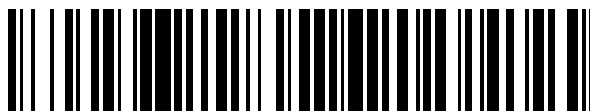


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 482**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2012** **E 16176665 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019** **EP 3143990**

54 Título: **Formulaciones que comprenden 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)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:
13.07.2020

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 2 773 482 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-octilfenil)etil]propano-1,3-diol

5 Formulaciones

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida adecuada para la administración oral, que comprende un modulador de los receptores de S1P seleccionado entre 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre y en una forma salina farmacéuticamente aceptable (fingolimod, FTY720).

10

El clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol se convirtió en el primer fármaco oral aprobado para reducir las recidivas y retrasar la evolución de la discapacidad en pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM). Previamente, los fármacos para la EM comercializados se suministraban todos ellos mediante inyecciones frecuentes, ya fuera por vía intravenosa o intramuscular, que variaban entre una vez al día y una vez a la semana dependiendo del fármaco.

15

Se cree que fingolimod reduce el número de linfocitos que circulan en el torrente sanguíneo al atrapar de manera reversible una proporción de ellos en los ganglios linfáticos. En consecuencia, el número de linfocitos activados que alcanzan el cerebro disminuye, lo que da como resultado una reducción de la destrucción inflamatoria. Se ha demostrado la eficacia de fingolimod en el tratamiento de la esclerosis múltiple en seres humanos (por ejemplo, tal 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).

20

25

En la técnica existe constancia de composiciones farmacéuticas que comprenden 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en una forma salina farmacéuticamente aceptable (fingolimod) o como un derivado de fosfato, en particular en forma de formulaciones orales, por ejemplo, tal como se describe en el documento EP1613288A cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia. El documento EP1613288A describe un comprimido que comprende 1,4 mg de la sal clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol y cápsulas que comprenden 0,56 mg, 1,0 mg o más de la sal clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol.

30

En la técnica se han descrito formas en estado sólido del clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol. Por ejemplo, el documento IPCOM000204549D describe cristales de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol preparados mezclando aproximadamente un 30% p de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol con aproximadamente un 75% p de α - o β -ciclodextrina en agua y a continuación evaporando el agua con etanol a sequedad y secando el sólido. No hay evidencia de la utilización de una cantidad baja de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol como en la presente invención, menos aún de la preparación de una composición que comprende una cantidad baja de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol que cumpla todos los requisitos de una composición farmacéutica, tal como se obtiene ahora con las composiciones de la presente invención.

35

40

Sin embargo, sigue siendo necesaria la preparación de una composición farmacéutica mejorada para la administración oral que contenga 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, en forma libre, en una forma salina farmacéuticamente aceptable o como un derivado de fosfato. En particular, es necesaria la preparación de una composición farmacéutica que se puede utilizar para administrar de una manera segura y prolongada una cantidad baja del compuesto, es decir, una composición que sea estable, homogénea y muestre una uniformidad del contenido apropiada, a la vez que contenga 0,5 mg o menos de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol.

45

Obtener una composición que sea estable, homogénea, por ejemplo, que muestre una uniformidad del contenido de la combinación y/o una uniformidad del contenido del fármaco apropiadas es especialmente crucial para una composición que contiene una cantidad baja de la sustancia activa ya que en un caso de este tipo incluso modificaciones menores de la cantidad del fármaco, por ejemplo, debidas a la degradación o falta de uniformidad, puede conllevar un impacto significativo en el contenido total del fármaco que consume el paciente. Con una cantidad limitada del fármaco en la composición, incluso una degradación limitada de este puede dar como resultado que se administre al paciente una cantidad del fármaco que es demasiado baja para proporcionar el beneficio terapéutico deseado. Por tanto, puede ser de la mayor importancia para el paciente recibir la dosificación farmacológica adecuada cada vez que él (o ella) toma su medicación con el fin de garantizar la eficacia a largo plazo del fármaco. Cuanto más bajo es el contenido del fármaco más difícil es cumplir estos requisitos. Por ejemplo, se puede mostrar que la estabilidad de la composición sólida que comprende fingolimod depende de la concentración del fármaco y, por lo tanto, cuanto menor es la concentración del compuesto más sensible se vuelve a la degradación.

50

55

60

Además, cuando se formula una composición oral que contiene 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, en forma libre, en una forma salina farmacéuticamente aceptable o como un derivado de fosfato, el experto en la técnica se enfrenta a varias dificultades debido a la naturaleza y características del compuesto. Fingolimod es inestable en presencia de

muchos excipientes, especialmente en condiciones de humedad o temperaturas elevadas: muchos excipientes farmacéuticamente aceptables no son compatibles con fingolimod, es decir, cuando se mezclan con este inducen impurezas o productos de degradación en un nivel superior al nivel aceptable para una composición farmacéutica, de acuerdo con las Autoridades Sanitarias Reguladoras. Fingolimod, en particular cuando está micronizado, también tiene una naturaleza estática y tiene la tendencia a adherirse a superficies metálicas, lo que conlleva una segregación del fármaco no despreciable durante la producción de la formulación. Esto puede presentar problemas cuando se preparan composiciones que contienen fingolimod a gran escala, en particular, composiciones que comprenden una dosificación baja del fármaco, por ejemplo, de 0,5 mg o menos.

