

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-102278-B-00003-0000

Fecha: 2012-04-17 15:21:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

P-2930

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **05.102.278B**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG Y MITSUBISHI
PHARMA CORPORATION.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 2 de junio de 2009 y como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de las sociedades **NOVARTIS AG Y MITSUBISHI PHARMA CORPORATION**, domiciliadas en Basilea Suiza y en Osaka Japón, respectivamente, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **19535** notificado por fijación en lista el 16 de diciembre de 2011, nos permitimos manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de 34 cláusulas dirigidas al proceso para la producción de una composición farmacéutica de un agonista del receptor S1P en conjunción con un alcohol de azúcar que comprende manitol y a la composición farmacéutica obtenida por dicho proceso.

En este sentido, atentamente nos permitimos decir que la característica técnica de la antigua reivindicación 14 se introdujo en la nueva reivindicación 1.

En relación con el título de la invención, nos permitimos decir que le mismo quedará ahora del siguiente tenor:

**“PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DEL
RECPETOR S1P”**

Atentamente nos permitimos manifestar que las modificaciones anteriormente mencionadas no amplían el alcance original de la invención y se dan con el ánimo de subsanar las objeciones establecidas por el señor examinador en su concepto técnico del oficio No. **19535**.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora

Ana María Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

Atentamente nos permitimos decir que con el nuevo título indicado en el numeral 1 de este escrito, queda cabalmente superada la única objeción de claridad expuesta por el señor examinador en su concepto técnico.

3. Nivel inventivo

El señor examinador argumenta que el nivel inventivo de la presente invención estaría afectado por las enseñanzas de la anterioridad D1 (EP1002792) en combinación con lo reportado en el documento Farmacia Remington (D2).

Sobre este particular, es deseo del solicitante manifestar que no se encuentra de acuerdo con los argumentos presentados por el señor examinador, dado que el proceso de la presente invención no es un proceso conocido. Si bien es cierto que las diferentes etapas son etapas o pasos individualmente conocidos para una persona medianamente versada en la materia técnica, también es cierto que la combinación de tales pasos o etapas junto con una apropiada escogencia de los excipientes específicos que participan en el proceso, hacen que el proceso reclamado sea inventivo.

En este sentido, es importante hacer énfasis sobre el hecho que la esencia de la presente invención es el preparar una formulación sólida que comprende FTY720 que sea adecuada para la administración oral, es decir, producir una composición oral que satisfaga los requerimientos de una composición farmacéutica que tal como los requerimientos que se encuentran definidos por las autoridades Reguladoras de Salud. A fin de llegar a tal resultado, la persona medianamente versada en la materia requiere seleccionar los excipientes adecuados y el proceso de fabricación adecuado y que dichos excipientes sirvan para tal proceso.

En ese orden de ideas, el solicitante dirige amablemente la atención del señor examinador al hecho que las enseñanzas de D1 no proporcionan motivación alguna hacia la presente invención debido a las siguientes razones:

- i. La anterioridad D1 no proporciona algún detalle en cuanto a cómo preparar una formulación sólida, y mucho menos que sea adecuada para la administración oral. De hecho, D1 menciona *“polvos, gránulos, tabletas, píldoras, cápsulas y similares”* y explica que *“en estas formas de dosificación el ingrediente activo es mezclado con al menos un aditivo tal como...”* y que *“se pueden agregar aditivos de rutina”* y luego enlista muchos posibles aditivos. No obstante este documento no da ningún detalle relacionado con los pasos o etapas de vean ser realizados para la preparación de dicha forma sólida.

