

728

INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA

**DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE N° 05.102.278 B

TITULO: COMPUESTOS ORGANICOS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL : A61K 9/20

**SOLICITANTE: NOVARTIS AG Y MITSUBISHI PHARMA
CORPORATION**

DOMICILIO: BASILEA, SUIZA Y OSAKA, PAÓN

APODERADO: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Bogotá, 3 DE MAYO DE 2011

CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA LTDA



No. 05-102278-B-00000-0000

Fecha: 2011-12-15 14:30:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

SOLICITUD DE:

1 ☐ **Conversión** ☐ **Fusión**

☐ **Patente de invención**

☐ **Patente de Modelo de Utilidad**

☐ **Registro de Diseño Industrial**

☐ **Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados**

2
SOLICITANTE

Nombre: **NOVARTIS AG y MITSUBISHI PHARMA CORPORATION**
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, suiza y 6-9 Hiranomachi 2-Chome, Chuo-ku, Osaka, 541-0046 Japón
Nacionalidad o domicilio: Basilea, Suiza y Osaka, Japón
Lugar de Constitución: Suiza y Japón

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cúal _____

Número _____

3
REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**
Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6
Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4. CONVERSIÓN

Expediente No.: _____

De: _____

A: _____

5. DIVISIÓN

Expediente No.: 05.102.278

No. De divisionales: 1

6. FUSIÓN

Expediente No.: _____

Expediente No.: _____

7 Comprobante de pago No. 11-0035928, 11-0036189, 11-0036230 de abril 15 de 2011

8 Anexos:

Comprobante de pago de la tasa

Poderes si fuese el caso – PROTOCOLO 17398

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

PROTOCOLO 17398

☒ Copia de la solicitud Divisional.

9

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA

C.C. 41.654.882

IP. 20824



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 05.102.278 B

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1 ☐ Patente de Invención ☐ Patente Modelo de Utilidad.

Capítulo I

☐ Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG y MITSUBISHI
PHARMA CORPORATION**
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea,
suiza y 6-9 Hiranomachi 2-Chome, Chuo-ku,
Osaka, 541-0046 Japón
Nacionalidad o domicilio: Basilea, Suiza y
Osaka, Japón
Lugar de Constitución: Suiza y Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**
Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6
Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4
INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **VER LISTA ANEXA**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/003656 Fecha 6 de abril de 2004

Publicación Internacional No. WO2004/089341 A 1 Fecha 21 de octubre de 2004

6 Título (54) COMPUESTOS ORGANICOS

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/20

8 Prioridad

SI NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos

(32) Fecha

8 de abril de 2003

(31) Número de Solicitud

60/461.215

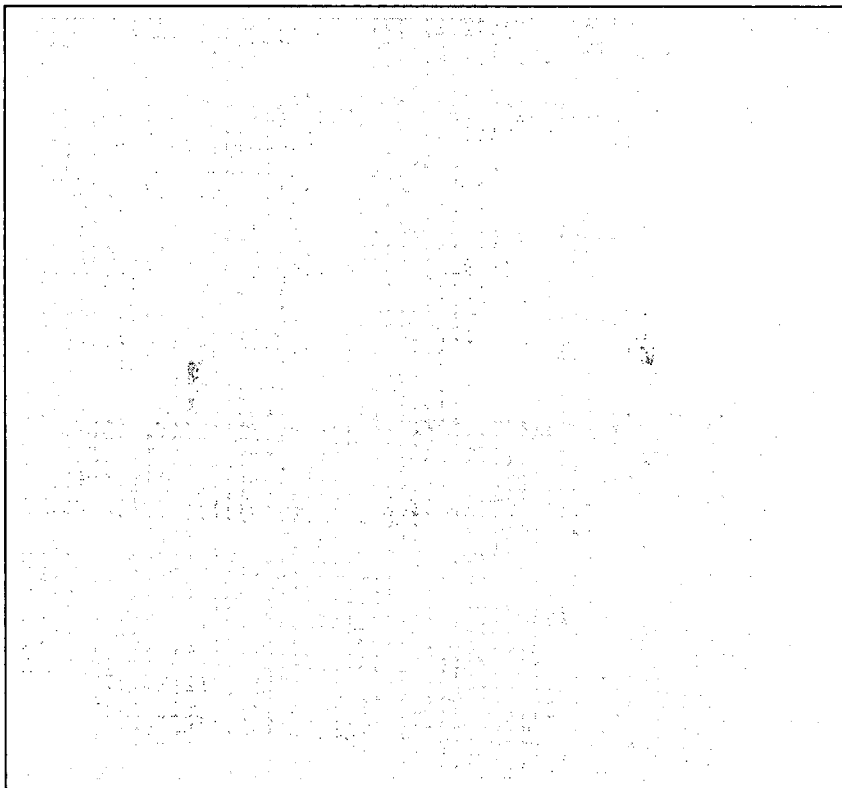
9 Comprobante de pago No.11-0035928, 11-0036189, 11-0036230 de 15 de abril de 2011

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
Poderes si fuese el caso. PROTOCOLO 17398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Se encuentra en el expediente
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de examen preliminar (IPER)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

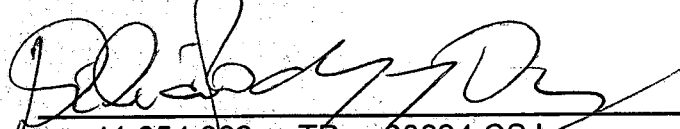
11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


c.c. 41.654.882 TP 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035928

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	819.000.00	819.000.00
				\$819.000.00

SON: **OCHOCIENTOS DIECINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-102278- -00014-0000

Fecha: 2011-05-03 14:38:17
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 67

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:27

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036189

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				\$50.000.00

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-102278- -00014-0000

Fecha: 2011-05-03 14:38:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 67

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036230

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-102278- -00014-0000

Fecha: 2011-05-03 14:38:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 67

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:36

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **OOMURA, Tomoyuki**
(11-9, Ushigami 1-chome, Nakatsu-shi, 871-0015 Oita, Japon);
- 2.) **PUDIPEDDI, Madhusudhan**
(51 Calvert Avenue East, Edison, New Jersey 08826, Estados Unidos de América);
- 3.) **ROYCE, Alan, Edward**
(RR 4Box 9LE, Saylorsburg, Pennsylvania 18353, Estados Unidos de América);
- 4.) **RUEGGER, Colleen**
(89 Poplar Drive, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América);
- 5.) **SASAKI, Masaki**
(1852, Moro-machi, Nakatsu-shi, 871-0048 Oita, Japon);
- 6.) **TAMURA, Tokuhiro**
(632-4, Oaza-kouji, Yoshitomi-cho, Chikujou-gun, 871-0821 Fukuoka, Japon).

COMPUESTOS ORGANICOS

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista de receptor de fosfato de esfingosina-1. El fosfato de esfingosina-1 (de aquí en adelante "S1P") es un lípido de suero natural. Actualmente, existen 8 receptores de S1P conocidos, principalmente S1P1 a S1P8. Los agonistas de receptor
10 S1P tienen propiedades de alojamiento de linfocito aceleradas.

Los agonistas de receptor de S1P son compuestos inmunomoduladores, los cuales producen un resultado de linfopenia a partir de una re-distribución, preferiblemente reversible, de linfocitos a partir de la circulación hacia el tejido linfático
15 secundario, evocando una inmunosupresión generalizada. Las células naturales son secuestradas, células T CD4 y CD8 y células B de la sangre son estimuladas para emigrar hacia los nodos linfáticos (LN) y parches de Peyer (PP), y de esta manera se inhibe la infiltración de células hacia órganos trasplantados.

20 Los varios agonistas de receptor de S1P conocidos muestran similitudes estructurales, que dan como resultado problemas relacionados para proporcionar una formulación adecuada. En particular, existe la necesidad de una formulación que contenga un agonista del receptor S1P, la cual esté bien adaptada para
25 administración oral en una forma sólida, por ejemplo, como una

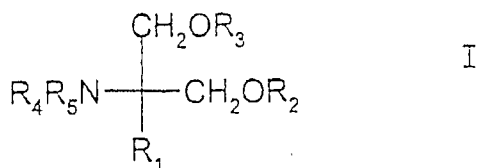
tableta o cápsula.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida adecuada para administración oral, que comprende un agonista del receptor S1P y un alcohol de azúcar.

5 Sorprendentemente se ha encontrado que las composiciones sólidas que comprenden un alcohol de azúcar proporcionan formulaciones que son particularmente muy adecuadas para la administración oral de agonistas del receptor S1P. Las composiciones proporcionan un medio conveniente de administración
10 sistémica de agonistas del receptor S1P, no presentan las desventajas de las formulaciones líquidas para inyección o uso oral, y tienen buenas propiedades físico-químicas y de almacenamiento. En particular, las composiciones de la presente invención pueden mostrar un alto nivel de uniformidad en la distribución del agonista
15 del receptor S1P a través de la composición, así como una alta estabilidad. Las composiciones de la invención pueden ser fabricadas en un equipo automatizado a alta velocidad, y de esta manera no requieren de encapsulación a mano.

Los agonistas del receptor S1P típicamente son análogos de
20 esfingosina, tales como derivados de 2-amino-propano-1,3-diol o 2-amino-propanol 2-sustituidos. Ejemplos de agonistas del receptor S1P apropiados son, por ejemplo:

- Los compuestos descritos en EP627406A1, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I:



5 en donde R_1 es una cadena de carbono (C_{12-22}) recta o ramificada.

- la cual puede tener en la cadena un enlace o un átomo heterogéneo seleccionado de un doble enlace, triple enlace, O, S, NR_6 , en donde R_6 es H, alquilo, aralquilo, acilo o alcóxicarbonilo, y carbonilo, y/o

10 - la cual puede tener como un sustituyente un grupo alcoxi, alquéniloxi, alquíniloxi, aralquiloxi, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilimino, hidroxilo o carboxilo o

15 R_1 es:

- un fenilalquilo, en donde el alquilo es una cadena de carbono (C_{6-20}) recta o ramificada; o

- un fenilalquilo, en donde el alquilo es una cadena de carbono (C_{1-30}) recta o ramificada, en donde dicho fenilalquilo está sustituido

20 por:

- una cadena de carbono (C_{6-20}) recta o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,

- una cadena alcoxi (C_{6-20}) recta o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,

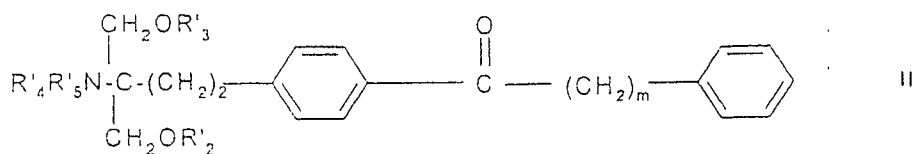
25 - un alquéniloxi (C_{6-20}) recto o ramificado,

- fenilalcoxi, halofenilalcoxi, fenilalcoxialquilo, fenoxialcoxi o fenoxialquilo,
- cicloalquilalquilo sustituido por alquilo de C₆₋₂₀,
- heteroarilalquilo sustituido por alquilo de C₆₋₂₀,
- 5 - alquilo de C₆₋₂₀ heterocíclico, o alquilo heterocíclico sustituido por alquilo de C₂₋₂₀,

y en donde:

la porción alquilo puede tener:

- en la cadena de carbono, un enlace o un átomo heterogéneo seleccionado de un doble enlace, un triple enlace, O, S, sulfinilo, sulfonilo, o NR₆, en donde R₆ es como se definió anteriormente, y
 - como un sustituyente un grupo alcoxi, alquenilo, alquinilo, aralquilo, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi, y
- 15 cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅, independientemente es H, alquilo de C₁₋₄ o acilo,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- Compuestos como se describe en EP 1002792A1, por ejemplo
- 20 un compuesto de la fórmula II:

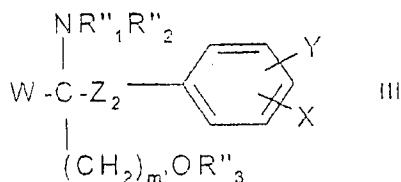


en donde m es 1 a 9, y cada uno de R'_2 , R'_3 , R'_4 y R'_5 es independientemente H, alquilo o acilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- Compuestos como se describe en EP 0778263A1, por ejemplo,

5 un compuestos de la fórmula II:



10 en donde W es H; alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} o alquinilo de C_{2-6} ; no sustituido o sustituido por fenilo sustituido por OH; $R''_4\text{O}(\text{CH}_2)_n$; o alquilo de C_{1-6} sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, cicloalquilo de C_{3-8} , fenilo y fenilo sustituido por OH;

15 X es H o alquilo de cadena recta no sustituido o sustituido, teniendo un número p de átomos de carbono o alcoxi de cadena recta no sustituido o sustituido, teniendo un número $(p-1)$ de átomos de carbono, por ejemplo, sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , OH, alcoxi de C_{1-6} , aciloxi, amino, alquilamino de C_{1-6} , acilamino, oxo, haloalquilo de C_{1-6} , halógeno, fenilo no sustituido y fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , OH, alcoxi de C_{1-6} , acilo, aciloxi, amino, alquilamino de C_{1-6} , acilamino, haloalquilo de C_{1-6} y halógeno; Y es H, alquilo de
20 C_{1-6} , OH, alcoxi de C_{1-6} , aciloxi, acilo, amino, alquilamino de C_{1-6} ,
25 C_{1-6} , OH, alcoxi de C_{1-6} , aciloxi, acilo, amino, alquilamino de C_{1-6} ,

acilamino, haloalquilo de C_{1-6} o halógeno, Z_2 es un enlace individual o un alquileo de cadena recta teniendo un número de átomos de carbono de q ,

cada uno de p y q , independientemente es un entero de 1 a 20,

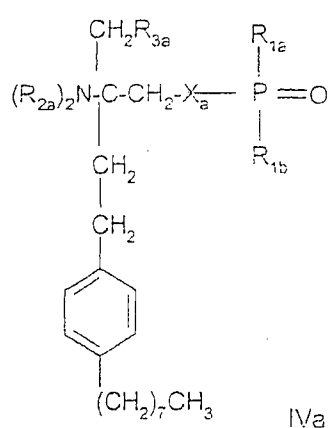
siempre que $6 \leq p+q \leq 23$, m' es 1, 2 o 3, n es 2 o 3, cada uno de R''_1 ,

R''_2 , R''_3 y R''_4 , es independientemente H, alquilo de C_{1-4} o acilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

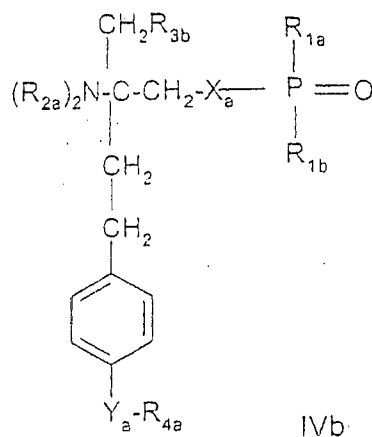
- Compuestos como se describe en WO 02/18395, por ejemplo un compuesto de la fórmula IVa o IVb.

10



o

15



en donde X_a es O, S, NR_{1s} o un grupo $-(CH_2)_{m_a}-$, dicho grupo está no

sustituido o sustituido por 1 a 4 halógenos; n_a es 1 o 2, R_{1s} es H o

alquilo (C_{1-4}), dicho alquilo está no sustituido o sustituido por

halógeno; R_{1a} es H, OH, alquilo (C_{1-4}) o, O alquilo (C_{1-4}), en donde el

alquilo está no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos; R_{1b} es H,

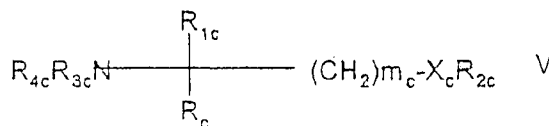
OH o alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no sustituido o

sustituido por halógeno; cada R_{2a} independientemente se selecciona

de H o alquilo (C_{1-4}), dicho alquilo está no sustituido o sustituido por

halógeno; R_{3a} es H, OH, halógeno o, O-alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno; R_{3b} es H, OH, halógeno, alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por hidroxilo, o, O-alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno; Y_a es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{=NOH})-$, O o S, y R_{4a} es alquilo (C_{4-14}) o alquénilo (C_{4-14});
 o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo;
 - Compuestos como se describe en WO 02/076995, por ejemplo, un compuesto de la fórmula V:

10



en donde:

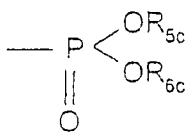
m_c es 1, 2, o 3;

15 X_c es o, o un enlace directo;

R_{1c} es H; alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, acilo, halógeno, cicloalquilo de C_{3-10} , fenilo o hidroxifenileno; alquénilo de C_{2-6} ; alquinilo de C_{2-6} ; o fenilo opcionalmente sustituido por OH;

R_{2c} es:

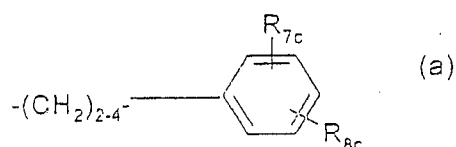
20



en donde R_{5c} es H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y R_{6c} es H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno;

cada uno de R_{3c} y R_{4c} , es independientemente H, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, o acilo, y

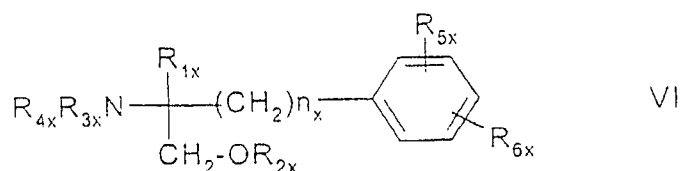
R_c es alquilo de C_{13-20} , el cual opcionalmente puede tener en la cadena un átomo de oxígeno y el cual puede estar opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi; o un residuo de la fórmula (a):



en donde R_{7c} es H, alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-4} , y R_{8c} es alcanilo de C_{1-20} sustituido, fenilalquilo de C_{1-14} ; en donde el alquilo de C_{1-14} está opcionalmente sustituido por halógeno u OH, cicloalquilalquiloxi de C_{1-14} o fenilalcoxi de C_{1-14} , en donde el anillo cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_{1-4} y/o alcoxi de C_{1-4} , fenilalcoxi de C_{1-14} -alquilo de C_{1-14} , fenoxialcoxi de C_{1-14} o fenoxialquilo de C_{1-14} ,

R_c también siendo un residuo de la fórmula (a), en donde R_{8c} es alcoxi de C_{1-14} cuando R_{1c} es alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-6} o alquinilo de C_{2-6} ,

o un compuesto de la fórmula VI:



en donde:

n_x es 2, 3 o 4,

R_{1x} es H; alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, acilo, halógeno, cicloalquilo, fenilo o hidroxifenileno; alqueno de C_{2-6} ; alquínilo C_{2-6} ; o fenilo opcionalmente sustituido por OH;

5 R_{2x} es H, alquilo de C_{1-4} o acilo;

cada uno de R_{3x} y R_{4x} , es independientemente H, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno o acilo,

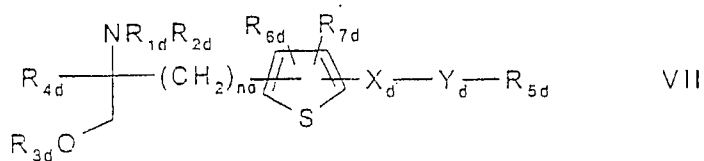
R_{5x} es H, alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-4} , y

10 R_{6x} es alcanoilo de C_{1-20} sustituido por cicloalquilo; cicloalcoxi de C_{1-14} , en donde el anillo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_{1-4} y/o alcoxi de C_{1-4} ; fenilalcoxi de C_{1-14} , en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_{1-4} y/o alcoxi de C_{1-4} ,

15 R_{6x} también siendo alcoxi de C_{4-14} , cuando R_{1x} es alquilo de C_{2-4} sustituido por OH, o pentiloxi o hexiloxi, en donde R_{1x} es alquilo de C_{1-4} ,

siempre que R_{6x} sea diferente de fenil-butilenoxi cuando ya sea R_{5x} sea H o R_{1x} sea metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 - Compuestos como se describe en WO 02/06268A1, por ejemplo un compuesto de la fórmula VII:

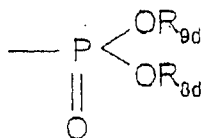


25

en donde cada uno de R_{1d} y R_{2d} , independientemente es H o un grupo amino-protector;

R_{3d} es hidrógeno, un grupo hidroxiprotector o un residuo de la fórmula:

5



R_{4d} es alquilo inferior;

n_d es entero de 1 a 6;

- 10 X_d es etileno, vinileno, etinileno, un grupo que tiene la fórmula —D—CH_2 (en donde D es carbonilo, —CH(OH)— , O, S o N), arilo o arilo sustituido por hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo como se definió anteriormente;

- Y_d es un enlace individual, alquileo de C_{1-10} , el alquileo de C_{1-10} está sustituido por hasta 3 sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, alquileo de C_{1-10} teniendo O u S a la mitad o en el extremo de la cadena de carbono, o alquileo de C_{1-10} teniendo O u S a la mitad o al final de la cadena de carbono, que está sustituido por hasta 3 sustituyentes seleccionados de los grupos a y b;

- 20 R_{5d} es hidrógeno, cicloalquilo, arilo, heterociclo, cicloalquilo sustituido por hasta 3 sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, arilo sustituido por hasta 3 sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, o heterociclo sustituido por hasta 3 sustituyentes seleccionados de los grupos a y b;

- 25 cada uno de R_{6d} y R_{7d} , es independientemente H o un sustituyente

seleccionado del grupo a;

cada uno de R_{8d} y R_{9d} , es independientemente H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno;

<grupo a> es halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, hidroxilo, acilo alifático inferior, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, acilamino alifático inferior, ciano o nitro; y

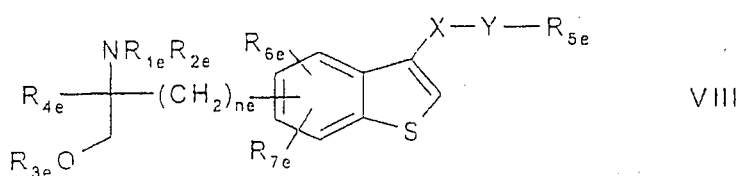
<grupo b> es cicloalquilo, arilo, heterociclo, cada uno estando opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes seleccionados del

grupo a;

siempre que cuando R_{5d} sea hidrógeno, Y_d sea un grupo exclusivo de un enlace individual y alquileo de C_{1-10} lineal, o una sal o éster farmacológicamente aceptable del mismo;

- Compuestos como se describe en JP-14316985

(JP2002316985), por ejemplo, un compuesto de la fórmula VIII:

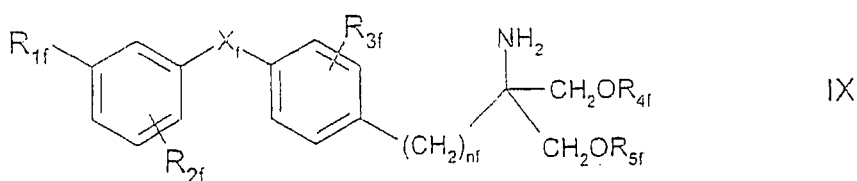


en donde R_{1e} , R_{2e} , R_{3e} , R_{4e} , R_{5e} , R_{6e} , R_{7e} , n_e , X_e e Y_e son como se describieron en JP-14316985;

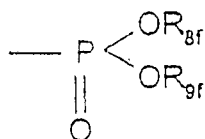
o una sal o éster farmacológicamente aceptable del mismo;

- Compuestos como se describe en WO 03/29184 y WO 03/29205, por ejemplo los compuestos de la fórmula IX:

25



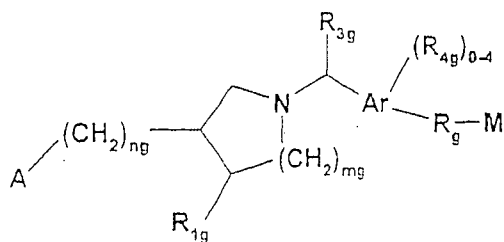
- 5 en donde X_f es O o S, y R_{1f} , R_{2f} , R_{3f} y n_f son como se describieron en WO 03/29184 y 03/29205, cada uno de R_{4f} y R_{5f} es independientemente H o un residuo de la fórmula:



10

en donde cada uno de R_{8f} y R_{9f} es independientemente H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno; por ejemplo, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenoxi)-2-clorofenil]propil-1,3-propano-diol o una sal farmacológica del mismo.