El documento WO 2005/025553 A2 divulga en una realización FTY720 combinado con un estabilizante, tal como ciclodextrina. El documento EP 1 050 301 A1 se limita a composiciones líquidas.

El documento WO 2008/037421 A2 no divulga ciclodextrina. «Solid State Forms of 2-Amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-1,3-propanediol Hydrochloride», IP.COM Journal, marzo de 2011, ISSN: 1533-0001 y Thorstein Loftsson *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 05(10), 1996, páginas 1017-1025 no divulgan un relleno o FTY720, respectivamente.

Recientemente se ha descubierto que utilizando un estabilizante, por ejemplo, una ciclodextrina, se hace posible preparar composiciones farmacéuticas para la administración oral que comprenden una cantidad baja de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, en forma libre, en una forma salina farmacéuticamente aceptable o (únicamente a efectos de divulgación de referencia) como un derivado de fosfato, que muestran una uniformidad del contenido apropiada y son estables desde un punto de vista físico incluso durante periodos prolongados de tiempo. En particular (únicamente a efectos de una divulgación de referencia) se hace posible preparar composiciones estables que comprenden menos de 0,5 mg de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, por ejemplo, 0,25 mg o menos.

Inesperadamente, a pesar de la baja cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, ahora se minimiza la interacción de fingolimod con los otros excipientes que se necesitan para preparar una composición sólida para la administración oral.

Además, la segregación que de otra manera ocurre durante el proceso de fabricación y que conlleva una pérdida parcial de la sustancia farmacológica se reduce. Por lo tanto, las composiciones que comprenden una cantidad baja de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, por ejemplo, 0,5 mg o (únicamente a efectos de una divulgación de referencia) menos, se pueden preparar a gran escala con variaciones limitadas en el contenido farmacológico entre los diferentes lotes.

El uso de un estabilizante, concretamente uno que comprende una ciclodextrina, en el proceso de formulación permite combinar los diferentes ingredientes (sustancia activa y excipientes) de una manera que se obtiene una mezcla de un tamaño de partícula uniforme y, por lo tanto, se garantiza una distribución homogénea del contenido farmacológico en la composición final.

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

a) un compuesto seleccionado entre 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol y una sal farmacéuticamente aceptable de este,

b) un relleno,

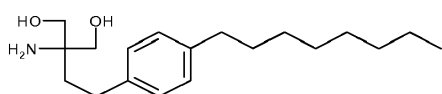
c) un estabilizante que comprende una ciclodextrina y, opcionalmente,

d) un aglutinante y/o un lubricante,

donde la composición comprende 0,5 mg del primer compuesto.

El compuesto formulado de acuerdo con la invención se selecciona entre 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre y una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, es, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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



De acuerdo con la presente invención, el compuesto puede ser una sal seleccionada entre sales de ascorbato, oxalato, fosfato, mandelato, adipato, etanosulfonato, naftaleno-1,5-disulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, aspartato, por ejemplo, L-aspartato, benzoato, 4-acetamidobenzoato, (+)-canforato, (+)-canfor-10-sulfonato, decanoato, hexanoato, octanoato, cinamato, dodecilsulfato, etano-1,2-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, glutarato, lactato, por ejemplo, DL-lactato, 1-hidroxi-2-naftoato, laureato, salicilato, clorhidrato, tartrato, mesilato, citrato, benzoato, succinato, malonato, acetato, propionato y una mezcla de estas. La sal es opcionalmente cristalina.

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

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

De acuerdo con la invención, el estabilizante se selecciona entre una ciclodextrina. El estabilizante comprende una ciclodextrina o está constituido por una ciclodextrina de este, por ejemplo, tal como se define en la presente más adelante.

El término «ciclodextrina» se refiere, por ejemplo, a una ciclodextrina natural, una ciclodextrina ramificada, una alquilciclodextrina o una hidroxialquilciclodextrina. Por ejemplo, la ciclodextrina puede ser α -ciclodextrina; β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina; hidroxipropilciclodextrina tal como hidroxipropil- α -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina; éter sulfobutílico de β -ciclodextrina; dodecakis-2,6, O-metil- α -ciclodextrina; tetradecakis-2,6, O-metil- β -ciclodextrina; hexadecakis-2,6, O-metil- γ -ciclodextrina; tetradecakis-2,6, O-etil- β -ciclodextrina; α -ciclodextrina parcialmente eterificada con 2-hidroxipropilo; β -ciclodextrina parcialmente eterificada con 2-hidroxipropilo; α -ciclodextrina ramificada y β -ciclodextrina ramificada donde la glucosa o maltosa se ha enlazado mediante un enlace α -1,6-glucosídico.