- ii. D1 tampoco hace referencia a los compuestos de la presente invención, es decir, al 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Es más, D1 reporta compuestos totalmente diferentes, por lo cual, es evidente que no habría ninguna clase de sugerencia que la enseñanza de D1 necesariamente sería aplicable a los compuestos tal como los compuestos de la presente invención.
- iii. D1 tampoco reporta una formulación oral que comprende un alcohol de azúcar. Cuando D1 se refiere a la preparación de formas de dosificación sólida, este documento menciona “el ingrediente activo es mezclado con al menos un aditivo tal como sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, minitol, maltitol, dextran, almidones, agar, alginatos, quichins, quitosanos, pectinas, gomas tragacanto, goma arábica, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros sintéticos o semi-sintéticos y glicéridos (véase por favor la página 19-20 párrafo 181 de D1). Entonces, D1 proporciona una lista grande de excipientes que posiblemente pueden ser empleados para la formulación de los compuestos que tienen una estructura distinta a los compuestos de la presente invención.
- iv. Lo que es reportado por D1 es una tableta que comprende **LACTOSA** (véase por favor la página 40, párrafo 272 de D1), celulosa cristalina y acetato de magnesio, y una cápsula blanda que contiene **POLIETILENGLICOL-300** y polisorbato80 (véase por favor la página 40, el párrafo 273 de D1). En primer lugar la lactosa no es un alcohol de azúcar sino un sacárido compuesto de glucosa y galactosa. Es evidente que no habría una clara indicación en cómo estas formulaciones son preparadas.

Por estas razones es claro que el documento D1 no podría considerarse como el documento más cercano de la técnica anterior a la presente invención toda vez que no tiene ninguna característica técnica que pudiera ser similar o equiparable a las características técnicas del proceso reivindicado en la presente invención.

En relación con el documento D2 y de manera similar a lo anteriormente planteado para D1, D2 no proporciona ninguna motivación para llegar de manera evidente al proceso de la invención en estudio. De hecho, D2 muestra los conocimientos generales de la persona medianamente versada en el arte relacionado con la preparación de una composición farmacéutica, por ejemplo, mediante el uso de etapas de mezclado, molienda y granulación. Cuando se dirige la atención a la parte de **compresión directa**, D2 menciona el manitol como un “diluyente popular para tabletas masticables” dado que tiene buena capacidad de fluidez y cualidades de ser comprimible en su forma granular y un bajo contenido de humedad y por no ser higroscópico (folios 68-71, página 2472-2509. También D2 menciona otros excipientes y aún así tampoco hace mención a los compuestos específicos que participan en el proceso reclamado en la presente invención.

En este orden de ideas, consideramos importante señalar que D1 y D2 ilustra el hecho que para la preparación de composiciones en forma de formulaciones

sólidas, el proceso de granulación fue conocido como también lo fue el manitol como un posible excipiente, como muchos otros excipientes.

No obstante teniendo en cuenta el acercamiento problema-solución, el problema técnico que subyace a la presente invención radica en la preparación de una composición farmacéutica que comprenda FTY720 en forma de una formulación sólida adecuada para la administración oral. El uso de un proceso de granulación que comprenda la utilización del manitol es la solución a este problema. Al momento en el cual la presente solicitud fue presentada, la solución a este problema no habría podido ser encontrada a partir de lo mostrado en D1 y D2, incluso si se combinaran tales enseñanzas. La persona medianamente versada en la materia técnica no habría podido seleccionar un alcohol de azúcar a partir de la lectura de D1, incluso cuando se combinara con D2.

De hecho, la persona medianamente versada en la materia no habría podido escoger el manitol sin saber que en el caso específico de FTY720, este excipiente resuelve de manera efectiva el problema, mientras que otros muchos excipientes también mencionados en estos documentos no lo hacen.

Los inventores de la presente invención han demostrado que, de manera inesperada, no todos los excipientes son compatibles con FTY720, debido a la presencia de tales excipientes hace que ocurra la degradación del FTY720, lo cual conlleva a la aparición de productos degradados. Tales excipientes no son adecuados para preparar una composición que tiene la estabilidad que es requerida para una composición farmacéutica. Entonces, si bien estos excipientes son conocidos como excipientes farmacéuticos para formulaciones sólidas del tipo oral para la persona medianamente versada en la materia técnica (por ejemplo, como se describe en D1), y aún cuando, si dichos excipientes se encontraran teóricamente disponibles para hacer formulaciones sólidas orales, dichos **excipientes no podrían ser empleados** en la práctica para la preparación de una formulación farmacéutica sólida oral que contenga FTY720.

Por ejemplo, los inventores obtuvieron datos que muestran que de manera inesperada el Avicel® (celulosa microcristalina) o la lactosa induce degradación significativa cuando se mezcla con FTY720 en tanto que con el manitol no sucede esta situación.

