

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 500**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2013 PCT/EP2013/072767**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13190151**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2013 E 13785853 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 2996681**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende fingolimod**

30 Prioridad:

13.05.2013 WO PCT/EP2013/059807

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

01.07.2020

73 Titular/es:

SYNTHON B.V. (100.0%)

Microweg 22

6545 CM Nijmegen, NL

72 Inventor/es:

ÁLVAREZ FERNÁNDEZ, LISARDO y

DALEN VAN, FRANS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 770 500 T3

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

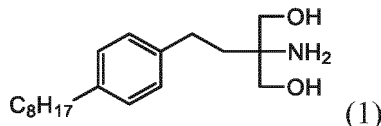
DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende fingolimod

- 5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto fingolimod como principio activo farmacéutico.

Antecedentes de la invención

- 10 El fingolimod (con frecuencia codificado como FTY 720), químicamente 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol de fórmula (1)



- 15 es un compuesto inmunomodulador farmacéuticamente activo. Es un análogo estructural de la esfingosina y su actividad farmacéutica se asocia a su actividad moduladora de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P).

En 2010, el fingolimod se convirtió en el primer fármaco oral modificador de la enfermedad aprobado para tratar la esclerosis múltiple.

- 20 El fingolimod en sí mismo es un profármaco y es fosforilado por las esfingosina cinasas en las células hepáticas para proporcionar el metabolito activo éster de fosfato de (S)-fingolimod.

- 25 El fingolimod puede formar sales de adición de ácido estables, de las cuales el clorhidrato de fingolimod es la más común.

- El producto aprobado comercializado, por ejemplo, con el nombre comercial Gilenya®, es una cápsula de cubierta dura llena de un polvo que comprende 0,56 mg de clorhidrato de fingolimod (correspondiente a 0,5 mg de base libre de fingolimod) por cápsula. El polvo comprende adicionalmente manitol como carga y una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante.
- 30

El compuesto fue descubierto por Yoshitomi y se desveló por primera vez en el documento EP 0627406. En esta patente también se han descrito dos vías básicas para su preparación.

- 35 Se han desvelado diversas composiciones farmacéuticas pulverizadas que comprenden fingolimod, que pueden servir para fines de administración oral de fingolimod a un paciente que lo necesite, en documentos de la técnica anterior.

- 40 Por tanto, el documento WO 2004/089341 desvela una composición farmacéutica sólida adecuada para la administración oral que comprende diversos agonistas del receptor de SIP y un alcohol de azúcar. El alcohol de azúcar puede actuar como diluyente, vehículo, carga o agente formador de volumen y puede ser convenientemente manitol, maltitol, inositol, xilitol y/o lactitol. Se enseña que estas composiciones no sufren las desventajas de las formulaciones líquidas para inyección o uso oral y tienen buenas propiedades fisicoquímicas y de almacenamiento. En particular, las composiciones muestran un alto nivel de uniformidad de contenido, así como una alta estabilidad.
- 45 La composición puede estar en forma de un polvo, gránulo, microgránulo o comprimido. En ejemplos de la realización preferida, el clorhidrato de fingolimod se mezcla con manitol y un lubricante y, opcionalmente, con un aglutinante tal como HPC o HPMC, se muele y/o se granula.

- 50 Aparentemente, la composición del producto comercializado Gilenya® pertenece al alcance de las composiciones que se desvelan y se reivindican en el documento WO 2004/089341.

- El documento WO 2008/037421 proporciona formulaciones que comprenden un modulador del receptor de SIP y se adaptan para la administración oral en forma sólida, que puede ser tragada fácilmente, por ejemplo, por niños o pacientes de edad avanzada. La invención proporciona formas farmacéuticas, que se desintegran rápidamente en la boca y no dependen de la presencia de un agente de enmascaramiento del sabor o de la presencia de agua para lavar la forma farmacéutica. También proporciona composiciones que comprenden un modulador del receptor de SIP, en donde la composición se recubre mediante un recubrimiento que comprende una o más resinas poliméricas y uno o más óxidos metálicos. Adicionalmente, proporciona una composición que comprende un modulador del receptor de SIP y celulosa microcristalina en ausencia de un alcohol de azúcar.
- 55