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

En otra realización de la invención, la ciclodextrina no es α -ciclodextrina ni β -ciclodextrina.

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

De acuerdo con la invención, la ciclodextrina puede estar presente en una cantidad aproximadamente 7, por ejemplo, aproximadamente 6, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, por ejemplo, aproximadamente 4 veces (proporciones ponderales) superior a la cantidad del modulador de los receptores de S1P de la invención, por ejemplo, a la cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una proporción de peso respecto a peso. Por ejemplo, la cantidad de la ciclodextrina puede ser aproximadamente 5 veces superior, por ejemplo, cuatro veces superior, por ejemplo, tres veces superior, a la cantidad del modulador de los receptores de S1P de la invención, es decir a la cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, en una proporción de peso respecto a peso.

De acuerdo con la invención, 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) superior a la cantidad del modulador de los receptores de S1P de la invención, es decir, a la cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una proporción molar respecto a molar. Por ejemplo, la cantidad de la ciclodextrina puede ser aproximadamente 3 veces o 2 veces superior a la cantidad del modulador de los receptores de S1P de la invención, es decir a la cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una proporción molar respecto a molar. En una realización la proporción molar de la ciclodextrina respecto a 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, como 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.

De acuerdo con la invención, el relleno se puede seleccionar entre un alditol, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado), fosfato de calcio y una mezcla de estos.

En una realización específica de la invención, el relleno se selecciona entre un alditol, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®) y una mezcla de estos, por ejemplo, el relleno está constituido por uno o más alditos o una mezcla de un alditol con celulosa microcristalina, por ejemplo, una mezcla de manitol con celulosa microcristalina, por ejemplo, manitol con Avicel®.

De acuerdo con la invención, la proporción ponderal del alditol (por ejemplo, manitol o una mezcla de manitol con otro alditol) respecto 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 ponderal 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 alditos con otro relleno como se ha mencionado anteriormente. Por ejemplo, el relleno es una mezcla de uno o más alditos con un segundo componente seleccionado entre metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; por ejemplo, el relleno es una mezcla de uno o más alditos 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 estos. Por ejemplo, la proporción ponderal de alditol (por ejemplo, manitol o una mezcla de manitol con otro alditol) respecto al almidón (por ejemplo, almidón de maíz o almidón pregelatinizado o una mezcla de estos) 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 ponderal 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 un 0,1 a aproximadamente un 90% en peso, por ejemplo, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 30%, por ejemplo, de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 30% en peso; por ejemplo, de aproximadamente un 15 a aproximadamente un 30% en peso; por ejemplo, de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 30% en peso, por ejemplo, de aproximadamente un 10%, por ejemplo, de aproximadamente un 15%, por ejemplo, de aproximadamente un 20%, por ejemplo, de aproximadamente un 25%, por ejemplo, de aproximadamente un 30%, por ejemplo, de aproximadamente un 35%, por ejemplo, de aproximadamente un 40%, por ejemplo, de aproximadamente un 45%, por ejemplo, de aproximadamente un 50%, por ejemplo, de aproximadamente un 55%, por ejemplo, de aproximadamente un 60%, por ejemplo, de aproximadamente un 65% en peso, en función del peso total de la composición, por ejemplo, en el producto final o una forma intermedia de este.

De acuerdo con la invención, los desintegrantes se pueden seleccionar entre crospovidona, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado o una mezcla de estos), croscarmelosa de sodio y una mezcla de estos. En un ejemplo,