- 15 - Compuestos como se describe en WO 03/062252A1, por ejemplo un compuesto de la fórmula X:



20

X

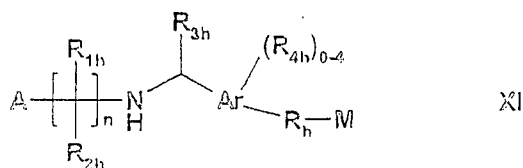
en donde:

- Ar es fenilo o naftilo; cada uno de m_g y n_g independientemente es 0 o 1; A se selecciona de COOH, PO₃H₂, PO₂H, SO₃H, PO(C₁₋₃-alquilo)OH y 1H-tetrazol-5-ilo; cada uno de R_{1g} y R_{2g}
- 25

independientemente es H, halógeno, OH, COOH, o alquilo de C1-4
 opcionalmente sustituido por halógeno; R3g es H o alquilo de C1-4
 opcionalmente sustituido por halógeno u OH; cada R4g
 independientemente es halógeno, u opcionalmente alquilo de C1-4 o
 5 alcoxi de C1-3 opcionalmente sustituido por halógeno; y cada uno de
 Rg y M tiene uno de los significados indicados para B y C,
 respectivamente en WO 03/062252A1;

- Compuestos como se describe en WO 03/062248A2, por
 ejemplo, un compuesto de la fórmula XI:

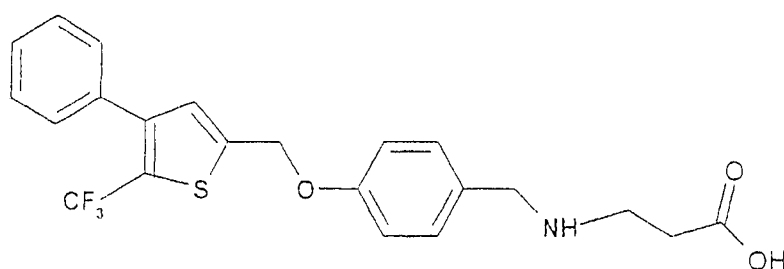
10



en donde Ar es fenilo o naftilo; n es 2, 3 o 4; A es COOH, 1H-
 15 tetrazol-5-ilo, PO3H2, PO2H2, -SO3H o PO(R5h)OH, en donde R5h
 se selecciona de alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C1-4, fenilo, -CO-
 alcoxi de C1-3, y -CH(OH)-fenilo, en donde dicho fenilo con porción
 fenilo está opcionalmente sustituido; cada uno de R1h y R2h
 independientemente es H, halógeno, OH, COOH, o alquilo de C1-6 o
 20 fenilo opcionalmente sustituido por halógeno; R3H es H o alquilo de
 C1-4 opcionalmente sustituido por halógeno y OH; cada R4h es
 independientemente halógeno, OH, COOH, alquilo de C1-4, S(O)0,1 o
 2-alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalcoxi de C3-6, arilo o
 aralcoxi, en donde las porciones alquilo puede estar opcionalmente
 25 sustituidas por 1-3 halógenos; y cada uno de Rg y M tiene uno de los

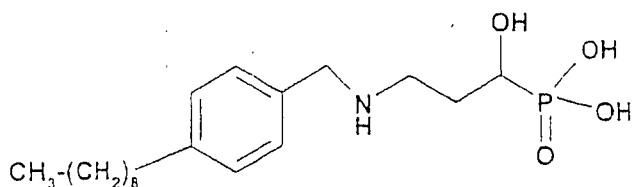
significados indicados para B y C, respectivamente, en WO 03/062248A2.

De acuerdo con una modalidad más de la invención, un agonista del receptor S1P para utilizarse en una combinación de la invención también puede ser un receptor de S1P1 selectivo, por ejemplo, un compuesto que posea una selectividad para el receptor de S1P1 sobre el receptor de S1P3 de por lo menos 20 veces, por ejemplo, 100, 500, 1000 o 2000 veces, según medido a través de la relación EC50 para el receptor S1P1 a la EC50 para el receptor S1P3 según evaluado en un ensayo de unión de ^{35}S -GTP γ S, dicho compuesto teniendo una EC50 para unión al receptor de S1P1 de 100 mM o menos, según evaluado a través del ensayo de unión de ^{35}S -GTP γ S. Los agonistas del receptor S1P1 representativos son, por ejemplo, los compuestos listados en WO 03/061567, los contenidos de la cual se incorporan aquí por referencia, por ejemplo, un compuesto de la fórmula:



XII

or



XIII

5

En cada caso, en donde se proporcionen las citas de las solicitudes de patente, la materia objeto con relación a los compuestos se incorpora aquí por referencia en la presente solicitud.

El acilo puede ser un residuo $R_y\text{-CO-}$, en donde R_y es alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo o fenilalquilo de C_{1-4} . A menos que se indique otra cosa, el alquilo, alcoxi, alquenilo o alquinilo pueden ser rectos o ramificados.

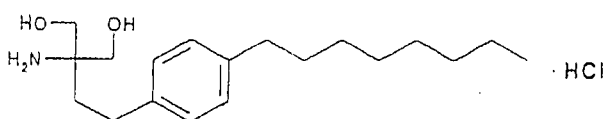
Cuando en los compuestos de la fórmula I la cadena de carbono como R_1 está sustituida, preferiblemente está sustituida por halógeno, nitro, amino, hidroxilo o carboxi. Cuando la cadena de carbono es interrumpido por un fenileno opcionalmente sustituido, la cadena de carbono de preferencia no está sustituida. Cuando la porción fenileno está sustituida, preferiblemente está sustituida por halógeno, nitro, amino, metoxi, hidroxilo o carboxi.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde R_1 es alquilo de C_{13-20} , opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi, y muy preferiblemente aquellos en donde R_1 es fenilalquilo sustituido por una cadena alquilo de C_{6-14} opcionalmente sustituida por halógeno y la porción alquilo es un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por hidroxilo. Muy

preferiblemente, R_1 es fenilalquilo de C_{1-6} sustituido en el fenilo por una cadena alquilo de C_{6-14} recta o ramificada, preferiblemente recta. La cadena alquilo de C_{6-14} puede estar en la posición orto, meta o para, preferiblemente en la posición para.

5 De preferencia, cada uno de R_2 a R_5 es H.

Un compuesto preferido de la fórmula I es 2-amino-e-tetradecil-1,3-propanodiol. Un agonista del receptor S1P particularmente preferido de la fórmula I es FTY720, es decir, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil-etil)]propano-1,3-diol, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable (denominado de aquí en adelante como
10 Compuesto A), por ejemplo, el clorhidrato, como se muestra:



15 Un compuesto preferido de la fórmula II es uno en donde cada uno de R'_2 a R'_5 es H y m es 4, es decir, 2-amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-fenilpentil)fenil]etil}propano-1,3-diol, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (denominado de aquí en adelante como Compuesto B), por ejemplo el clorhidrato.

20 Un compuesto preferido de la fórmula III es uno en donde W es CH_3 , cada uno de R''_1 a R''_3 es H, Z_2 es etileno, X es heptiloxi e Y es H, es decir, 2-amino-4-(4-heptiloxifenil)-2-metil-butanol, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (denominado de aquí en adelante como Compuesto C), por ejemplo, el clorhidrato. El
25 enantiómero R es particularmente preferido.

Un compuesto preferido de la fórmula IVa es el FTY720-fosfato (R_{2a} es H, R_{3a} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH). Un compuesto preferido de la fórmula IVb es el Compuesto C-fosfato (R_{2b} es H, R_{3b} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH, Y_a es O y R_{4b} es heptilo). Un
5 compuesto preferido de la fórmula V es el Compuesto B-fosfato.

El compuesto preferido de la fórmula V es éster mono-[(R)-2-amino-2-metil-4-(4-pentiloxi-fenil)-butílico] de ácido fosfórico.

Un compuesto preferido de la fórmula VIII es (2R)-2-amino-4-[3-(4-ciclohexiloxibutil)-benzo[b]fien-6-il]-2-metilbutan-1-ol-

10 Cuando los compuestos de las fórmulas I a XIII tienen uno o más centros asimétricos en la molécula, los varios isómeros ópticos, así como racematos, diaestereoisómeros y mezclas de los mismos, son abarcados.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los
15 compuestos de las fórmulas I a XIII incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato y sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metansulfonato y bencensulfonato, o, cuando es apropiado, sales con metales, tales como sodio, potasio,
20 calcio y aluminio, sales con aminas, tales como trietilamina y sales con aminoácidos dibásicos, tales como lisina. Los compuestos y las sales de la presente invención abarcan las formas de hidrato y solvato.

La unión a los receptores S1P puede ser determinada de
25 acuerdo con los siguientes ensayos.

A. Afinidad de unión de agonistas del receptor S1P a receptores S1P humano individuales.

Transfección pasajera de receptores S1P humanos en células HEK293

5 Se clonaron los receptores S1P y proteínas G_i y se mezclaron cantidades iguales de 4 ADNcs para el receptor EDG, G_i - α , G_i - β y G_i - γ se utilizaron para transfectar monocapas de células HEK293 utilizando el método de precipitado de fosfato de calcio (M. Wigler y otros, Cell 1977; 11; 223 y DS im y otros, Mol. Pharmacol 2000; 57; 10 753). Brevemente, una mezcla de ADN conteniendo 25 μ g de ADN y 0.25 M de $CaCl_2$ se agregó a 2 mM de Na_2HPO_4 regulada en su pH con HEPES. Las monocapas sub-confluentes de células HEK293 se contaminaron con 25 mM de cloroquina, y el precipitado de ADN después se aplicó en las células. Después de 4 horas, las 15 monocapas se lavaron con salina regulada en su pH con fosfato y se volvieron a alimentar con el medio (90% 1:1 de medio esencial no modificado con Dulbecco (DMEM): F-12 + 10% de suero de bovino fetal). Las células se cosecharon durante 48-72 horas después de la adición del ADN raspando el regulador de pH de HME (en mM: 20 20 HEPES, 5 $MgCl_2$, 1 EDTA, pH 7.4) conteniendo sacarosa al 10% sobre hielo, y se separó utilizando un homogenizador de Dounce. Después de la centrifugación a 800 xg, el sobrenadante se diluyó con HME sin sacarosa y se centrifugó a 100,000 xg durante 1 hora. La pella resultante se volvió a homogeneizar y se centrifugó una 25 segunda hora a 100,000 xg. Esta pella de membrana cruda se volvió

a suspender en HME con sacarosa, se formó una alícuota, y se raspó congelada a través de la inmersión en nitrógeno líquido. Las membranas se almacenaron a 70°C. Se determinó la concentración de proteína espectroscópicamente a través de un ensayo de proteína de Bradford.

Ensayo de unión de GTP γ S utilizando preparaciones del receptor S1P/membrana de HEK293

Se realizaron experimentos de unión GTP γ S como se describe por DS. Im y otros, Mol. Pharmacol. 2000; 57:753. Se midió la unión de GTP γ S mediada por ligando a proteínas G en regulador de pH de unión GTP (en mM: 50 HEPES, 100 NaCl, 10 MgCl₂, pH 7.5), utilizando 25 μ g de una preparación de membrana a partir de células HEK293 pasajeramente transfectada. Se agregó el ligando a la membranas en presencia de 10 μ M de GDP y 0.1 nM [35S]GTP γ S (1200 Ci/mmol) y se incubó a 30°C durante 30 minutos. Se separó el GTP γ S unido del no unido utilizando el cosechador Brandel (Gaithersburg, MD) y se contó con un contador de cintilación de líquido.

La composición de la invención preferiblemente contiene de 0.01 a 20% en peso de agonistas del receptor S1P, muy preferiblemente de 0.1 a 10%, por ejemplo, de 0.5 a 5% en peso, basándose en el peso total de la composición.

El alcohol de azúcar puede actuar como un diluyente, vehículo, llenador o agente proporcionador de volumen, y convenientemente

puede ser manitol, maltitol, inositol, xilitol o lactitol, preferiblemente un alcohol de azúcar sustancialmente no higroscópico, por ejemplo, manitol (D-manitol). Se puede utilizar un alcohol de azúcar individual, o una mezcla de 2 o más alcoholes de azúcar, por ejemplo, una mezcla de manitol y xilitol, por ejemplo en una relación de 1:1 a 4:1.