- 60 El documento WO 2009/048993 enseña que diversos moduladores del receptor de SIP que comprenden un grupo aminopropano-1,3-diol (tal como, por ejemplo, fingolimod) no son fáciles de formular en una formulación oral sólida;

solo un número limitado de excipientes son potencialmente factibles con dichos amino dioles. En particular, los azúcares reductores no se consideran adecuados debido al peligro de una reacción de Maillard con el grupo amino. Por tanto, de acuerdo con el documento WO 2009/048993, las únicas cargas adecuadas que proporcionan mezclas estables con el modulador del receptor de S1P a base de aminopropano-1,3-diol son lactosa, monohidrato de

5 lactosa, almidón de maíz, manitol, xilitol, sorbitol, sacarosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, maltodextrina y gelatina. Esta selección se respaldó mediante ensayos de estabilidad de diversas mezclas que comprendían fingolimod y el excipiente durante 1 mes a 50 °C. Además, se marcaron varios aglutinantes, disgregantes, lubricantes, reguladores de flujo, formadores de matriz, plastificantes, agentes aromatizantes y edulcorantes como adecuados para preparar formulaciones orales sólidas.

10 En resumen, las enseñanzas de la técnica anterior indican que los moduladores del receptor de S1P que comprenden un grupo aminopropano-1,3-diol no se formulan fácilmente en una formulación oral sólida estable. Aparentemente, esto se debe a la reactividad del grupo aminopropano-1,3-diol. En consecuencia, solo se ha descubierto un número limitado de excipientes farmacéuticos adecuados, en particular cargas. Por tanto, será

15 beneficioso proporcionar una composición alternativa y/o mejorada para la administración oral de fingolimod, que sea estable y tenga buenas propiedades de manipulación en la preparación de formas farmacéuticas para la administración oral.

20 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para la administración oral de fingolimod, una sal del mismo y/o un éster del mismo, composición que presenta una estabilidad mejorada tras el almacenamiento a largo plazo y tiene propiedades de manipulación ventajosas en la preparación de formas farmacéuticas finales administrables por vía oral tales como cápsulas o comprimidos.

25 En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, citrato tripotásico y, opcionalmente, un lubricante. La composición se formula preferentemente en forma de un polvo, granulado o comprimido para la administración oral. La composición puede comprender adicionalmente una sustancia de deslizamiento, preferentemente dióxido de silicio coloidal.

30 Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable de fingolimod es clorhidrato de fingolimod.

35 Preferentemente, el éster farmacéuticamente aceptable de fingolimod es fosfato de (S)-fingolimod.

Preferentemente, el lubricante es estearato de magnesio.

La relación de peso de citrato tripotásico con respecto a fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo es de 99,5:0,5 a 80:20, preferentemente de 99:1 a 90:10, calculada como base libre de fingolimod.

40 Preferentemente, la composición no comprende un aglutinante.

45 Preferentemente, la composición consiste en fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, citrato tripotásico, dióxido de silicio y, opcionalmente, un lubricante.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un proceso para preparar dicha composición farmacéutica, que comprende las etapas de

- 50 a) mezclar fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo con citrato tripotásico;
 b) opcionalmente, tamizar, moler y/o granular la mezcla obtenida en la etapa a); y
 c) opcionalmente mezclar la mezcla de la etapa a) o de la etapa b) con un lubricante.

55 En un tercer aspecto, la invención se refiere al uso de citrato tripotásico para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

60 En un cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, citrato tripotásico y, opcionalmente, un lubricante, para su uso como medicamento, preferentemente en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección que puede tratarse mediante fingolimod, más preferentemente para tratar la esclerosis múltiple.

Descripción detallada de la invención

65 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral y a formas farmacéuticas orales, que comprenden fingolimod. "Fingolimod" es un nombre utilizado genéricamente para 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol y se usará de esta manera a lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique

expresamente de manera diferente.

5 El fingolimod comprende un grupo amino básico y, en consecuencia, puede formar sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos. De acuerdo con su uso previsto, se prefieren los ácidos farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables, sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, fórmico, acético, propiónico, oxálico, malónico, maleico, fumárico, láctico, cítrico, málico, tartárico, metanosulfónico, bencenosulfónico, naftalenodisulfónico, etc. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida es el clorhidrato de fingolimod.