- 5 el desintegrante puede comprender de aproximadamente un 1 a un 6% en peso, por ejemplo, de un 2 a un 5% en peso, por ejemplo, de un 3 a un 4% en peso de croscovidona. Puede comprender de aproximadamente un 4 a un 12% en peso, por ejemplo, de aproximadamente un 5 a un 10% en peso, por ejemplo, de aproximadamente un 6 a un 8% en peso de almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado o una mezcla de estos). El desintegrante puede comprender
- 10 En una realización, el desintegrante puede comprender una mezcla de croscovidona, almidón pregelatinizado y croscarmelosa de sodio. Por ejemplo, puede comprender de aproximadamente un 5 a un 30% en peso, por ejemplo, de un 10 a un 25% en peso, por ejemplo, de un 15 a un 20% en peso de croscarmelosa de sodio.
- De acuerdo con la invención, el alditol se puede seleccionar entre manitol, maltitol, inositol, xilitol, lactitol y una mezcla de estos. Por ejemplo, el alditol es un alditol sustancialmente no higroscópico, por ejemplo, manitol, por ejemplo, D-manitol.
- 15 Se puede utilizar un único alditol, o una mezcla de dos o más alditoles, por ejemplo, una mezcla de manitol y xilitol, por ejemplo, en una proporción de 1:1 a 4:1.
- En una realización particular, se prepara el alditol a partir de una composición secada por pulverización, por ejemplo, la composición de manitol, que tiene un área superficial específica elevada. El uso de este tipo de composición de manitol puede ayudar a propiciar una distribución uniforme del modulador de los receptores de S1P a lo largo del manitol en la composición. Se puede conseguir un área superficial más elevada proporcionando un preparado de alditol, por ejemplo manitol, constituido por partículas que tengan un tamaño medio más pequeño y/o una superficie más rugosa en cada partícula. También se ha observado que el uso de alditol secado por pulverización, por ejemplo, manitol, por ejemplo, con un tamaño de partícula medio de 300 μm o inferior, mejora la compresibilidad y dureza de los comprimidos formados a partir de la composición.
- 25 En una realización de la invención, el área superficial de un único punto del preparado de alditol, por ejemplo, manitol, es de 1 a 7 m^2/g , por ejemplo, de 2 a 6 m^2/g o de 3 a 5 m^2/g . El preparado de manitol puede tener convenientemente 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 .
- 30 Por ejemplo, el manitol tiene partículas con una media de 60 μm , o el manitol puede ser Parteck M200. En una realización específica, se puede utilizar 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 estos.
- 35 Las proporciones de manitol (60 μm):manitol (180 μm) pueden variar de, por ejemplo, 1:0 a 2:0, por ejemplo, de 1:2 a 1:5. Por ejemplo, puede ser de aproximadamente un 20% de manitol (60 μm):70% de manitol (180 μm); por ejemplo, de aproximadamente un 30% de manitol (60 μm):60% de manitol (180 μm); por ejemplo, de aproximadamente un 40% de manitol (60 μm):50% de manitol (180 μm).
- 40 Las proporciones de manitol (200 μm):otro manitol (por ejemplo, manitol 180 μm) pueden variar de, por ejemplo, 1:0 a 2:0. Por ejemplo, pueden ser de aproximadamente un 20% de manitol (200 μm):80% de las otras formas de manitol; por ejemplo, de aproximadamente un 30% de manitol (200 μm):70% de las otras formas de manitol; por ejemplo, de aproximadamente un 40% de manitol (60 μm):60% de las otras formas de manitol.
- 45 El manitol puede tener una densidad aparente de 0,4 a 0,6 g/mL, por ejemplo, de 0,45 a 0,55 g/mL.
- La composición puede comprender de un 20 a un 99,99% en peso; por ejemplo, de un 30 a un 99,99% en peso; por ejemplo, de un 40 a un 99,99% en peso; por ejemplo, de un 50 a un 99,99% en peso; por ejemplo, de un 60 a un 99,99% en peso; por ejemplo, de un 70 a un 99,99% en peso; por ejemplo, de un 75 a un 99,99% en peso; por ejemplo, de un 80 a un 99,99% en peso; por ejemplo, de un 85 a un 99,9%, por ejemplo, de un 90 a un 99,5%, por ejemplo, de un 92 a un 97%, por ejemplo, de un 93 a un 96% en peso; del alditol, por ejemplo, del manitol, en función del peso total de la composición, por ejemplo, del producto final adecuado para la administración oral o una forma intermedia de este. Por ejemplo, puede comprender aproximadamente, por ejemplo, aproximadamente un 25% en peso; por ejemplo, aproximadamente un 30% en peso; por ejemplo, aproximadamente un 35% en peso; por ejemplo, aproximadamente un 40% en peso; por ejemplo, aproximadamente un 45% en peso; por ejemplo, aproximadamente un 50% en peso; por ejemplo, aproximadamente un 55% en peso; por ejemplo, aproximadamente un 60% en peso, por ejemplo, aproximadamente un 70% en peso, por ejemplo, aproximadamente un 80% en peso, por ejemplo, aproximadamente un 90% en peso, por ejemplo, aproximadamente un 92% en peso, por ejemplo, aproximadamente un 94% en peso, por ejemplo, aproximadamente un 95% en peso, por ejemplo, aproximadamente un 96% en peso, del alditol, por ejemplo, del manitol.