También se demostró que la compatibilidad de un excipiente versus FTY720 o su carencia de compatibilidad no pueden ser pronosticadas sin realizar un análisis; incluso realizando dicho análisis bajo las mismas condiciones. En este sentido, es importante señalar que el manitol se puede de manera inesperada emplear exitosamente para formular una composición que contiene FTY720 que es estable, por ejemplo, en un proceso de granulación.

Así las cosas, nos permitimos reiterar que la persona medianamente versada en la técnica definitivamente no podría derivar a partir de las enseñanzas de la técnica anterior, por ejemplo, D1 y D2 incluso en combinación, que dicha **requiriera**

seleccionar manitol entre todos los excipientes teóricamente disponibles para hacer una formulación oral sólida.

En este sentido, resulta magnífico evitar la degradación por diversas razones. Por ejemplo, dado reduce de manera significativa la cantidad de sustancia activa (FTY720) que al paciente se le administrará cuando tome una composición que contenga FTY-720. Una disminución significativa puede entonces conllevar a la presencia del fármaco en la composición en una cantidad que se convierte en una cantidad menor o por debajo de la necesaria para inducir el efecto terapéutico deseado.

Aún más, algunas impurezas en la formulación, como por ejemplo debido a la degradación del FTY-720 pueden tener un efecto magnificado sobre la tolerancia de la sustancia activa o incluso sobre la eficacia de la misma.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea poner a consideración del señor examinador los siguientes datos que sustentan lo anteriormente dicho y realzan el nivel inventivo de la presente invención.

Experimento 1

Se preparó una mezcla de sustancia fármaco 2% peso a peso y 98% peso a peso del excipiente probado y la mezcla se dispersó en viales de 20 de centelleo de 20 ml para una preparación analítica individual durante el análisis.

Cada mezcla se probó a tiempo cero (0) y se almacenó durante dos semanas a 50°C en seco; a 50°C con 75% de humedad relativa, y a 50°C con 75% de humedad relativa en húmedo (con 20% peso a peso de agua agregada).

Las pruebas se llevaron a cabo como se describió bajo la sección de condiciones experimentales (más abajo enunciadas)

	Manitol			Avicel®		
	% Ensayo	% degradación	Balance de masa	% Ensayo	% degradación	Balance de masa
Inicial	99.9	0.3	100.2	102.7	0.3	102.9
50°C en seco						
2 semanas	100.5	< LOQ	100.5	99.6	2.0	101.5
50°C /75%RH						
2 semanas	98.5	0.1	98.7	97.8	0.5	98.3
50°C /75%RH wet						
2 semanas	99.5	0.2	99.7	98.7	0.2	98.8

Experimento 2

Se realizaron mezclas binarias mediante la adición de 25 mililitros de 10 mg/ml de FTY720 a 100 ml de excipiente. Cada mezcla fue probada al tiempo cero (0) y almacenada a 80°C. Las muestras fueron analizadas por HPLC.

Muestra	Tiempo 0 % FTY720 recuperado	Luego de 1 semana a 80°C % FTY720 recuperado
FTY720 solo	102.0	96.0
Lactosa	101.6	8.1
Avicel®	102.0	63.8
Manitol	101.2	92.7

Experimento 3

Se emplearon algunas condiciones como en el experimento 2 anterior

Muestra	Tiempo 0 % FTY720 recuperado	Luego de 1 semana a 80°C % FTY720 recuperado
FTY720 solo	98.4	98.7
Almidón	67.5	36.8
Manitol	99.5	96.6

Análisis

Los datos obtenidos con el manitol muestran que no existe un incremento significativo en la degradación del FTY720 luego de 2 semanas, cualquiera de que sean las condiciones, es decir, incluso bajo temperaturas y humedad altas. Por el contrario, en presencia de Avicel® (celulosa microcristalina) puede ocurrir una degradación significativa (véase por favor los resultados obtenidos por ejemplo a 50°C en seco, en tanto que bajo las mismas condiciones, no se detectó degradación con el manitol). Los niveles diferentes de degradación obtenidos bajo las diferentes condiciones con Avicel®, muestra que i) elAvicel® claramente induce la degradación del FTY720 y ii) que esta de

De estos experimentos se pueden extraer dos conclusiones:

- 1- El resultado no es susceptible de ser pronosticado: dependiendo de las condiciones probadas, un mismo excipiente puede reaccionar de manera diferente (véase por ejemplo, Avicel bajo condiciones de humedad y

sequedad). Esto es imprevisibilidad. Esto puede ser debido a la estructura específica y propiedades químicas del FTY720.