10 El fingolimod también comprende dos grupos hidroxilo y, en consecuencia, puede formar uno o más ésteres con uno o más ácidos inorgánicos u orgánicos. De acuerdo con su uso previsto, se prefieren los ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos enumerados en el párrafo anterior pueden emplearse ventajosamente, sin ninguna restricción a otros ácidos adecuados. Si solo se sustituye un grupo hidroxilo, se forma un compuesto con un carbono quiral. En consecuencia, los ésteres pueden ser de configuración (R), conformación (S) o pueden ser una mezcla racémica de los mismos. El término "éster" de acuerdo con la presente invención cubre cualquiera de estas posibilidades, a menos que se indique específicamente lo contrario. Un éster farmacéuticamente aceptable preferido es éster de fosfato de fingolimod, preferentemente éster de fosfato de (S)-fingolimod.

20 Puede existir fingolimod en estado sólido, una sal y/o un éster del mismo, como un material amorfo o cristalino. Pueden existir materiales cristalinos en diferentes modificaciones polimórficas. Además, pueden ser sustancialmente anhidros o pueden existir en forma de un hidrato y/o un solvato. Cualquier modificación de este tipo se incluye dentro de las expresiones "fingolimod", "sal de fingolimod" y "éster de fingolimod" a lo largo de la presente memoria descriptiva.

25 El fingolimod, una sal del mismo o un éster del mismo están disponibles en el mercado o pueden obtenerse mediante procesos conocidos en la técnica.

30 Las características esenciales de las composiciones de la presente invención son fingolimod o una sal o un éster del mismo, y citrato tripotásico. El citrato tripotásico es un compuesto conocido aprobado en particular para su uso en alimentos y como agente farmacéutico en el tratamiento de la gota, la arritmia y la cistinuria. Su uso como excipiente farmacéutico en la preparación de formas farmacéuticas orales parece no ser habitual. El citrato tripotásico es un compuesto hidrosoluble estable y puede obtenerse en el mercado o mediante procesos conocidos en la técnica. El citrato tripotásico existe en forma no hidratada (anhidra) y en forma hidratada (por ejemplo, monohidrato). La expresión "citrato tripotásico" abarca ambas formas.

35 El presente inventor descubrió que el citrato tripotásico formó composiciones estables con fingolimod o sales o ésteres del mismo. La estabilidad de dichas composiciones en ensayos de almacenamiento a largo plazo es al menos comparable con la de composiciones similares con manitol, que se considera en la técnica anterior como la carga más adecuada para formular fingolimod en composiciones farmacéuticas orales y es superior a muchas otras cargas sugeridas anteriormente. Las composiciones de la presente invención presentan buenas propiedades de manipulación, por ejemplo, fluidez, uniformidad de contenido, etc. para preparar polvos o granulados tanto para la administración oral directa como para la formación de comprimidos. Asimismo, el citrato tripotásico enmascara eficientemente el sabor desagradable de la base libre de fingolimod sin proporcionar un sabor dulce como, por ejemplo, el manitol y los alcoholes de azúcar similares.

45 En consecuencia, la presente invención proporciona una composición sólida para la administración oral que comprende fingolimod o una sal o un éster del mismo y citrato tripotásico y, opcionalmente, un lubricante en donde la relación de peso de citrato tripotásico con respecto a fingolimod o una sal o un éster del mismo es de 99,5:0,5 a 80:20, más preferentemente de 99:1 a 90:10, calculada como base libre de fingolimod.

50 En otra realización ventajosa más, la composición de la presente invención comprende citrato tripotásico como único excipiente que sirve como carga. Por tanto, en particular, la composición no comprende un alcohol de azúcar tal como manitol y/o sorbitol, un fosfato tal como fosfato de calcio y/o una celulosa tal como celulosa microcristalina.

55 La composición preferentemente comprende adicionalmente un lubricante/sustancia de deslizamiento, que mejora el flujo de la composición y minimiza la adherencia a las paredes del equipo. Los lubricantes/sustancias de deslizamiento adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, palmitoestearato de glicerilo, estearil fumarato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, lauril sulfato de sodio, óxido de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, poloxámero o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Preferentemente, el lubricante es un estearato, mucho más preferentemente estearato de magnesio. Preferentemente, la sustancia de deslizamiento es dióxido de silicio coloidal. La cantidad de lubricante/sustancia de deslizamiento es normalmente de aproximadamente el 25-100 % en peso con respecto al peso del fingolimod en la mezcla, calculada como base libre de fingolimod.