- 60 La composición preferentemente comprende 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, 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
- 5 o una mezcla de estos, por ejemplo, estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral o una mezcla de estos. En una realización específica el lubricante está constituido por estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral o una mezcla de estos, por ejemplo, está constituido por estearato de magnesio o una mezcla de estearato de magnesio con otro lubricante.
- 10 La composición comprende preferentemente de un 0,01 a un 5% en peso del lubricante, por ejemplo, de estearato de magnesio, por ejemplo, de un 0,5 a un 3% en peso, de un 1 a un 2% en peso, por ejemplo, de aproximadamente un 3% en peso, por ejemplo, de aproximadamente un 2% en peso, de aproximadamente un 1% en peso, de aproximadamente un 0,5% en peso, de aproximadamente un 0,05% en peso, en función del peso total de la composición.
- 15 La composición puede comprender uno o más excipientes adicionales tales como un aglutinante. El aglutinante se puede seleccionar entre polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y una mezcla de estas. Cuando se utiliza, el aglutinante se puede incluir en una cantidad de un 1 a un 8%, por ejemplo, de un 3 a un 6% en peso, en función del peso total de la composición.
- 20 El uso de un aglutinante incrementa la resistencia del gránulo de la formulación, lo que es especialmente importante para granulados finos. Se prefieren especialmente la celulosa microcristalina y la metilcelulosa cuando se necesitan una dureza del comprimido elevada y/o un tiempo de desintegración prolongado. Se puede preferir la hidroxipropilcelulosa cuando se necesita una desintegración más rápida. Cuando proceda, también se puede añadir xilitol como un aglutinante adicional, por ejemplo, además de la celulosa microcristalina, por ejemplo, en una cantidad de hasta un 30% en peso, por ejemplo,
- 25 de hasta un 20% en peso; por ejemplo, de hasta un 10% en peso del alditol, por ejemplo, manitol o xilitol o una mezcla de estos.
- La composición de la invención se refiere a una composición sólida adecuada para la administración oral, o (a efectos de una divulgación de referencia) a una forma intermedia de esta, por ejemplo, se puede utilizar una formulación para
- 30 preparar una composición sólida adecuada para la administración oral. La composición puede estar en forma de un gel blando, polvo, gránulo o microgránulos o en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, como un comprimido o cápsula, por ejemplo, un comprimido liofilizado. Las composiciones de la presente invención 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 o una cápsula HPMC (hipromelosa). Por ejemplo, pueden ser composiciones para un relleno utilizando la tecnología
- 35 para dispensar líquidos para una cápsula de gelatina dura. La solución que contiene el compuesto de la invención se puede dispensar en una cápsula que se ha rellenado previamente con el alditol como se ha definido anteriormente en la presente, por ejemplo, manitol.
- Como alternativa, las composiciones se pueden prensar para formar comprimidos. Los comprimidos se pueden recubrir
- 40 opcionalmente, por ejemplo, con talco o un recubrimiento de polisacárido (por ejemplo, celulosa) o hidroxipropilmetilcelulosa.
- La composición de la invención no se refiere a una inyección u otra composición parenteral.
- 45 Cuando la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria, cada dosificación unitaria puede contener, divulgado a efectos de referencia, de 0,01 mg a 5 mg del modulador de los receptores de S1P, por ejemplo, de 0,01 mg a 1 mg, por ejemplo, de 0,01 mg a 0,7 mg, por ejemplo, de 0,03 a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,05 mg a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,06 mg a 0,50 mg, por ejemplo de 0,10 mg a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,12 a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,13 mg a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,14 mg a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,15 mg a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,16 mg a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,17 mg a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,18 mg a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,19 mg a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,20 mg a 0,50 mg, por ejemplo, de 0,21 mg a 0,50 mg, por ejemplo, a 0,22 mg a 0,50 mg, por ejemplo, a 0,23 mg a 0,50 mg, por ejemplo, a 0,24 mg a 0,50 mg, por ejemplo, a 0,25 mg a 0,50 mg, por ejemplo, a 0,26 mg a 0,50 mg, por ejemplo, a 0,27 mg a 0,50 mg, por ejemplo, a 0,28 mg a 0,50 mg, por ejemplo, a 0,29 mg a 0,50 mg, por ejemplo, a 0,30 mg a 0,50 mg, por ejemplo, a 0,32 mg a 0,50 mg, por ejemplo, a 0,34 mg a 0,50 mg.
- 50
- 55 En otra realización divulgada a efectos de referencia, 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.
- 60