- 2- Al parecer el porcentaje de productos de degradación varía ligeramente de experimento a experimento. Pero cuando se compara los diferentes excipientes probados en un mismo experimento, claramente se aprecia que en la presencia del manitol, se reduce de manera sistemática y significativa la degradación del compuesto FTY720, en tanto que excipientes como la lactosa, Avicel® o almidón no lo hacen.

Esto ilustra que FTY720 no es compatible con muchos excipientes, es decir, impurezas que resultan de su degradación y que son detectadas cuando se mezcla con tales excipientes incompatibles y tal incompatibilidad no puede ser pronosticada o previsible.

Las condiciones experimentales fueron las siguientes:

La caracterización analítica fue realizada mediante el uso de gradiente HPLC y los parámetros de cromatografía para el método de ensayo/pureza de FTY720 por HPLC fueron como sigue.

Aparato	Nucelosil 100-5 C18, 150, x4.6 mm
Fase móvil	Acetonitrilo/0.05M NaClO ₄ , pH=2.5 con HClO ₄ 11/9
Velocidad de flujo	1.3 ml/min
Detección	218 nm
Temperatura	Ambiente
Volumen de inyección	10 µl
Tiempo de corrida	15 minutos
Preparación del estándar	11.2 mgFTY720 en 100 mL 0.05 HCl metanólico Agregar 30 ml de HCl metanólico a un tubo, agitar, agitar con vórtex, sonicar, centrifugar. Diluir 8.0 ml hasta 25 ml de HCl metanólico.
Preparación de la muestra	

Parámetros de cromatografía versión del método de ensayo7pureza de FTY720 por HPLC

Fase móvil A Acetonitrilo/0.05M NaClO₄ , pH=2.5 con HClO₄ 11/9

Fase móvil B

Perfil del gradiente

		Acetonitrilo 100%	
Tiempo en minutos	Fase A [%]	Fase B [%]	
0	100	0	
11	100	0	
20	10	90	
37	10	90	
37.01	100	10	
45.0	100	10	

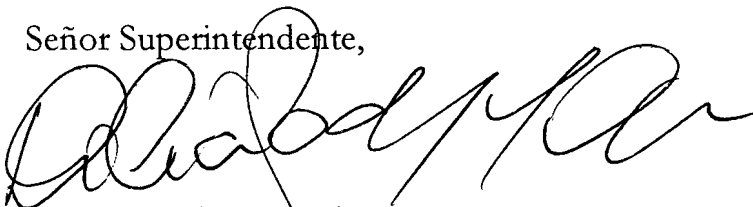
En relación con los resultados anteriormente mostrados por el solicitante, atentamente nos permitimos decir que los mismos tampoco habrían podido ser derivados de manera evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 justo antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, es decir, antes del 8 de abril de 2003 dado que como se indicó más arriba dichos documentos no proporcionan ningún atisbo en cuanto a la preparación de una composición farmacéutica que comprenda FTY720 en forma de una formulación sólida que sea estable y que esa estabilidad pudiera estar dada por la naturaleza del excipiente.

Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos decir que es evidente que el análisis del nivel inventivo de la presente invención, por parte de la Oficina de Patentes Colombiana, no es el adecuado toda vez que es un análisis de tipo hindsight o retrospectivo, dado que se parte de la solución brindada por la invención en estudio y se citan documentos como D1 y D2 que no hacen ninguna sugerencia a una solución similar al problema técnico de la solicitud en estudio que es la preparación de una composición farmacéutica que comprenda FTY720 en forma de una formulación sólida con estabilidad.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824 CSJ

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para la producción de una composición farmacéutica, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

a) mezclar un agonista del receptor de S1P con un alcohol de azúcar;

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

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

en donde el agonista del receptor S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol (FTY720) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el alcohol de azúcar comprende manitol.

2.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el agonista de receptor de S1P es micronizado y/o pre-tamizado antes de la etapa (a).