65 En una realización ventajosa, la composición no comprende ningún excipiente distinto de citrato tripotásico, dióxido de silicio coloidal y, opcionalmente, un lubricante. Por tanto, en un aspecto específico, la invención proporciona una

composición farmacéutica que consiste en fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, citrato tripotásico, dióxido de silicio coloidal y, opcionalmente, un lubricante.

5 Sin embargo, no se excluye el uso de otros excipientes. En particular, la composición puede comprender opcionalmente un aglutinante. Los aglutinantes adecuados pueden incluir una celulosa o un derivado de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. La cantidad de aglutinante puede ser normalmente del 0,05 al 5 % en peso con respecto al peso de la mezcla de fingolimod/citrato tripotásico.

10 La composición de la presente invención puede formularse en formas farmacéuticas finales para la administración oral. Dicha forma farmacéutica puede comprender una dosis de polvo o granulado que comprenda la composición de la invención, que se carga en una cápsula de cubierta dura o en un sobrecito. Dicha forma farmacéutica también puede comprender la composición de la invención comprimida en un comprimido. El comprimido es preferentemente un comprimido tragable. Opcionalmente, puede recubrirse con un recubrimiento pelicular que comprende, en
15 esencia, cualquier material de recubrimiento inerte adecuado conocido en la técnica. La forma farmacéutica comprende ventajosamente una dosis unitaria de fingolimod, que puede tener de 0,1 a 2 mg de fingolimod, preferentemente 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1,0 o 2,0 mg de fingolimod, calculada como base libre. En total, una única forma farmacéutica puede comprender ventajosamente de 10 a 200 mg de la composición. Una forma farmacéutica preferida es una cápsula de cubierta dura cargada con una dosis de la composición de la presente invención en
20 forma de un polvo o un granulado. La cápsula de cubierta dura puede prepararse ventajosamente a partir de gelatina.

En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para producir una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas de

25 a) mezclar fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo con citrato tripotásico;
b) opcionalmente, tamizar, moler y/o granular la mezcla obtenida en la etapa a); y
c) opcionalmente mezclar la mezcla de la etapa a) o la etapa b) con un lubricante.

30 Más en particular, la composición como se ha analizado anteriormente puede producirse mediante este proceso.

Sub a)

35 El fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, normalmente clorhidrato de fingolimod o éster de fosfato de fingolimod, pueden molerse y/o tamizarse previamente antes de mezclarse en la etapa a) con el fin de retirar grumos. Ventajosamente, las partículas del producto tratado pasan a través de un tamiz con un tamaño de malla de 400-800 μm (0,4-0,8 mm). En consecuencia, puede tratarse el citrato tripotásico de la misma manera.

40 La relación de peso de citrato tripotásico con respecto a fingolimod o una sal o un éster del mismo es ventajosamente de 99,5:0,5 a 80:20, más preferentemente de 99:1 a 90:10, calculada como base libre de fingolimod.

45 La etapa de mezcla a) puede comprender ventajosamente una mezcla seca o húmeda de componentes en cualquier mezclador adecuado, por ejemplo, a 100 a 400 revoluciones por minuto. La etapa de mezcla a) también comprende mezclar por partes, es decir, cuando el componente de fingolimod se mezcla en primer lugar con una pequeña cantidad de citrato tripotásico, por ejemplo, del 5 al 50 por ciento de la carga total de citrato tripotásico, con el fin de formar una premezcla. Posteriormente, la cantidad restante de citrato tripotásico se añade a la premezcla en una o más dosis.

50 Aunque no es la variante preferida, la etapa a) también puede comprender la etapa de añadir una solución aglutinante, siempre que el aglutinante sea adecuado. Anteriormente se ha proporcionado una lista de aglutinantes adecuados. Normalmente, el aglutinante se añade en una solución en un líquido adecuado, por ejemplo, en agua, alcohol o una mezcla de ambos, y la mezcla se somete a una granulación en la etapa b). Como alternativa, el aglutinante se añade a la mezcla en seco y el líquido de granulación se añade en la etapa de granulación b).