En una modalidad particularmente preferida, el alcohol de azúcar se prepara a partir una composición secada por aspersión, por ejemplo, una composición de manitol, teniendo un área de superficie específica alta. El uso de este tipo de composición de manitol puede ayudar a promover la distribución uniforme del agonista de receptor de S1P a través del manitol en la composición. Se puede obtener un área de superficie más alta proporcionando un alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol, la preparación consiste de partículas teniendo un tamaño medio más pequeño y/o una superficie más áspera en cada partícula. El uso de un alcohol de azúcar secado por aspersión, por ejemplo, manitol, por ejemplo con un tamaño de partícula medio de 300 μm o menos, también se ha encontrado que mejora la capacidad de compresión y la dureza de las tabletas formadas a partir de la composición.

Preferiblemente, el área de superficie de único punto de la preparación de alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol es de 1 a 7 m^2/g , por ejemplo, 2 a 6 m^2/g o 3 a 5 m^2/g . La preparación de manitol convenientemente puede tener un tamaño de partícula medio de 100 a 300 μm , por ejemplo de 150 a 250 μm y una densidad aparente de

0.4 a 0.6 g/ml, por ejemplo de 0.45 a 0.55 g/ml. Un manitol de área de superficie alta adecuado es Parteck M200, comercialmente disponible de E. Merck.

La composición preferiblemente contiene de 75 a 99.99% en peso del alcohol de azúcar, muy preferiblemente de 85 a 99.9%, por ejemplo de 90 a 99.5% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La composición de preferencia además comprende un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, palmitoestearato de glicerilo, estearil fumarato de sodio, aceite de canola, aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de ricino hidrogenado (por ejemplo, Cutina® o Lubriwax® 101), aceite mineral, laurilsulfato de sodio, óxido de magnesio, dióxido de silicio coloidal, fluido de silicón, glicol polietilénico, alcohol polivinílico, benzoato de sodio, talco, poloxámero, o una mezcla de cualquiera de los anteriores. De preferencia, el lubricante comprende estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado o aceite mineral. El dióxido de silicio coloidal y el glicol polietilénico son menos preferidos como lubricantes.

La composición de preferencia comprende de 0.01 a 5% en peso de lubricante, muy preferiblemente de 1 a 3% en peso, por ejemplo alrededor de 2% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La composición puede comprender uno o más excipientes

extras tales como vehículos, aglutinantes o diluyentes. En particular, la composición puede comprender celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón (por ejemplo, almidón de maíz) o fosfato dicálcico, de preferencia en una cantidad de 0.1 a 90% en peso, por ejemplo de 1 a 30% en peso, basado en el peso total de la composición. Cuando se utiliza un aglutinante, por ejemplo, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, preferiblemente se incluyen una cantidad de 1 a 8%, por ejemplo de 3 a 6% en peso, basado en el peso total de la composición. El uso de un aglutinante incrementa la resistencia del gránulo en la formulación, lo cual es particularmente importante para granulaciones finas. Preferiblemente se prefieren la celulosa microcristalina y la metilcelulosa en donde se requiera de una dureza de tableta alta y/o un tiempo de desintegración más largo. Se prefiere la hidroxipropilcelulosa cuando se requiere una desintegración más rápida. Cuando es apropiado, también se puede agregar xilitol como un aglutinante adicional, por ejemplo, además de la celulosa microcristalina, por ejemplo en una cantidad de hasta 20% en peso del alcohol de azúcar, por ejemplo, xilitol.

En una modalidad, la composición además comprende un estabilizador, preferiblemente HCL de glicina o bicarbonato de sodio. El estabilizador puede estar presente en una cantidad de, por ejemplo, 0.1 a 30%, de preferencia de 1 a 20% en peso.

La composición puede estar en la forma de un polvo, gránulo o

pellas o una forma de dosis unitaria, por ejemplo, como una tableta o cápsula. Las composiciones de la presente invención están bien adaptadas para encapsulación en una cubierta de cápsula que se administra oralmente, en particular una cubierta de gelatina dura.

5 Alternativamente, las composiciones pueden ser compactadas a tabletas. Las tabletas opcionalmente pueden estar cubiertas, por ejemplo, con talco o con un polisacárido (por ejemplo, celulosa) o un recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa.

Cuando la cápsula farmacéutica está en una forma de dosis
10 unitaria, cada dosis unitaria convenientemente contendrá de 0.5 a 10 mg del agonista de receptor de S1P.

Las composiciones de la invención pueden mostrar buenas características de estabilidad según indicados por pruebas de estabilidad estándares, por ejemplo, teniendo una estabilidad de vida
15 media de hasta 1, 2 o 3 años, y aún más. Las características de estabilidad pueden ser determinadas, por ejemplo, midiendo los productos de descomposición a través del análisis de HPLC después de almacenamiento durante tiempos particulares, a temperaturas particulares de, por ejemplo, 20°, 40° o 60°C.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser producidas a través de procedimientos estándares, por ejemplo, a través de procedimientos convencionales tales como mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Los procedimientos que pueden ser utilizados son
25 conocidos en la técnica, por ejemplo, aquellos descritos por L.

Lachman y otros, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3o. edición, 1986, H. Sucker y otros, Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4o. edición (Springer Verlanger Verlag, 1971) y Remington's
5 Pharmaceutical Sciences, 13o. edición, (Marck Publ., Co., 1970), o ediciones posteriores.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir una composición farmacéutica, que comprende:

- 10 (a) mezclar un agonista del receptor 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.

Al utilizar este procedimiento, se obtiene una preparación que
15 tiene un nivel de contenido y una uniformidad de mezcla (es decir, una distribución sustancialmente uniforme del agonista del receptor S1P a través de la composición), tiempo de disolución y estabilidad.

El agonista del receptor S1P, por ejemplo, clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, opcionalmente puede
20 ser micronizado, y/o pre-tamizado, por ejemplo, con un tamiz de 400 a 500 µm mallas, antes del paso (a) con el fin de remover terrones. El paso de mezclado (a) convenientemente puede comprender mezclar el agonista de receptor S1P y el alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol, en un mezclador adecuado a por ejemplo 100 a 400
25 revoluciones.

El procedimiento puede ser realizado mezclando en seco los componentes. En esta modalidad, el paso de molienda (b) convenientemente puede comprender hacer pasar la mezcla obtenida en (a) a través de un tamiz, el cual preferiblemente tiene un tamaño de malla de 400 a 500 μm . El paso (a) del procedimiento puede comprender el paso de mezclar la cantidad total del agonista de receptor S1P primero con una cantidad baja de alcohol de azúcar, por ejemplo de 5 a 25% en peso del peso total del alcohol de azúcar, con el fin de formar una premezcla. Subsecuentemente, la cantidad restante del alcohol de azúcar es agregada a la premezcla. El paso (a) también puede comprender el paso de agregar una solución aglutinante, por ejemplo, metilcelulosa y/o xilitol, por ejemplo, una solución acuosa, a la mezcla. Alternativamente, el aglutinante se agrega a la mezcla seca y se agrega agua en el paso de granulación.

La mezcla molida obtenida en el paso (b) opcionalmente puede ser mezclada una vez más antes de mezclarse con el lubricante. el lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, de preferencia es pre-tamizado, por ejemplo con un tamiz de 800 a 900 μm , antes del mezclado.

Alternativamente, se emplea un procedimiento de granulación en húmedo. En esta modalidad, el agonista del receptor S1P de preferencia primero es mezclado en seco con el alcohol de azúcar deseado, por ejemplo manitol, y la mezcla de alcohol de azúcar/agonista de receptor S1P obtenida después es mezclada en seco con un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa o

hidroxipropilmetilcelulosa. Después se agrega agua y la mezcla se granula, por ejemplo, utilizando un granulador automático. La granulación después se seca y se muele.

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

El procedimiento puede comprender un paso adicional de formar tabletas o encapsular la mezcla obtenida en el paso (c), por ejemplo, a una cápsula de gelatina dura utilizando un dispositivo de encapsulación automático. A las cápsulas se les puede poner color o marcarse con el fin de impartir una apariencia individual y para hacerlas instantáneamente reconocibles. El uso de colorantes puede servir para mejorar la apariencia así como para identificar las cápsulas. Los colorantes adecuados para utilizarse en farmacia típicamente incluyen carotinoides, óxidos de fierro, y clorofila. Preferiblemente, las cápsulas de la invención son marcadas utilizando un código.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles, ya sea solas o en combinación con otros agentes activos, para el tratamiento y prevención de condiciones, por ejemplo, como se describe en patente de E.U.A. 5,604,229, WO 97/24112, WO 01/01978, patente de E.U.A. 6,004,565, patente de E.U.A. 6,274,629 y JP-14316985, los contenidos de las cuales se incorporan aquí por referencia.

En particular, las composiciones farmacéuticas son útiles para:

a) el tratamiento y prevención de rechazo de transplante de

órgano o tejido, por ejemplo, para el tratamiento de los receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea, y para la prevención de enfermedad de injerto contra huésped, tal como algunas veces ocurre después de un trasplante de médula ósea; particularmente en el tratamiento de rechazo de alo- y xenoinjerto agudo o crónico, y en el transplante de células que producen insulina, por ejemplo, células de isleta pancreáticas;

b) para el tratamiento y prevención de enfermedad autoinmune o condiciones inflamatorias, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria del intestino, hepatitis, etc.;

c) para el tratamiento y prevención de miocarditis viral y enfermedades virales causadas por miocarditis viral, incluyendo hepatitis y SIDA;

Por consiguiente, en otros aspectos de la presente invención proporciona:

1. Una composición como se definió anteriormente, para utilizarse en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición como se definió antes.

2. Un método para tratar a un sujeto con la necesidad de inmunomodulación, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición como se definió antes.

3. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o condición como se definió anteriormente, que comprende administrar al sujeto

una composición como se definió antes.

4. El uso de una composición farmacéutica como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición como se
- 5 definió antes.

La invención ahora será descrita con referencia a las siguientes modalidades específicas.

Ejemplo 1

10

Se tamizó el compuesto A micronizado, por ejemplo, sal de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720), y se mezclaron 116.7 g del compuesto tamizado con 9683.3 g de manitol (Parteck M200 de E. Merck). La mezcla después se

15 molió en dispositivo de Frewitt MGI (Key International Inc. USA) utilizando un tamíz de 30 mallas. Se tamizó estearato de magnesio utilizando un tamiz de 20 mallas y 200 g del compuesto tamizado se mezclaron con la mezcla de FTY720/manitol para producir una composición del producto.

- 20 La composición del producto después se compacto en una prensa de tabletas utilizando un dado de 7 mm para formar tabletas de 120 mg, cada una conteniendo:

Compuesto A, por ejemplo, FTY720*	1.4 mg
25 Manitol M200	116.2 mg

Estearato de magnesio 2.4 mg

T o t a l 120 mg

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

5

Ejemplo 2

En un ejemplo más, el procedimiento del Ejemplo 1 se repitió, excepto que el estearato de magnesio se reemplazó por Cutina®
10 (aceite de ricino hidrogenado).

Ejemplo 3

El Compuesto A, por ejemplo, FTY720 y manitol (Parteck M200
15 de E. Merck) cada uno se tamizó en forma separada utilizando un tamiz de 18 mallas. Se mezclaron 1.9 g de FTY720 tamizado con 40 g de manitol tamizado durante 120 revoluciones en un mezclador a 32 rpm. La mezcla de FTY720/manitol después se tamizó a través de un tamiz de 35 mallas.

20 La mezcla tamizada de FTY720/manitol se agregó a un granulador junto con 340.1 g adicionales de manitol y 12 g de hidroxipropilcelulosa. La mezcla se combinó durante 3 minutos. Después se agregó agua a una velocidad de 100 ml/minuto y la mezcla se granuló durante 2 minutos. La granulación se transfirió a
25 un secador de charola y se secó a 50°C durante 150 minutos.

La mezcla después se molió en un dispositivo de Frewitt MGI utilizando un tamiz a 35 mallas. El estearato de magnesio se tamizó y se mezclaron 6 g del compuesto tamizado durante 90 revoluciones a 32 rpm con la mezcla de FTY720/manitol para producir una
5 composición de producto mostrando una distribución sustancialmente uniforme del agonista de receptor S1P a través del manitol en la mezcla.