3.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la etapa de mezcla (a) comprende combinar el agonista del receptor S1P y el alcohol de azúcar en un combinador o mezclador adecuado.

4.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la combinación del agonista del receptor SP1 y el alcohol de azúcar se realiza de 100 hasta 400 revoluciones.

5.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los componentes son mezclados en seco.

6.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque la etapa de molienda (b) comprende pasar la mezcla obtenida en (a) a través de un tamiz.

7.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la etapa (a) comprende el paso de pre-mezclar mediante la combinación de la cantidad

total del agonista del receptor S1P con una parte del alcohol de azúcar a fin de formar una pre-mezcla.

8.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque la pre-mezcla formada en la etapa (a) comprende desde 5% hasta 25% en peso del peso total del alcohol de azúcar.

9.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la etapa (a) además comprende el paso de agregar una solución aglutinante a la mezcla.

10.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizado porque en la etapa (a) además comprende el paso de agregar una solución de aglutinante a la mezcla seca y luego se agrega agua en la etapa de granulación.

11.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la mezcla molida obtenida en la etapa (b) es mezclada antes de realizar la mezcla con el lubricante.

12.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el lubricante es pre-tamizado antes de la mezcla.

13.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque una cantidad adicional de aglutinante es agregada en la etapa (c) a la mezcla obtenida en (b).

14.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende las siguientes etapas:

- i) Mezclar en seco el agonista del receptor S1P con el alcohol de azúcar,
- ii) Mezclar en seco la mezcla obtenida de alcohol de azúcar/agonista del receptor S1P con un aglutinante;
- iii) Agregar agua
- iv) Granular la mezcla; y
- v) Secar y moler la granulación.

15.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la composición contiene 0.01 a 20% en peso del agonista del receptor S1P con base en el peso total de la composición.

16.- El proceso de acuerdo con la cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la composición contiene 75 a 99.99% en peso del alcohol de azúcar con base en el peso total de la composición.

17.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agonista del receptor S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol (FTY720) o la sal clorhidrato del mismo.

18.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el alcohol de azúcar además comprende maltitol, inositol, xilitol, lactitol o una mezcla de los mismos.

19.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el manitol es preparado a partir de una composición secada por aspersión.

20.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el manitol tiene un tamaño de partícula promedio de 100µm hasta 300 µm ó 150µm hasta 250 µm.

21.- El proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque el manitol tiene una densidad aparente de 0.4 hasta 0.6 g/ml ó 0.45 hasta 0.55 g/ml.

22.- El proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque el manitol tiene un área de superficie de único punto de 1 m²/g hasta 7 m²/g.

23.- Una composición farmacéutica obtenida por el proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 22.

24.- Una composición de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizada porque la composición es una forma de dosificación unitaria y contiene 0.5 a 10 mg del agonista del receptor S1P.

25.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24 en la forma de una cápsula o tableta.

26.- Una composición farmacéutica adecuada para la administración oral, comprende:

- (a) un agonista del receptor S1P; y
- (b) manitol,

caracterizada porque la composición es una forma de dosificación sólida y el agonista del receptor S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol (FTY720) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27.- La composición de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizada porque el manitol es preparado a partir de una composición secada por aspersión.

28.- Una composición de acuerdo con la reivindicación 26 ó 27, caracterizada porque el manitol tiene un tamaño de partícula promedio de 100µm hasta 300 µm ó 150µm hasta 250

µm.

29.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, caracterizada porque el manitol tiene una densidad aparente de 0.4 hasta 0.6 g/ml ó 0.45 hasta 0.55 g/ml.

30.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, caracterizado porque el manitol tiene un área de superficie de único punto de 1 m²/g hasta 7 m²/g.

31.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30 caracterizada porque además comprende un lubricante.

32.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 31, caracterizada porque comprende 0.01 hasta 20% en peso del agonista del receptor S1P.

33.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 32, caracterizada porque comprende 90 a 99.5% en peso de manitol.

34.- La composición de acuerdo con cualquiera de de las reivindicaciones 26 a 33, caracterizada porque la composición es una forma de dosificación unitaria y contiene 0.5 a 10 mg del agonista del receptor S1P.