55 En la variante preferida, de hecho, no se usa ningún aglutinante.

Sub b)

60 El fin de la etapa opcional b) es modificar convenientemente las propiedades físicas de la mezcla de la etapa a) para su formulación en formas farmacéuticas medicinales. Si es adecuado, la mezcla puede tamizarse, ventajosamente a través de un tamiz de tamaño de malla de aproximadamente 400-800 μm , y/o puede molerse opcionalmente en un molino adecuado. Si es adecuado, la mezcla puede granularse en un granulador-mezclador de alta viscosidad adecuado y/o en un granulador de lecho fluido. También puede incluirse una etapa de secado, por ejemplo, dentro del proceso de granulación.

65

Sub c)

5 La mezcla con un lubricante adecuado, preferentemente con un estearato y mucho más preferentemente con estearato de magnesio, proporciona una composición en forma de partículas de flujo libre adecuada para su uso en la preparación de formas finales en estado sólido como se ha analizado anteriormente. El lubricante preferentemente se tamiza previamente, por ejemplo, con un tamiz de 800-900 µm de tamaño de malla.

10 De acuerdo con la invención, la composición de flujo libre obtenida en la etapa c), que normalmente está en forma de un polvo o granulado, se formula después en formas farmacéuticas finales medicinales. Se han analizado anteriormente formas farmacéuticas finales adecuadas.

15 En resumen, se ha manifestado una idoneidad y ventaja de usar citrato tripotásico en la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden fingolimod. En consecuencia, un aspecto específico de la presente invención se refiere a un uso novedoso y ventajoso de este compuesto, en concreto el uso de citrato tripotásico para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención y/o las formas farmacéuticas finales que las comprenden son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o afección que puede tratarse mediante fingolimod. La "enfermedad o afección que puede tratarse mediante fingolimod" como se usa en el presente documento puede comprender, sin limitación:

- 25 - el tratamiento y/o la prevención del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, en particular, el tratamiento del rechazo agudo o crónico de aloinjerto y xenoinjerto o el trasplante de células productoras de insulina;
- el tratamiento y/o la prevención de enfermedades autoinmunitarias o de afecciones inflamatorias, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis, etc.;
- 30 - el tratamiento y/o la prevención de la miocarditis vírica y enfermedades víricas provocadas por la miocarditis vírica, incluyendo hepatitis y SIDA.

La invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

35 Ejemplos

Ejemplo 1. Forma farmacéutica de cápsula que comprende 0,5 mg de fingolimod

Composición

Ingrediente	Por cápsula	Porcentaje p/p
Clorhidrato de fingolimod	0,559 mg *	1,165 %
POLVO de monohidrato de citrato tripotásico	46,823 mg	97,548 %
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	0,378 mg	0,787 %
Estearato de magnesio	0,240 mg	0,500 %
Total	48,000 mg	100,00 %
* Equivalente a 0,5 mg de base libre de fingolimod		

40 Proceso

45 Se mezclaron POLVO de monohidrato de citrato tripotásico y Aerosil y se tamizaron a través de un tamaño de malla de 0,8 mm. Se mezclaron clorhidrato de fingolimod y parte de la mezcla de monohidrato de citrato tripotásico/Aerosil y se tamizaron a través de una malla de 1,1 mm. Después, se realizaron diluciones progresivas de la sustancia farmacológica con el resto de la mezcla monohidrato de citrato tripotásico/Aerosil. Después de cada una de las adiciones, la mezcla se mezcló. Antes de la adición, la mezcla de monohidrato de citrato tripotásico/Aerosil se tamizó a través del tamaño de malla de 1,1 mm para evitar cualquier pérdida de fingolimod. El estearato de magnesio se tamizó usando un tamaño de malla de 0,8 mm, después se añadió a la mezcla en polvo y se mezcló. La mezcla final se cargó en cápsulas de gelatina dura número 3.