La composición de producto después se llenó en cubiertas de gelatina dura de tamaño 3 en un dispositivo de encapsulación de
10 Hoflinger & Kart 400. Se agregaron 120 mg de la composición de producto a cada cápsula. Por lo tanto, cada cápsula contiene:

FTY720*	0.56 mg
Manitol M200	114.04 mg
15 Hidroxipropilcelulosa	3.6 mg
Estearato de magnesio	1.8 mg
T o t a l	120 mg

Ejemplo 4

20

En un ejemplo más, se repitió el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que el estearato de magnesio se reemplazó por Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

25

Ejemplo 5

En un ejemplo más, se repitió el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que la hidroxipropilcelulosa se reemplazó por
5 hidroxipropilmetilcelulosa.

Ejemplo 6a

Se tamizó el Compuesto A micronizado, por ejemplo, FTY720,
10 utilizando un tamiz de 400 μ m (40 mallas). Se mezclaron 58.35 g del compuesto tamizado con 4841.65 g de manitol (Parteck M200 de E. Merck) en un mezclador de depósito 25L Bohle durante 240 revoluciones de mezclado. La mezcla después se molió en un dispositivo de Frewitt MGI utilizando un tamiz de 400 μ m mallas, y la
15 mezcla molida se mezcló una vez más. El estearato de magnesio se tamizó y se mezclaron 100 g del compuesto tamizado con la mezcla de FTY720/manitol para producir una composición de producto mostrando una distribución sustancialmente uniforme del agonista de receptor de S1P a través del manitol en la mezcla.

20 La composición de producto después se colocó como relleno en cubiertas de gelatina dura de tamaño 3 en un dispositivo de encapsulación Hoflinger & Kart 400. Se agregaron 120 mg de la composición de producto a cada cápsula, por lo tanto, cada cápsula contiene:

FTY720	1.4 mg
Manitol M200	116.2 mg
Estearato de magnesio	2.4 mg
T o t a l	120 mg

5

Ejemplo 6b

En una modalidad alternativa, se fabricaron cápsulas utilizando los componentes y en las cantidades descritas en el Ejemplo 6a, pero el FTY720 primero se mezcló con 14 mg de manitol (antes de la tamización). Esta mezcla después se tamizó como describió antes. La mezcla tamizada después se mezcló con el manitol restante y se agregó el estearato de magnesio, seguido por un mezclado adicional y el relleno en cápsulas.

15

Ejemplos 7 y 8

En otros ejemplos, se prepararon cápsulas como se describió en el Ejemplo 6, excepto que cada cápsula contiene cada componente en las siguientes cantidades:

	<u>Ejemplo 7</u>	<u>Ejemplo 8</u>
FTY720	2.8 mg	5.6 mg
Manitol M200	114.8 mg	112 mg
Estearato de magnesio	2.4 mg	2.4 mg

25

120 mg

120 mg

Ejemplo 9 a 11

5

Ejemplos 12 a 22

10

En otros ejemplos, se prepararon cápsulas o tabletas como se describió en los Ejemplos 1 a 11, excepto que FTY720 se reemplazó en cada caso por clorhidrato de 2-amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-fenilpentil)fenil]etil}propano-1,3-diol.

15

Ejemplos 23 y 24

20

		<u>Ejemplo 23</u>	<u>Ejemplo 24</u>
	FTY720	5 mg	1 mg
	D-manitol	83.7 mg	117 mg
25	Almidón de maíz	24 mg	-

	Avicel® PH101	12 mg	-
	Hidroxipropilcelulosa	0.3 mg	7 mg
	Talco	3 mg	3 mg
	Lubri wax®101	2 mg	2 mg
5	T o t a l	130 mg	130 mg

Ejemplos 25 a 27

Se produjeron composiciones farmacéuticas conteniendo los
10 siguientes ingredientes:

	<u>Ejemplo 25</u>	<u>Ejemplo 26</u>	<u>Ejemplo 27</u>	
	FTY720	5 g	10 g	100 g
	D-manitol	991 g	986 g	897 g
15	Metilcelulosa SM-25	4 g	4 g	3 g
	T o t a l	1000 g	1000 g	1000 g

El FTY720 y una proporción del D-manitol igual al doble del
peso del FTY720 se mezclaron en un mezclador de Microvelocidad de
20 tipo MS-5 (Palmer, USA) durante 2 minutos a 1200 rpm. El D-manitol
restante se agregó a la mezcla y se mezcló durante otros 2 minutos.
Se suministraron 80 o 60 mililitros de una solución de metilcelulosa
al 5% SM-25 a partir de una tolva y se granularon utilizando las
mismas condiciones. La mezcla se extruyó a través de un tamiz con
25 aberturas de 0.4 mm, utilizando un extrusor de RG-5. El material

extruido se secó a 65°C a través de un granulador de lecho fluidizado de tipo STREA (Patheon, Canadá) y después se tamizó a través de un tamiz de 24 mallas. Se removieron partículas finas que pasaron a través de un tamiz de 60 mallas. Los gránulos finos obtenidos se colocaron como relleno en cápsulas a través de una máquina de relleno de cápsulas Zuma (100 mg por cápsula).

Ejemplos 28 a 31

Se produjeron tabletas conteniendo los siguientes ingredientes (en mg):

	Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 30	Ejemplo 31
FTY720	1	1	1	1
D-manitol	62.3	62.3	62.0	62.0
Xilitol*	26.7 (5.4)	26.7 (5.4)	26.6	26.6
Metilcelulosa	-	-	0.4	0.4
Celulosa microcristalina	24.0	-	24.0	-
Hidroxipropilcelulosa sustituida baja	-	24.0	-	24.0
Aceite hidrogenado	6.0	6.0	6.0	6.0
Total	120.0	120.0	120.0	120.0

* La cantidad de xilitol indicado entre paréntesis se utilizó como un aglutinante.

Se colocaron el FTY720, D-manitol y xilitol en un granulador de

lecho de fluido (modelo MP-01, Powrex), se mezclaron durante 5 minutos y se granularon bajo aspersión de la solución aglutinante, seguido por el secado hasta que la temperatura ambiente de escape alcanzó los 40°C. Las condiciones de granulación se muestran más adelante. Se hizo pasar el polvo seco a través de un tamiz de 24 5⁵ mallas, se agregó a la cantidad especificada de llenador y lubricante, y se mezcló en un mezclador (Tubular Mixer, WAB) durante 3 minutos para hacer el polvo para compresión.

El polvo resultante se comprimió a través de una máquina 10 formadora de tabletas (Cleanpress correct 12 HUK Kikushui Selsakusho) con un punzón de 7 mm i.d. x 7.5 mm R a una fuerza de compresión de 9800 N.

Condiciones de granulación:

15	<u>Artículo</u>	<u>Parámetros</u>
	Carga en cantidad	1170 g
	Volumen de aire de consumo	50 m ³ /min
	Temperatura de aire de consumo	75°C
	Velocidad de flujo de solución de aspersión	15 mL/min
20	Presión de aire de aspersión	15 N/cm ²
	Volumen de aire de aspersión	30 L/min
	Volumen de la solución aglutinante	351 mL

Ejemplos 32 a 39

Se produjeron tabletas conteniendo los siguientes ingredientes
(en mg):

5

10

15

	Ej. 32	Ej. 33	Ej. 34	Ej. 35	Ej. 36	Ej. 37	Ej. 38	Ej. 39
FTY720	1	1	1	1	1	1	1	1
D-manitol	116.6	114.2	104.6	114.2	104.6	116.6	115.4	113
Estearato de Magnesio	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	-	-	-
Clorhidrato de glicina	-	2.4	12	-	-	-	-	-
Bicarbonato de Sodio	-	-	-	2.4	12			
Estearato de zinc	-	-	-	-	-	2.4	-	-
Fluido de silicón	-	-	-	-	-	-	3.6	-
Aceite mineral	-	-	-	-	-	-	-	6
Total	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0

20

25

REIVINDICACIONES

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

- 5 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;
- 10 en donde el agonista del receptor S1P es seleccionado de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol (FTY720) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

pg 23

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, a por ejemplo de 100 a 400 revoluciones.

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

5.- 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.

6.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la etapa (a) comprende

el paso de mezclar la cantidad total del agonista del receptor S1P primero con una cantidad baja del alcohol de azúcar a fin de formar una pre-mezcla, y la cantidad restante de alcohol de azúcar se agrega a la pre-mezcla subsecuentemente.

5

7.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque la pre-mezcla formada en la etapa (a) comprende desde 5% hasta 25% en peso del peso total del alcohol de azúcar.

10

8.- 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.

15

9.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizado porque el aglutinante es agregado a la mezcla seca y luego se agrega agua en la etapa de granulación.

20

10.- 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.

25

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

30

12.- 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).

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

5

- 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;
- 10 iii) Agregar agua
- iv) Granular la mezcla; y
- v) Secar y moler la granulación.

hasta b).

14.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el alcohol de azúcar comprende manitol.

es.

15.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque el manitol tiene un tamaño de partícula promedio de 100 μm hasta 300 μm ó 150 μm hasta 250 μm .

16.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque el manitol tiene una densidad aparente de 0.4 hasta 0.6 g/ml ó 0.45 hasta 0.55 g/ml.

25

17.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque el manitol tiene un área de superficie de único punto de 1 m^2/g hasta 7 m^2/g .

30

18.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque el manitol es preparado a partir de una composición secada por aspersión.

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

20.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la composición contiene 75% hasta 99.99% en peso del alcohol de azúcar con base en el peso total de la composición.

21.- 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).

22.- El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque el agonista del receptor S1P es la sal clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol

RESUMEN

- 5 Se describe un proceso para la producción de una composición farmacéutica sólida adecuada para la administración oral, que comprende: a) un agonista del receptor S1P; y b) un alcohol de azúcar.

Comprimidos bucales y sublinguales. Son pequeños, aplanados y ovales. Los destinados a la administración oral, una vez en la boca se disuelven o se deshacen lentamente; han sido formulados y comprimidos con una presión suficiente, como para que la tableta sea dura. Los comprimidos de progesterona pueden administrarse de este modo. Algunas pastillas modernas utilizan los comprimidos que funden a la temperatura corporal. La matriz de los comprimidos está solidificada, mientras que la droga está en solución. Después de fundirse, la droga queda automáticamente en solución y disponible para la absorción; se elude así la disolución, un paso limitante de la velocidad de absorción de compuestos poco solubles. Los comprimidos sublinguales, como aquellos que contienen nitroglicerina, clorhidrato de isoproterenol o tetratratato de eritritilo, se colocan debajo de la lengua. Los comprimidos sublinguales se disuelven rápidamente y las drogas se absorben fácilmente con esta forma de administración.

Comprimidos moldeados o comprimidos triturados (CT)

Los comprimidos triturados se elaboran con material húmedo, utilizando un molde triturador que le otorga la for-

Comprimidos

Con el objeto de que las sustancias medicinales, con diluyentes o sin ellos, puedan elaborarse en formas farmacéuticas sólidas con presión, utilizando un equipamiento adecuado, es necesario que el material, ya sea en polvo o en la forma cristalina, posea determinadas características físicas. Estas consisten en capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. Los componentes como los desintegradores, destinados a disgregar los comprimidos en los líquidos intestinales, y los polímeros de liberación controlada, que lentifican la liberación de la droga, idealmente deben poseer estas características o no interferir en la acción de los otros excipientes. Dado que la mayoría de los materiales no tienen esas propiedades o a lo sumo poseen una, se han desarrollado métodos de formulación y preparación de comprimidos para impartir estas características deseadas.

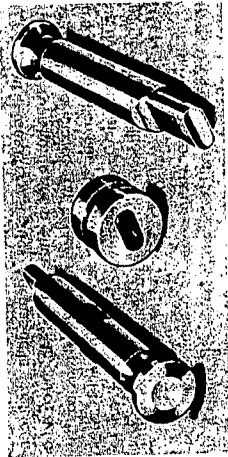


Fig. 92-2. Unidad mecánica básica para la compresión de comprimidos: punzón inferior, matriz y punzón superior. (Cortesía, Veeva/Collins.)

ma de las secciones de corte de un cilindro. Tales comprimidos deben ser completa y rápidamente solubles. El problema más común en la fabricación de estos comprimidos es la dificultad para encontrar un lubricante que sea completamente soluble en agua.