En una realización adicional divulgada a efectos de referencia, cada dosificación unitaria puede comprender 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.

5 En una realización específica englobada por la invención, cada dosificación unitaria contiene 0,500 mg.

En otra realización específica divulgada a efectos de referencia, cada dosificación unitaria contiene aproximadamente 0,03 mg, aproximadamente 0,06 mg, aproximadamente 0,125 mg, aproximadamente 0,250 mg, aproximadamente 0,325 mg o aproximadamente 0,500 mg.

10

Por ejemplo, cuando está en una forma farmacéutica unitaria, cada dosificación unitaria de la composición de la invención puede contener aproximadamente 0,50 mg, o, divulgado a efectos de referencia, por ejemplo, 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

20

Por ejemplo, la composición farmacéutica divulgada a efectos de referencia está en una dosificación unitaria, por ejemplo, es una cápsula o un 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 de los receptores de S1P de la invención, por ejemplo, clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol.

25

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. Tal como se define en la presente, la expresión «composiciones farmacéuticas estables» se refiere a composiciones farmacéuticas que no contienen impurezas o contienen impurezas que están presentes en una cantidad aceptable, por ejemplo, en almacenamiento a temperatura ambiente, en particular teniendo en cuenta los requisitos y regulaciones de las Autoridades Sanitarias Reguladoras. Las características de estabilidad se pueden determinar, por ejemplo, midiendo los productos de descomposición mediante análisis de HPLC después del almacenamiento durante tiempos particulares, a temperaturas particulares, por ejemplo, 20 °C, 40 °C o 60 °C, y/o en condiciones de humedad elevada.

35

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden producir mediante procesos estándar, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Los procedimientos que se pueden utilizar son conocidos en la técnica, por ejemplo, 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.

40

En un aspecto, la presente divulgación, a efectos de referencia, se refiere a un proceso para producir una composición farmacéutica, que comprende:

45

(a) mezclar el estabilizante, por ejemplo, una ciclodextrina, con el modulador de los receptores de S1P; y opcionalmente moler y/o granular la mezcla obtenida

(b) mezclar el relleno, por ejemplo, el alditol, por ejemplo, manitol; opcionalmente moler y/o granular la mezcla obtenida;

50

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

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

55

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

En otra realización de la divulgación, a efectos de referencia, la composición de la invención se puede producir mediante un proceso que comprende:

60

(a) mezclar el estabilizante, por ejemplo, una ciclodextrina, con el modulador de los receptores de S1P; y opcionalmente moler y/o granular la mezcla obtenida

- (a1) mezclar el aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa) de la invención con un alditol, por ejemplo, manitol; y opcionalmente moler y/o granular la mezcla obtenida;
- 5 (b) mezclar las mezclas obtenidas en el paso (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 (c) con un lubricante.
- 10 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 los receptores de S1P a lo largo de la composición), tiempo de disolución y estabilidad.
- 15 Opcionalmente, el modulador de los receptores de S1P, por ejemplo, clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, se puede micronizar y/o pretamizar, por ejemplo, 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 modulador de los receptores de S1P y el relleno, por ejemplo, alditol, por ejemplo, manitol, en cualquier instrumento de mezcla o combinación adecuado, por ejemplo, sometiénolo de 100 a 400 revoluciones.
- 20 El proceso se puede llevar a cabo mezclando los componentes en seco. En esta realización, el paso de molienda (a), (a1) o (c) puede comprender convenientemente hacer pasar la mezcla obtenida en (a) o (a1) a través de un tamiz, el cual tiene preferentemente un tamaño de malla de 400 a 500 μm . El paso (a) del proceso puede comprender el paso de mezclar la cantidad total del modulador de los receptores de S1P en primer lugar con una ciclodextrina con el fin de formar una premezcla. Posteriormente, se añade la cantidad de alditol requerida a la premezcla.
- 25 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. Como alternativa, el aglutinante se añade a la mezcla en seco y se añade agua en el paso de granulación.
- 30 La mezcla molida obtenida en (a) o (a1) se puede combinar opcionalmente una vez más antes de mezclarla con el lubricante. El lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, se somete preferentemente a un pretamizado, por ejemplo, con un tamiz de 800 a 900 μm , antes de la mezcla.
- 35 Como alternativa, se puede emplear un proceso de granulación por vía húmeda. En esta realización, el modulador de los receptores de 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, alditol, por ejemplo, manitol. La mezcla del relleno/modulador de los receptores de S1P obtenida, por ejemplo, mezcla de alditol/modulador de los receptores de S1P, por ejemplo, mezcla de manitol/modulador de los receptores de S1P, se puede mezclar en seco a continuación con otro aglutinante tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. A continuación, se añade el disolvente
- 40 y la mezcla se granula, por ejemplo, utilizando un granulador automático. A continuación, el producto de granulación se seca y se muele. El disolvente puede ser agua.
- 45 Como alternativa, se puede emplear un proceso de recubrimiento por pulverización. En esta realización, el DS en solución (DS + CD) se pulveriza sobre microesferas de azúcar o microesferas de manitol, el disolvente se evapora y las microesferas secas se encapsulan a continuación en cápsulas de gelatina dura o HPMC. Los disolventes utilizados para preparar la solución de DS podrían ser agua (acuoso) o etanol (no acuoso).
- Si se desea, se puede añadir una cantidad adicional de aglutinante en el paso (d) a la mezcla obtenida en (b).
- 50 El proceso puede comprender un paso adicional de formación de comprimidos o encapsulación a partir de la mezcla obtenida en (d), por ejemplo, en una cápsula de gelatina dura utilizando un dispositivo de encapsulación automático. 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.
- 55 Preferentemente, las cápsulas de la invención se marcan utilizando un código.
- 60 De acuerdo con la divulgación a efectos de referencia, se proporciona un proceso para producir una composición sólida para la administración oral de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre, en una forma salina farmacéuticamente aceptable o en una forma de derivado de fosfato, que comprende los pasos de (i) mezclar un compuesto seleccionado entre 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un derivado de fosfato de este, con un estabilizante, por ejemplo, una ciclodextrina, en un disolvente; (ii) mezclar un relleno, por ejemplo, alditol, con la mezcla obtenida en el paso (i); (iii) añadir el disolvente; (iv) granular, (v) mezclar, moler, combinar y (vi) opcionalmente formar comprimidos o encapsular.