Composiciones

55 Se preparó una cápsula que comprendía la composición de clorhidrato de fingolimod con POLVO de monohidrato de citrato tripotásico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio de acuerdo con el Ejemplo 1 (Composición A). Se prepararon en consecuencia cápsulas similares que comprendían, en lugar de POLVO de monohidrato de citrato tripotásico, la misma cantidad de un grado diferente de citrato:

ES 2 770 500 T3

Composición B 98,335 % de POLVO de monohidrato de citrato tripotásico (sin dióxido de silicio coloidal en la formulación)

Composición C 98,335 % de citrato tripotásico anhidro (sin dióxido de silicio coloidal en la formulación)

Composición D 97,548 % de CRISTAL FINO de monohidrato de citrato tripotásico (y 0,8 % de dióxido de silicio coloidal)

5

Las cápsulas se envasaron en blíster Alu-Alu y se sometieron a ensayos de estabilidad a 25 °C/HR del 60 %, 30 °C/HR del 65 % y 40 °C/HR del 75 % en una cámara termostatzada.

10 El contenido de fingolimod, así como de impurezas, se determinó mediante HPLC. Los resultados del estudio de estabilidad fueron los siguientes:

		25 °C/HR del 60 %; tiempo (meses)			
		0 (%)	2 (%)	3 (%)	6 (%)
Composición A	Ensayo	100,50	-	98,3	98,3
	Impureza (total)	≤ 0,1	-	≤ 0,1	≤ 0,1
Composición B	Ensayo	105,1	-	100,5	
	Impureza (total)	≤ 0,1	-	≤ 0,1	
Composición C	Ensayo	102,0	97,2	98,0	95,5
	Impureza (total)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
Composición D	Ensayo	82,5	-	79,3	
	Impureza (total)	≤ 0,1	-	≤ 0,1	

		30 °C/HR del 65 %; tiempo (meses)				
		0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
Composición A	Ensayo	100,50	98,7	98,5	99,0	98,4
	Impureza (total)	≤ 0,1	≤ 0,1	0,30	≤ 0,1	≤ 0,1
Composición B	Ensayo	105,1	106,9	102,0	104,8	
	Impureza (total)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	
Composición C	Ensayo	102,0				
	Impureza (total)	≤ 0,1				
Composición D	Ensayo	82,5	79,0	79,6	80,9	
	Impureza (total)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	

		40 °C/HR del 75 %; tiempo (meses)				
		0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	6 (%)
Composición A	Ensayo	100,50	99,7	99,2	99,6	100,6
	Impureza (total)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	0,3 %	≤ 0,1
Composición B	Ensayo	105,1	-	101,7	106,1	
	Impureza (total)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	
Composición C	Ensayo	102,0	96,9	94,1	96,9	95,8
	Impureza (total)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
Composición D	Ensayo	82,5	80,9	80,2	82,7	
	Impureza (total)	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, citrato tripotásico y, opcionalmente, un lubricante, en donde la relación de peso de citrato tripotásico con respecto a fingolimod o una sal o un éster del mismo es de 99,5:0,5 a 80:20, calculada como base libre de fingolimod.
- 10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de fingolimod es clorhidrato de fingolimod.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el éster farmacéuticamente aceptable de fingolimod es fosfato de (S)-fingolimod.
- 15 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el lubricante es un estearato, preferentemente estearato de magnesio.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición no comprende un aglutinante.
- 20 6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende adicionalmente una sustancia de deslizamiento, preferentemente dióxido de silicio coloidal.
- 25 7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición consiste en fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, citrato tripotásico, dióxido de silicio coloidal y, opcionalmente, un lubricante.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición se formula en forma de un polvo, un granulado o un comprimido para la administración oral.
- 30 9. Una forma farmacéutica que comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 35 10. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende de 0,1 a 2 mg de fingolimod, preferentemente 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1,0 o 2,0 mg de fingolimod, calculado como base libre.
11. La forma farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10 en forma de una cápsula de cubierta dura.
- 40 12. Un proceso para producir una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende las etapas de
- a) mezclar fingolimod o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo con citrato tripotásico;
 - b) opcionalmente, tamizar, moler y/o granular la mezcla obtenida en la etapa a); y
 - c) opcionalmente mezclar la mezcla de la etapa a) o de la etapa b) con un lubricante.
- 45 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende adicionalmente añadir dióxido de silicio coloidal a la mezcla de la etapa a).
- 50 14. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 que comprende adicionalmente una etapa de formular la composición en una forma farmacéutica, preferentemente una forma farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11.