Comprimidos de dispensación (CD). Estos comprimidos proporcionan una cantidad conveniente de droga potente que se puede incorporar con facilidad en los polvos y en los líquidos, evitando así la necesidad de pesar cantidades pequeñas. También han sido convenientes para los compuestos extemporáneos y nunca deben venderse como formas farmacéuticas.

Comprimidos hipodérmicos (CH). Los comprimidos hipodérmicos—blandos y fácilmente solubles—primero fueron utilizados para preparar soluciones inyectables. Dado que en la actualidad se dispone de soluciones parenterales estables para la mayoría de las drogas, no se justifica el uso de comprimidos hipodérmicos para inyectables; además, su uso debería prohibirse ya que las soluciones resultantes no son estériles. Grandes cantidades de estos comprimidos se continúan elaborando, pero para administración oral. Los comprimidos hipodérmicos nunca han sido reconocidos por los comités oficiales.

bles a los materiales que van a comprimir para hacer comprimidos.

La unidad mecánica básica de todos los equipos de compresión está constituida por un punzón inferior, que encaja en un molde matriz en el fondo, y un punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que entra en la cavidad de la matriz en el tope después que ésta se llenó con el material a comprimir (véase fig. 92-2). El comprimido se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectado de la matriz. El peso del comprimido está determinado por el volumen del material con el que se llena la cavidad de la matriz. Por eso, la capacidad de la granulación para fluir con libertad a la matriz es importante, para asegurar el llenado uniforme y el movimiento continuo de la granulación desde la fuente de alimentación o tolva. Si la granulación del comprimido no posee propiedades cohesivas, después de la compresión éste puede desmenuzarse y deshacerse al manipularlo. Como los punzones pueden moverse libremente dentro de la matriz y el comprimido debe eyectarse con facilidad de las caras del punzón, el material debe tener cierto grado de lubricación que minimice la fricción y permita la remoción de los comprimidos compactados.

Hay tres métodos generales para preparar comprimidos: el de granulación húmeda, el de granulación seca y el de compresión directa. Los métodos de preparación y los componentes agregados se seleccionan para conferir a la fórmula del comprimido las características físicas convenientes para la rápida compresión de éstos. Después de ella, los comprimidos de-

ben tener ciertas propiedades adicionales, como aspecto, dureza, capacidad de desintegración, características de disolución apropiadas y uniformidad, las que también están influidas por el método de preparación y por los materiales agregados a la formulación. En la preparación de los comprimidos compactados, quien los formula debe conocer el efecto que los componentes y los métodos de preparación tienen sobre la disponibilidad de los componentes activos y, por consiguiente, la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica. En respuesta a una solicitud de los médicos para cambiar un comprimido de dicumarol por otro pudiera romperse más fácilmente, una compañía de Canadá lo reformuló para hacer un comprimido grande con una ranura. El uso posterior del comprimido, con la misma cantidad de droga que el anterior, dio como resultado demandas en las que se argumentaba que eran necesarias dosis mayores que las habituales para producir la misma respuesta terapéutica. Por otra parte, las comunicaciones bibliográficas indican que la reformulación de un comprimido comercial de digoxina dio como resultado un comprimido que, si bien poseía la misma cantidad de droga, daba la respuesta clínica deseada con la mitad de su dosis original. Los métodos y principios que pueden utilizarse para determinar los efectos de los excipientes y aditivos en la absorción de las drogas han sido revisados.^{2,4,15} Véanse los capítulos 35, 42 y 83.

Componentes de los comprimidos

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado. El primer grupo contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación: diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a los comprimidos terminados. En este grupo están los desintegrantes, los colorantes; en el caso de los comprimidos masticables, los agentes saborizantes y edulcorantes, y en el de los comprimidos de liberación controlada, los polímeros o ceras, u otros materiales que retardan la disolución.

Aunque el término *inerte* ha sido aplicado a estos materiales, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de preformulación demuestran su influencia sobre la estabilidad, la biodisponibilidad y el proceso de preparación de las formas farmacéuticas. La necesidad de adquirir más información y el uso de patrones para los excipientes fue reconocida en un esfuerzo conjunto de la Academia de Ciencias Farmacéuticas y el Consejo de la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (la Academy of Pharmaceutical

Sciences y el Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain). El resultado es el denominado *Manual de Excipientes Farmacéuticos*. En la actualidad esta referencia está ampliamente distribuida por el mundo.¹⁶

Diluyentes

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño práctico para la compresión. Los comprimidos compactados de dexametasona contienen 0.75 mg de esteroide por comprimido; por eso es obvio que debe agregarse otro material para que sea posible su elaboración. Los diluyentes utilizados para este propósito son fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir a algunos comprimidos compactados propiedades que les permiten desintegrarse en la boca al masticarlos, por lo que se denominan *comprimidos masticables*. Con la masticación, los comprimidos preparados en forma adecuada, se desintegran de manera uniforme en una proporción satisfactoria, con grato sabor y sin dejar después una sensación desagradable en la boca. Los diluyentes utilizados como excipientes para las fórmulas sometidas a compresión directa han sido sujetos a un procedimiento previo para darles fluidez y compresibilidad. Este aspecto se trata bajo el título Compresión directa, página 2487.

La mayoría de los formuladores de comprimidos de liberación inmediata tienden a utilizar en sus formulaciones sólo uno o dos de los diluyentes seleccionados ya mencionados. Por lo general, éstos han sido elegidos sobre la base de una mayor experiencia con alguno y con respecto a sus factores de costo. Sin embargo, en la formulación de nuevos agentes terapéuticos debe considerarse la compatibilidad de los diluyentes con la droga; por ejemplo, las sales de calcio, utilizadas como diluyentes para el antibiótico de amplio espectro tetraciclina, interfieren en la absorción de la droga en el tracto gastrointestinal. Si la droga es poco soluble en agua, se recomienda utilizar diluyentes que sean solubles, para evitar posibles problemas de biodisponibilidad. Las sustancias altamente adsorbentes, por ejemplo la bentonita y el caolín, deben evitarse en la elaboración de comprimidos con drogas utilizadas clínicamente en pequeñas dosis, como los glucósidos cardíacos, los alcaloides y los estrógenos sintéticos, ya que pueden ser adsorbidos después de la administración. La combinación de bases o sales de aminas con lactosa en presencia de un lubricante alcalino da como resultado comprimidos que se decoloran con el tiempo.

La celulosa microcristalina (Avicel) en general es utilizada como excipiente en las fórmulas de compresión

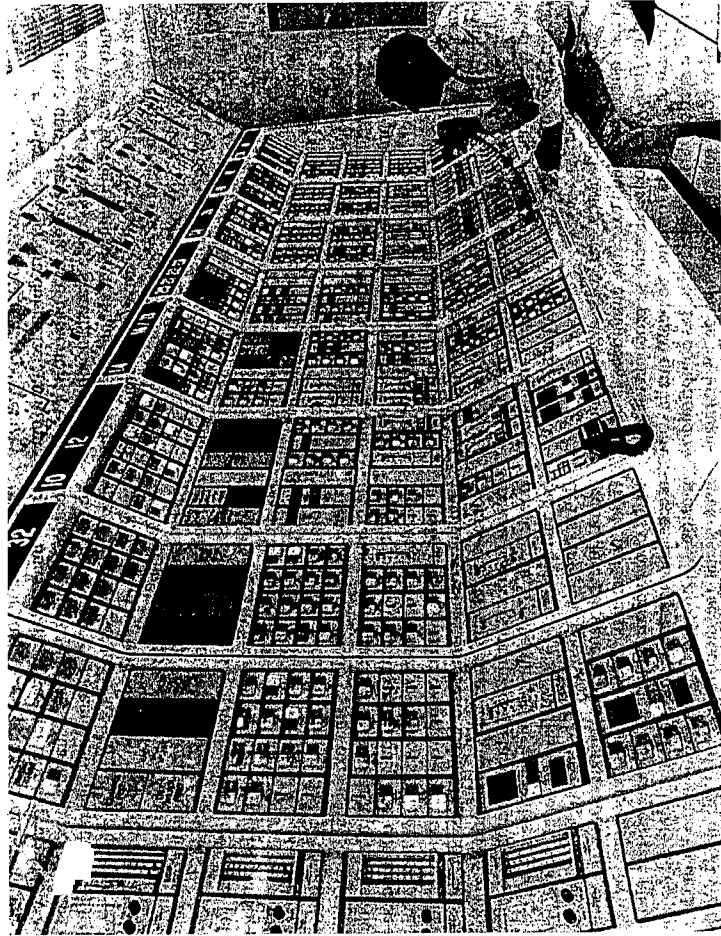


Fig. 92-13. Sala de computadoras de la primera instalación de elaboración de comprimidos en gran escala controlada por computación. (Corría de MSD.)

Quando los componentes de los comprimidos son sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado, o cuando los componentes de los comprimidos poseen propiedades inherentes aglutinantes o cohesivos, puede utilizarse el "slugging" (golpeteo) para formar los gránulos. A este método se lo denomina granulación seca, precompresión o doble compresión. Elimina varios pasos aunque incluye pesado, mezclado, precompresión, tamizado en seco, lubricación y compresión. Se mezclan el componente activo, el diluyente (si se requiere) y parte del lubricante. Uno de los componentes, el ingrediente activo o el diluyente deben tener propiedades cohesivas. El material en polvo contiene una cantidad de aire considerable; bajo presión este aire se expelle y se forma una pieza bastante densa. Cuanto más tiempo transcurre para que se escape el aire, mejor será el comprimido o pastillón.

Quando se utiliza el "slugging" o precompresión, se hacen comprimidos grandes como pastillones debido a que los polvos finos fluyen mejor dentro de las cavidades grandes. Asimismo, producen-

do grandes pastillones disminuye el tiempo de producción; los tamaños más prácticos de pastillones son de 7/8 a 1 pulgada (o 2,2 a 2,5 cm). Algunas veces, para obtener la presión deseada se reduce el tamaño del pastillón a 3/4 de pulgada o 1,9 cm. Los punzones deben ser de caras planas. Los pastillones comprimidos son triturados por medio de un tamiz con la malla deseada en forma manual; en el caso de grandes cantidades, se usa el aparato de Fitzpatrick o un molino triturador similar. El lubricante remanente se agrega a la granulación, se mezcla con suavidad y el material se compacta en comprimidos. La aspirina es un buen ejemplo de que la precompresión es satisfactoria. Otros materiales, como combinaciones de aspirina, acetofenetidina, cloridrato de tiamina, ácido ascórbico, hidróxido de magnesio y otros compuestos antiácidos, pueden tratarse de manera similar.

Se obtienen resultados comparables a los del proceso de precompresión utilizando molinos compactadores. En el método de compactación, para hacer denso el polvo se lo hace pasar entre rodillos de alta presión, que comprimen el polvo y eliminan el aire. El material denso se reduce a un tamaño de gránulo

uniforme y se compacta en comprimidos después del agregado de un lubricante. Las presiones excesivas, que pueden necesitarse para obtener la cohesión de ciertos materiales, pueden prolongar el tiempo de disolución. Los molinos compactadores disponibles incluyen el Chilsonator (Fitzpatrick), Roller Compactor (Vector) y el Compactor Mill (Allis-Chalmers).

Compresión directa

Como su nombre lo indica, la compresión directa consiste en compactar los comprimidos de manera directa a partir del material en polvo sin modificación de su naturaleza física. Originalmente, el método de compresión directa para la elaboración de comprimidos se reservaba para un pequeño grupo de sustancias químicas cristalinas que tenían todas las características físicas necesarias para la formación de un buen comprimido. Este grupo incluye sustancias como sales de potasio (clorato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, permanganato), cloruro de amonio y metanamina. Estos materiales poseen propiedades cohesivas y de fluidificación que hacen posible la compresión directa.

Cada vez se presta más atención a este método de preparación de comprimidos, desde que la industria farmacéutica procura incesantemente aumentar la eficiencia de las operaciones necesarias relativas a los comprimidos y reducir los costos con la menor cantidad posible de espacio físico y de mano de obra para una operación dada. Las propuestas para hacer que este método sea aplicable en forma más universal incluyen la introducción de aditivos capaces de impartir a la formulación las características necesarias para la compresión, y el uso de dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos.

