 a 15

45 Se producen composiciones farmacéuticas que contienen los siguientes ingredientes:

| | <u>Ejemplo 13</u> | <u>Ejemplo 14</u> | <u>Ejemplo 15</u> | |
|--|--------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| | FTY720 | 5g | 10 g | 100 g |
| | Celulosa microcristalina | 991 g | 986 g | 897 g |
| | Metilcelulosa SM-25 | 4 g | 4 g | 3 g |
| | Total | 1000 g | 1000 g | 1000 g |

50 Se mezclan FTY720 y una proporción de la celulosa microcristalina, p. ej., Avicel PH 102 igual al peso de FTY720 o el doble en una mezcladora Microspeed de tipo MS-5 (Palmer, EE. UU.) durante 2 minutos a 1200 rpm. La celulosa microcristalina restante se añade a la mezcla y se mezcla durante 2 minutos adicionales. Se suministran 80 o 60 mililitros de una solución de metilcelulosa SM-25 al 5% a partir de una tolva y se granulan en las mismas condiciones. La mezcla se extruye a través de un tamiz con aperturas de 0.4 mm utilizando una extrusora de tipo RG-5. El material extruido se seca a 65 °C con un granulador de lecho fluidizado de tipo STREA I (Patheon, Canadá) y a continuación se tamiza a través de un tamiz de malla 24. Las partículas finas que pasan a través de un tamiz de malla 60 se eliminan.

ES 2 748 432 T3

Los gránulos finos obtenidos se utilizan para rellenar cápsulas con una máquina de rellenado de cápsulas Zuma (100 mg por cápsula).

Ejemplo 16 y Ejemplo de referencia 25

- 5 Un ejemplo de una formulación de comprimidos que comprende 1.25 mg de FTY720 que se puede obtener mediante granulación por vía húmeda.

Composición para granulación por vía húmeda (Ejemplo de referencia 25):

| Ingrediente | mg/comprimido | % |
|-------------------------------|---------------|--------|
| FTY HCl | 1.49 | 1.49 |
| HPMC 3 cps | 3.00 | 3.00 |
| Líquido de granulación acuoso | q.s | q.s |
| Manitol | 46.25 | 46.25 |
| Avicel PH 101 | 46.25 | 46.25 |
| Aerosil 200 | 3.01 | 3.01 |
| Croscarmelosa | 5.00 | 5.00 |
| Estearato de magnesio | 1.00 | 1.00 |
| Total | 100.00 | 100.00 |

- 10 La celulosa microcristalina se granuló por vía húmeda con una solución acuosa de FTY720 y HPMC. Tras el secado, la mezcla se tamizó y se combinó con manitol, dióxido de silicio, croscarmelosa y estearato de magnesio, y se prensó para obtener comprimidos de 100 mg redondos de 6 mm.

- 15 Esta formulación se puede fabricar como alternativa sin alditos tales como manitol, utilizando celulosa microcristalina en su lugar (Ejemplo 16):

| Ingrediente | mg/comprimido | % |
|-------------------------------|---------------|--------|
| FTY HCl | 1.49 | 1.49 |
| HPMC 3 cps | 3.00 | 3.00 |
| Líquido de granulación acuoso | q.s | q.s |
| Avicel PH 101 | 92.50 | 92.50 |
| Aerosil 200 | 3.01 | 3.01 |
| Croscarmelosa | 5.00 | 5.00 |
| Estearato de magnesio | 1.00 | 1.00 |
| Total | 100.00 | 100.00 |

Ejemplo de referencia 26

- 20 Un ejemplo de composición de recubrimiento que comprende FTY720.

Composición para recubrir pellets, minicomprimidos y comprimidos pequeños

| Ingrediente | mg/comprimido | % |
|-------------|---------------|-------|
| HPMC 3 cps | 1.62 | 11.60 |

ES 2 748 432 T3

| | | |
|----------------------|--------|--------|
| FTY HCl | 0.04 | 0.25 |
| Butilhidroxitoluol | 0.01 | 0.05 |
| Citrato de trietilo | 0.07 | 0.50 |
| Acetona | 6.12 | 43.81 |
| Etanol | 6.12 | 43.81 |
| Contenido seco total | 1.74 | 12.39 |
| Total | 100.00 | 100.00 |

- 5 El polímero HPMC también se puede reemplazar, por ejemplo, por HPC u otros polímeros comparables. El recubrimiento de FTY720 se puede aplicar a pellets, minicomprimidos o comprimidos pequeños de placebo o activos separado, por ejemplo, por un recubrimiento de protección (p. ej., HPMC) y/o cubierto con un revestimiento (p. ej., HPMC). Esta forma farmacéutica se puede utilizar para rellenar cápsulas (p. ej., HPMC o HGC) o sobres de tipo stickpack y, por lo tanto, es flexible en el sentido de que se pueden formular diferentes concentraciones de dosificación o productos combinados.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida adecuada para la administración oral, que comprende:
- 5 (a) un modulador de receptores de S1P; y
(b) de un 75 a un 99.99% en peso de una celulosa microcristalina
10 en ausencia de un alditol,
donde el modulador de receptores de S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en una
forma salina farmacéuticamente aceptable.
- 15 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de un 85 a un 99.9% en peso de
celulosa microcristalina.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de un 90 a un 99.5% en peso de la
celulosa microcristalina.
- 20 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de un 0.5 a un 5% en peso de 2-amino-
2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el modulador de
receptores de S1P es el clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol.
- 25 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, grageas,
píldoras, minicomprimidos, pellets, microesferas o gránulos.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de un polvo, un gránulo o pellets.
- 30 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de un comprimido.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de una cápsula.
- 35 10. Un proceso para producir una composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende los pasos de:
(a) mezclar el modulador de receptores de S1P con la celulosa microcristalina;
(b) moler la mezcla obtenida en (a); y
40 (c) mezclar la mezcla molida obtenida en (b) con un lubricante.