Opcionalmente, se puede mezclar una aglutinante, por ejemplo, mezclar en seco, con la mezcla obtenida en el paso (ii) y/o el paso (iii). En una realización específica, en el paso (ii) el relleno utilizado, por ejemplo, el alditol, por ejemplo, manitol, se seca por pulverización.

5 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 fármaco a lo largo de la composición) y estabilidad.

10 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, por ejemplo, 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, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia.

En particular, las composiciones farmacéuticas son útiles para:

15 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, por ejemplo, células de los islotes pancreáticos;

20 b) el tratamiento y la prevención de una enfermedad autoinmunitaria o (como divulgación a efectos de referencia) de afecciones inflamatorias, por ejemplo, enfermedades crónicas a largo plazo, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad intestinal inflamatoria, hepatitis, etc.

25 La esclerosis múltiple adopta varias formas, donde los nuevos síntomas ocurren en ataques discretos (formas recurrentes) o se acumulan lentamente a lo largo del tiempo (formas progresivas). Tal como se define en la presente, la esclerosis múltiple se refiere, sin carácter limitante, a esclerosis múltiple con recaídas y remisiones (EMRR) o esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP), por ejemplo, EMRR.

30 De acuerdo con la presente invención, los términos «tratamiento» o «tratar» se refieren tanto al tratamiento profiláctico o preventivo como al tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluido el tratamiento de pacientes que corren el riesgo de contraer la enfermedad o trastorno, o que se sospecha que han contraído la enfermedad o trastorno, así como también pacientes que están enfermos o a los que se les ha diagnosticado que padecen la enfermedad o trastorno.

35 Tal como se define en la presente, el tratamiento de la esclerosis múltiple se refiere, sin carácter limitante, a la reducción de la frecuencia de las exacerbaciones clínicas, el retraso de la evolución de los síntomas o trastornos asociados con la esclerosis múltiple o el retraso de la acumulación de discapacidad física inducida por la esclerosis múltiple.

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

En consecuencia, en aspectos adicionales, la presente divulgación proporciona:

45 1. Una composición tal como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección tal como se ha definido anteriormente.

2. Un método para tratar a un sujeto que necesita inmunomodulación, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición tal como se ha definido anteriormente.

50 3. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección tal como se ha definido anteriormente, que comprende administrar al sujeto una composición tal como se ha definido anteriormente.

4. El uso de una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección tal como se ha definido anteriormente.

55 A continuación, la invención se describirá haciendo referencia a las siguientes realizaciones específicas.

Referencia - Ejemplo 1

60 Se disuelve FTY720 en agua para formar aproximadamente 20 por ciento (solución A). Se disuelve HP- β -CD en agua para formar aproximadamente 15 por ciento (solución B). Se añade manitol en un granulador de bajo cizallamiento y se pulverizan las soluciones A y B. El material granulado obtenido de esta manera se seca en un desecador con bandejas fijado a 60 °C. Los gránulos secos se muelen a continuación en un molino Frewitt equipado con un tamiz de malla 18. Los gránulos molidos se combinan con estearato de magnesio en un mezclador de contenedores.

Los gránulos lubricados se comprimen para formar comprimidos de la dosis deseada de 0,04 mg, y a continuación se encapsulan para conseguir la dosis deseada de 0,125 mg, donde el contenido es:

5 **Tabla 1**

Ingredientes	Cantidad por 0,040 mg, minocomprimido (mg)	Cantidad por 0,125 mg, cápsula (mg)
FTY720 HCl ¹	0,0448	0,140
Manitol USP	3,755	11,735
Hidroxipropil-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 sal FTY720·HCl

Ejemplo de referencia 2

10

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

Tabla 2: Resultados del ensayo de uniformidad de la combinación con productos de degradación totales

Ensayo %FTY720	Degradación total	Balance másico	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	

15

La Tabla 2 muestra los resultados de uniformidad de la combinación para la combinación final con un RSD de un 2,3% lo que indica que no hay problemas de segregación después de la combinación final. La combinación final se comprime a continuación en minicomprimidos y se encapsula.

20

Los comprimidos tiene un peso de 4 mg y suministran una dosis de 40 microgramos del fármaco.