Para los comprimidos en los que la droga misma constituye la mayor proporción del peso del comprimido total, es necesario que ésta posea las características físicas requeridas para la formulación a ser comprimida directamente. Para los comprimidos que contienen el 25% o menos de la droga, la compresión directa puede usarse con frecuencia formulándolos con diluyentes adecuados que actúan como portadores o vehículos de la droga.³²⁻³⁴

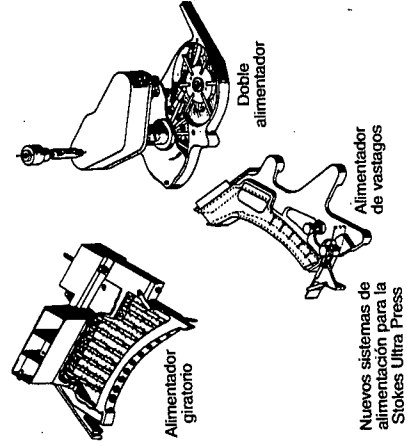
La compresión directa de los vehículos o excipientes debe tener buenas características de fluidez y compresibilidad. Estas propiedades son impartidas por pasos previos del procesamiento, como la granulación húmeda, el baleado, el secado por rociado, la esferonización o la cristalización. Estos vehículos incluyen formas procesadas de la mayoría de los diluyentes más comunes, como el fosfato dicálcico dihidratado, fosfato tricálcico, sulfato de calcio, lactosa anhidra, lactosa secada al vacío, almidón pregelatinizado, azúcar compresible, manitol y celulosa microcristalina. Estos vehículos para compresión directa están disponibles comercialmente y pueden contener pequeñas cantidades de otros componentes (p. ej., al-

midón) para ayudar al procesamiento. El fosfato dicálcico dihidratado (Di-Tab, Stauffer) en su forma no molida tiene buenas cualidades de fluidez y compresibilidad. Es un aglomerado cristalino blanco, insoluble en agua y alcohol. La sustancia química es inodora, insípida y no higroscópica. Dado que no tiene propiedades inherentes lubricantes o desintegradoras, otros aditivos deben estar presentes para preparar una formulación satisfactoria.

El azúcar compresible consiste sobre todo en sacarosa, que es procesada para tener propiedades adecuadas para la compresión directa. También puede contener pequeñas cantidades de dextrina, almidón o azúcar invertida. Es un polvo blanco, cristalino con un sabor dulce y completamente soluble en agua. Requiere la incorporación de un lubricante adecuado a niveles normales para lubricidad. El azúcar se usa mucho para comprimidos masticables de vitaminas por el dulzura natural. Una fuente comercial es Di-Pac (Amstar) preparada por coextrusión del 97% de sacarosa y 3% de dextrinas. Algunas formas de lactosa cumplen los requerimientos de un vehículo para compresión directa. La lactosa hidratada no fluye y su uso está limitado a las formulaciones de comprimidos preparados por el método de granulación húmeda. Ambas lactosas, anhidra y secada por vacío, poseen buena capacidad de fluidificación y compresibilidad, asimismo pueden ser utilizadas en la compresión directa siempre que estén presentes un desintegrante y un lubricante adecuados. El manitol es un diluyente habitual para los comprimidos masticables por el sabor agradable y refrescante que deja en la boca debido a su calor de disolución negativo. En su forma granular (ICI Americas) posee buenas cualidades de fluidez y compresibilidad. Tiene bajo contenido de humedad y no es higroscópico.

Un excipiente muy estudiado como vehículo para compresión directa es la celulosa microcristalina (Avicel, FMC). Esta forma no fibrosa de la celulosa se obtiene a partir de su tratamiento con ácido y su lavado y secado por rociado; asimismo, está disponible en varias graduaciones que oscilan en un promedio de tamaño de partícula de 20 a 100 μ m. Es insoluble en agua, aunque el material tiene la capacidad de fluir en el interior del comprimido por acción capilar; se hincha por contacto y de este modo actúa como agente desintegrante. El material fluye bien y tiene ciertas cualidades autolubrificantes, por lo que requiere niveles más bajos de lubricantes en comparación con otros excipientes.

Los alimentadores de flujo forzado son dispositivos mecánicos provistos por los fabricantes de equipos farmacéuticos ideados para eliminar el aire del material liviano y voluminoso. En forma mecánica, mantienen un flujo constante de polvo moviéndose en el interior de las cavidades de las matrices bajo presión moderada. Al aumentar la densidad del polvo, se obtiene mayor uniformidad en el peso de los comprimidos. Véase la figura 92-14.



Nuevos sistemas de alimentación para la Stokes Ultra Press

Fig. 92-14. Dispositivos de alimentación diseñados para promover el flujo de las granulaciones en las máquinas de alta velocidad. (Cortés, Stokes/Pennwalt)

En época reciente, muchas compañías revirtieron su optimismo con respecto a algunos sistemas de compresión directa. Algunas formulaciones hechas por este método no han sido tan "vendidas" como los productos granulados húmedos más antiguos. Las variaciones en la materia prima, en especial en las drogas, provocaron que muchas compañías se encontraran con formulaciones escasamente compactables. El interés en la compresión directa también estimula la investigación básica sobre la fluidez de los polvos con presencia de aditivos o sin ella. Las fórmulas para la compresión directa están incluidas en la sección de fórmulas que se encuentra en la página 2500.

Procesos afines con la granulación

Esteronización. La esteronización, una forma de granulación, se refiere a la formación de partículas esféricas a partir de las granulaciones húmedas. Dado que las partículas son redondas, tienen buenas propiedades de fluidez cuando se secan. Pueden ser formuladas para que contengan suficiente cantidad de aglutinante para impartir cohesividad en la elaboración de comprimidos. Los equipos de esteronización, como el Marumerizer (Lawa) y el CF-Granulator (Vector) están disponibles comercialmente. Una granulación húmeda, que contiene la droga, el diluyente (si se necesita) y el aglutinante, se hace pasar primero a través de una máquina extrusora para formar segmentos cilíndricos en bastones que oscilan en diámetro de 0.5 a 12 mm. El diámetro del segmento y el tamaño de la partícula esférica final dependen del tamaño del tamiz del extrusor. Después de la extrusión, los segmentos son puestos en el Marumerizer, donde toman la forma de esferas por fuerzas centrífuga y de fricción sobre una placa rotativa (véase fig. 92-15). Los gránulos luego son secados por los

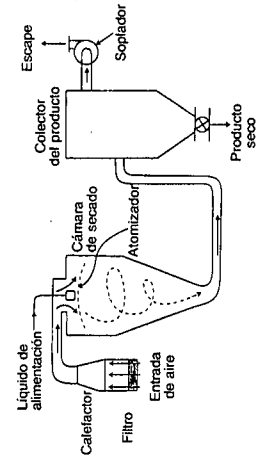


Fig. 92-16. Típico sistema de secado por rociado. (Cortés, Bowen Eng.)

bores sintéticos son cubiertos para producir los llamados sabores secos.

Congelamiento por rociado. También llamado enfriamiento por rociado, es una técnica similar al secado por rociado. Consiste en fundir sólidos y reducirlos a perlas o polvo rociando los materiales fundidos en una corriente de aire u otro gas. Se utiliza el mismo equipo básico que para el secado por rociado, aunque no se necesita la fuente de calor. Se utiliza el aire ambiental o refrigerado según el punto de congelamiento del producto. Por ejemplo, los monoglicéridos y los materiales similares son congelados por rociado con aire a 10°C. Un sistema cerrado de serpentinas con refrigeración enfría y recicla el aire. Por medio de este proceso es posible disolver o suspender las drogas en una cera fundida y congelada por rociado; el material resultante se puede adaptar para una forma de liberación prolongada de la droga.

Entre los carbohidratos utilizados en los comprimidos compactados sólo el manitol posee alta estabilidad al calor. El manitol funde a 167°C, asimismo puede fundirse y congelarse por rociado solo o en combinación con otros carbohidratos. Drogas elegidas mostraron ser solubles en estas mezclas fundidas; por otra parte, los materiales resultantes del congelamiento por rociado poseen excelentes características de fluidez y compresión.

Máquinas para la elaboración de comprimidos

Como se mencionó, la unidad básica mecánica para la compresión de los comprimidos involucra la operación de dos punzones de acero dentro de una cavidad con matriz de acero. El comprimido se forma por la presión que los punzones ejercen sobre la granulación dentro de la cavidad matriz o celda. El comprimido adquiere el tamaño y la forma de los punzones y de la matriz utilizados. Véanse las figuras 92-17 y 92-18. Si bien los comprimidos redondos son los más utilizados, pueden emplearse formas ovales, capsulares, cuadradas, triangulares u otras irregulares. La curvatura de las caras de los punzones determina la forma de los comprimidos. Los diámetros,

tima característica produce una densidad de masa baja con una rápida velocidad de disolución. Debido a que son esféricas y de tamaño uniforme, las partículas poseen buena capacidad para moverse de manera libre y continua. El diseño y el funcionamiento de la secadora por rociado puede variar muchas características del producto final, como el tamaño de las partículas y la distribución del tamaño, volumen y densidad de las partículas, porosidad, contenido de humedad, fluidez y friabilidad. Entre los materiales secados por rociado disponibles para fórmulas de compresión directa se encuentran la lactosa, el manitol y la harina. Otra aplicación del proceso en la elaboración de comprimidos es el secado por rociado de la combinación de los aditivos de los comprimidos, como el diluyente, el desintegrante y el aglutinante. El material secado por rociado luego se mezcla con el componente activo o la droga, se lubrica y comprime directamente en comprimidos.

Dado que la atomización del líquido de alimentación produce una gran superficie, la humedad se evapora con rapidez. La evaporación mantiene el producto frío, por lo que el método es aplicable para los materiales sensibles al calor. Entre las sustancias de uso farmacéutico sensibles al calor que son secadas con éxito por rociado figuran aminoácidos, antibióticos como la aureomicina, la bacitracina, la penicilina y la estreptomina, ácido ascórbico, extractos de cáscara sagrada, extractos de hígado, pepsina y enzimas similares, hidrolizados de proteínas y tiamina.³⁹

Con frecuencia el secado por rociado es más económico que otros procesos, ya que produce un polvo seco directamente a partir de un líquido y elimina otros pasos del procesamiento, como cristalización, precipitación, filtrado o secado, reducción del tamaño y clasificación de las partículas. La eliminación de estos pasos reduce la mano de obra, los costos del equipamiento, las necesidades de espacio físico y la posible contaminación del producto. El concentrado del factor intrínseco obtenido a partir de mucosa de cerdo, preparado anteriormente por Lederle, utilizaba un proceso de precipitación salina, seguido de liofilización. A partir del secado por rociado es posible elaborar un producto de alta calidad por un proceso continuo. Las partículas esféricas del producto facilitan su mezcla posterior con la vitamina B₁₂. Se encuentran eficiencias similares en los procesos que producen trisilicato de magnesio y carbonato sódico de dihidroxi-aluminio; ambas sustancias químicas son muy empleadas en las preparaciones de antiácidos.

Mediante los equipos de secado por rociado también pueden encapsularse las sustancias químicas. El proceso es útil para recubrir un material sobre otro con el objeto de proteger la sustancia interior o para controlar la velocidad de su liberación. La sustancia a recubrir puede ser líquida o sólida, pero debe ser insoluble en una solución del material que lo va a recubrir. Las vitaminas solubles en aceite, A y D, pueden cubrirse con materiales como la goma arábiga para evitar su deterioro. Los aceites saborizantes y los sa-

métodos convencionales, mezclados con los lubricantes adecuados y compactados en comprimidos, o utilizados como material para llenar cápsulas. Se demostró que la celulosa microcristalina es un diluyente y aglutinante efectivo para las granulaciones a ser esteronizadas.³⁵⁻³⁸ Las ventajas del proceso incluyen la producción de gránulos regulares en forma, tamaño y características de superficie, baja friabilidad —lo que da por resultado que sean menos finos y tengan menos polvillo— y la capacidad para regular el tamaño de las esferas dentro de una estrecha distribución de tamaño de partículas.

Las esferas también pueden ser producidas por las técnicas de granulación en lecho fluido y por otros equipos especializados, como el CF-Granulator (Vector). Estos procesos, no obstante, deben comenzar con cristales o semillas, seguidos del armado. Los resultados exactos, como la densidad de las esferas, son diferentes para los diversos métodos y podrían ser importantes en el rendimiento del producto. Esta metodología puede ser producida en lotes o de manera continua.