Tabla 3: estabilidad en diferentes condiciones incluida una condición de estrés de 50 °C/75% de HR

Condiciones de estabilidad/Puntos temporales	Ensayo %FTY720		Deg total		Balance másico	
	con HP-β-CD	sin CD	con HP-β-CD	sin CD	con HP-β-CD	sin CD
0 semanas	100,19	95,02	0	0,0	100,2	95,0
50 C - Seco/2 semanas	98,97	94,12	0,5	0,7	99,4	94,8
50 C - 75% HR/2 semanas	96,04	90,88	1,5	1,2	97,6	92,1
50 C - 75% HR/12 semanas	104,25	100,23	2,5	7,0	106,7	107,2
25 C - 60% HR/4 semanas	100,20	93,86	1,2	0,5	101,4	94,3
50 C - Seco/4 semanas	99,04	93,99	0,6	1,4	99,6	95,4

50 C - 75% HR/4 semanas	95,94	87,23	1,4	2,4	97,4	89,6
-------------------------	-------	-------	-----	-----	------	------

CD = ciclodextrina

Los siguientes datos muestran un 1,4% de producto de degradación total a 50 °C/75% HR durante 4 semanas en la formulación con HP-β-CD.

Las cápsulas se encapsula con un peso de relleno de 14 mg para que cada una suministre una dosis de 125 microgramos. La tabla 4 resume los datos de estabilidad en diferentes condiciones incluidas las condiciones de estrés de 50 °C/75% de HR (humedad relativa).

Tabla 4

Condiciones de estabilidad/Puntos temporales Lote n.º	Ensayo %FTY720		% Deg total		Balance másico	
	con HP-β-CD	sin CD	con HP-β-CD	sin CD	con HP-β-CD	sin CD
0 semanas	110,04	108,48	0	0	110,0	108,5
50 C - Seco/2 semanas	111,07	110,98	0,0	0,2	111,1	111,2
50 C - 75% HR/2 semanas	108,94	106,09	0,3	0,7	109,2	106,8
5 C /12 semanas	110,75	109,89	0,4	0,1	111,2	110,0
25 C/60% HR/12 semanas	113,01	112,46	0,3	<LDC	113,3	112,5
50 C - Seco/12 semanas	110,47	106,29	0,4	1,2	110,9	107,4
50 C - 75% HR/12 semanas	104,25	100,23	2,5	7,0	106,7	107,2

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

Los resultados de estabilidad tanto en comprimidos como en cápsulas son indicativos de una mayor estabilidad de FTY720 en el producto farmacológico.

Referencia - Ejemplo 3

Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen FTY720 de la siguiente manera: se disuelven HP-CD y FTY720 en agua para formar aproximadamente 20 por ciento (solución A). Se disuelve HPC en agua para formar aproximadamente 7 por ciento (solución B). Se añade manitol a un desecador de lecho fluido y se pulveriza con las soluciones A y B. El material granulado se seca continuación a una temperatura de entrada fija de 65 °C en el desecador de lecho fluido. Los gránulos secos se muelen a continuación en un molino Frewitt equipado con un tamiz de malla 18. Los gránulos molidos se combinan con estearato de magnesio en un mezclador de contenedores. 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 enumeran a continuación:

Tabla 5: Composición de cápsulas de 0,03, 0,06 mg, 0,125 mg y 0,250 mg de FTY720

Ingrediente	0,03 mg cápsula (mg)	0,06 mg cápsula (mg)	0,125 mg cápsula (mg)	0,25 mg cápsula (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 de 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 de FTY720·HCl respecto a FTY720 base es aproximadamente 1,12 a 1,0
² Origen vegetal
³ Utilizada como adyuvante de granulación y eliminada durante el procesamiento

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida adecuada para la administración oral, que comprende
 - 5 a) un primer compuesto que es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
 - b) un relleno, y
 - 10 c) un estabilizante que comprende una ciclodextrina,donde la composición comprende 0,5 mg del primer compuesto.
- 15 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende menos de un 1,5% o 1% en peso del primer compuesto, en función del peso total de la composición.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la ciclodextrina es una ciclodextrina natural, una ciclodextrina ramificada, una alquilciclodextrina o una hidroxialquilciclodextrina.
- 20 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la ciclodextrina es α -ciclodextrina; β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina; hidroxipropilciclodextrina; éter sulfobutílico de β -ciclodextrina; dodecakis-2,6,O-metil- α -ciclodextrina; tetradecakis-2,6,O-metil- β -ciclodextrina; hexadecakis-2,6,O-metil- γ -ciclodextrina; tetradecakis-2,6,O-etil- β -ciclodextrina; α -ciclodextrina parcialmente eterificada con 2-hidroxipropilo; β -ciclodextrina parcialmente eterificada con 2-hidroxipropilo; α -ciclodextrina ramificada o β -ciclodextrina ramificada donde la glucosa o maltosa se ha enlazado mediante un enlace α -1,6-glucosídico.
- 25 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la ciclodextrina es hidroxipropil- α -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina.
- 30 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el relleno comprende un alditol, por ejemplo, manitol.
- 35 8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un aglutinante, por ejemplo, un aglutinante que comprende hidroxipropilcelulosa.
9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un lubricante, por ejemplo, un lubricante que comprende estearato de magnesio.
- 40 10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el primer compuesto es el clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol.
- 45 11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.