Secado por rociado. Varios aditivos adecuados para la realización de comprimidos por compresión directa han sido preparados por el proceso de secado por rociado. El método consiste en unir un líquido aliente dispersado y un volumen suficiente de aire caliente para producir la evaporación y el secado de las gotitas del líquido. El líquido de alimentación puede ser una solución, suspensión, emulsión, gel o pasta, con la precaución de que se lo pueda bombear y que se pueda atomizar. Como se muestra en la figura 92-16, el líquido de alimentación se rocía en una corriente de aire caliente filtrado. El aire suministra el calor para la evaporación y conduce el producto al colector; luego es eliminado con la humedad. Como las gotitas del líquido presentan una gran superficie para el aire caliente, el calor local y los coeficientes de transferencia son altos.

Las partículas de polvo secadas por rociado son homogéneas, aproximadamente esféricas, casi uniformes en tamaño y, con frecuencia, huecas. Esta ú-

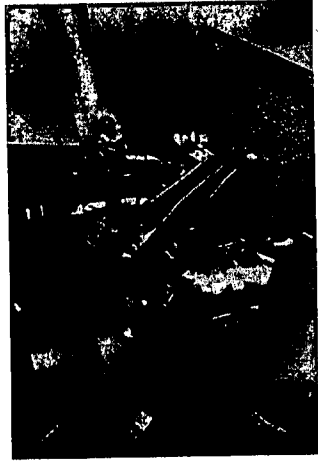


Fig. 92-15. El interior de una Marumerizer QJ-400. (Cortés, Lawa.)

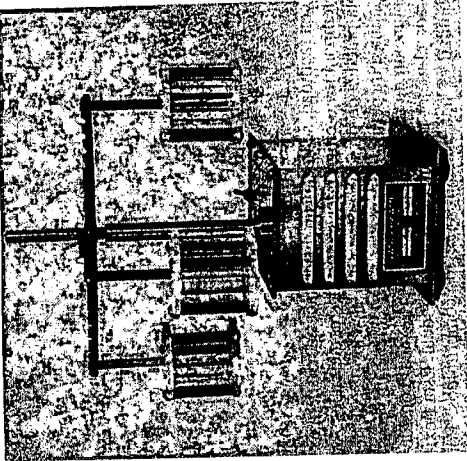


Fig. 92-38. Probador de la desintegración de comprimidos Vanderkamp. (Cortesia, Yankel.)

tante de un comprimido satisfactorio. De manera similar a lo que ocurre con las pruebas de desintegración, la prueba de disolución para medir la cantidad de tiempo necesario para que un porcentaje dado de la droga del comprimido pase a la solución bajo un conjunto de condiciones especificadas es una prueba in vitro. Se intenta proporcionar un paso hacia la evaluación de la disponibilidad fisiológica de la droga, aunque de la manera que se describe en la actualidad, no está ideado para medir la inocuidad o la eficacia del comprimido. Tanto la inocuidad como la eficacia de una forma farmacéutica deben ser demostradas en principio por medio de estudios apropiados in vivo y por evaluación clínica. Como en las pruebas de desintegración, las de disolución proporcionan una manera de control para asegurar que la formulación de un comprimido dado es la misma en cuanto a la disolución que la que había demostrado ser efectiva inicialmente desde el punto de vista clínico. Asimismo, proporciona un procedimiento de control in vitro para eliminar las variaciones entre diferentes lotes. Debe referirse al capítulo 34 para un tratamiento completo de las pruebas de disolución.

Validación

En esta era de crecientes controles regulatorios de la industria farmacéutica, los procedimientos de elaboración no pueden discutirse sin la mención de algún proceso de validación. Por medio de la documentación, las pruebas del producto y, quizá, pruebas durante el proceso, el fabricante puede demostrar que su fórmula y su práctica se realizaron de la manera puesta y que es reproducible de ese modo.

Aunque la justificación para los requerimientos de validación se encuentra en las disposiciones relacionadas que figuran en el Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals (Buenas Prácticas Actuales de Elaboración para Productos Farmacéuticos Terminados) así como en otras fuentes, todavía hay muchas formas de interpretación y

los procesos varían de una compañía a otra. Las áreas generales en las que se acuerda parecen ser las siguientes:

- La actividad de validación debe comenzar en I&D (investigación y desarrollo) y continuar a través de la introducción del producto.
- La documentación es la clave.
- En general, tres lotes representan una muestra adecuada para la validación.

La FDA rechazó datos históricos o "validación retrospectiva". Se requiere que los productos nuevos sean validados desde el comienzo hasta el final; este proceso se denomina "validación prospectiva".

Cápsulas

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas en las que la droga está encerrada en un recipiente o cubierta soluble, duro o blando, de una forma adecuada de gelatina. La cápsula de gelatina blanda fue inventada por Mothes, un farmacéutico francés, en 1833. Durante el año siguiente DuBlanc obtuvo una patente para estas cápsulas de gelatina blandas. En 1848 Murdock patentó la cápsula de gelatina dura de dos piezas. Aunque se han desarrollado trabajos para preparaciones de cápsulas de metilcelulosa y alginato de calcio, la gelatina, por sus propiedades exclusivas, aún es el material de composición principal en la elaboración de las cápsulas. La gelatina utilizada en la producción de cápsulas se obtiene a partir del material colágeno por hidrólisis. Hay dos tipos de gelatina. El Tipo A, que deriva principalmente de la piel de cerdos por un procesamiento ácido, y el Tipo B, que se obtiene a partir de huesos y piel de animales, por un procesamiento alcalino. Para obtener las características deseadas de viscosidad y resistencia de calidad superior, se utilizan mezclas de soluciones de gelatina.⁵⁰

La encapsulación de los agentes medicinales todavía es un método popular para la administración de

cuenta la falta de significación en cuanto a la acción in vivo de los comprimidos, la prueba provee una medida de control para asegurar que una fórmula de comprimidos dada es la misma en lo que respecta a la desintegración de un lote de producción a otro. Las pruebas de desintegración se utilizan como control de los comprimidos que se administran por boca, excepto cuando se los va a masticar antes de deglútilos o cuando están ideados para liberar la droga en un período de tiempo.

Se dieron especificaciones exactas para los aparatos de prueba debido a que un cambio en ellos puede causar una variación en los resultados. El aparato presentó una gradilla de soporte que contiene seis tubos plásticos, abiertos en la parte de arriba y en el fondo; este último se cubre con un tamiz de tamaño de malla 10. Véase la figura 92-38. La gradilla está inmersa en un baño de un líquido adecuado, mantenido a 37°C, preferentemente en un vaso de 1 L. El soporte se mueve hacia arriba y abajo en el líquido a una velocidad específica. El volumen del líquido es tal que en el trayecto ascendente la malla de alambre permanece al menos 2,5 cm por debajo de la superficie del líquido y desciende hasta no menos de 2,5 cm del fondo. Los comprimidos se ponen en cada uno de los seis cilindros con un disco de plástico sobre aquéllos a menos que se indique otra manera en la monografía. El punto final de la prueba se indica cuando cualquier residuo restante es una masa blanda sin un centro blando palpable. Los discos plásticos colaboran en la tarea de hacer pasar cualquier masa blanda que se forma a través del tamiz.

Para los comprimidos no recubiertos compactados, el líquido de prueba suele ser agua a 37°C, pero en algunos casos las monografías indican que puede utilizarse jugo gástrico simulado TS. Si uno o dos comprimidos no se desintegran, la prueba debe repetirse con otros 12. De los 18 comprimidos probados entonces, 16 deben desintegrarse dentro del período de tiempo dado. Las condiciones de la prueba varían según si los comprimidos son recubiertos, bucales o sublinguales. Los tiempos de desintegración se incluyen en la monografía del comprimido individual. Pasa la mayoría de los comprimidos no recubiertos, el período es de 30 minutos, aunque el tiempo para algunos en gran medida. Los comprimidos recubiertos pueden requerir hasta 2 h, mientras que para los sublinguales, como los CC de clorhidrato de isoproterenol, el tiempo de desintegración es de 3 minutos. Para las condiciones exactas de la prueba consultar la USP.

Prueba de disolución

Con ciertos comprimidos las monografías establecen el cumplimiento de los límites de disolución más que el de desintegración. Dado que la absorción de la droga y la disponibilidad fisiológica dependen de obtener la droga en estado disuelto, las características adecuadas de disolución son una propiedad impor-

pesos promedio de los comprimidos compactados no recubiertos, que son aplicables cuando contienen 50 mg o más de la droga o cuando ésta constituye el 50% o más, por peso, de la forma farmacéutica. Se pesan 20 comprimidos individualmente y se calcula el peso promedio. La variación del peso promedio respecto del resultado de no más de dos comprimidos no debe diferir más que el porcentaje que figura en el cuadro que aparece luego; ningún comprimido debe diferir más del doble de ese porcentaje. Aquellos recubiertos están exentos de estos requerimientos, pero deben cumplir la prueba de uniformidad si ésta es aplicable.

Peso promedio	Diferencia de porcentaje
130 mg o menos	10
Más de 130 mg hasta 324 mg	7,5
Más de 324 mg	5

Uniformidad del contenido. Con el objeto de asegurar que cada unidad posea la cantidad de droga determinada, con poca variación dentro de un lote, la USP incluye la prueba de uniformidad de contenido para ciertos comprimidos. Debido al mayor conocimiento en cuanto a la disponibilidad fisiológica, las pruebas de uniformidad se han extendido a monografías de todos los comprimidos recubiertos y los no recubiertos, además de todas las cápsulas a ser administradas por vía oral, en los que el margen de tamaños de las formas farmacéuticas disponibles incluye los de 50 mg o menores, en cuyo caso la prueba es aplicable para todos los tamaños (50 mg y más grandes y más pequeños) de ese comprimido o cápsula. Para detalles sobre esta prueba pueden consultarse los compendios oficiales. Las monografías de los comprimidos con los requerimientos de uniformidad de contenido no contienen especificaciones sobre las variaciones de peso.

Desintegración de los comprimidos

En general se reconoce que la prueba de desintegración in vitro no guarda necesariamente una relación con la acción in vivo de la forma farmacéutica sólida. Para ser absorbida, una droga debe estar en solución y la prueba de desintegración es sólo una medida del tiempo necesario bajo un conjunto de condiciones para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas. En general, esta prueba es útil como una herramienta para asegurar la calidad de formas farmacéuticas convencionales (de liberación no sostenida). En la prueba de desintegración actual, las partículas son aquellas que pueden atravesar un tamiz de tamaño de malla 10. En una comparación de los tiempos de desintegración y las velocidades de disolución o de absorción iniciales de varias marcas de comprimidos de aspirina, se encontró que los comprimidos que se absorbían más rápido tenían un tiempo de desintegración más prolongado. Sin tener en

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO	Radicación	05 102 278B
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	523
	Oficio	
	Folios	08

1 9535

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☐ Capítulo II ☒
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2004/003656		
Fecha de Presentación Internacional	06/Abril /2004		

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 34 a 70	08/Enero/2009
Reivindicaciones:	Folios 88 a 94	08/Enero/2009
	Folios 156 a 158	06/Mayo/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 147 a 152	04/Mayo/2011
	Folios 153 a 158	06/Mayo/2011
Prioridad:	US 60 461.215	08/Abril/2003

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque: Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "COMPUESTOS ORGANICOS".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de un proceso para obtener una composición farmacéutica sólida adecuada par administración oral de un agonista del receptor S1P.

Expediente 05 102 278B 1er Art 45

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en las reivindicaciones 1-22, un proceso de obtención de una composición farmacéutica.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/135.

4. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque lo reclamado es un proceso para obtener una composición farmacéutica de un agonista del receptor S1P, y no compuestos; por lo cual se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad: Abril 8 de 2003 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Titulo	Fecha de Publicación*
D1	EP1002792	2-aminopropane-1,3-diol compounds, medicinal use thereof, and intermediates in synthesizing the same.	24-05-2000
D2	Farmacia Remington	Formas orales sólidas	19ªEd 1998

D1, http://worldwide.espacenet.com/searchResults?NUM=ep1002792&DB=EPODOC&locale=en_EP&ST=number&compact=false; divulga un compuesto de formula (I) que muestra acción inmunosupresora y composiciones farmacéuticas que lo contienen, con vehículos farmacéuticamente aceptables, usado en la prevención o supresión de rechazo de órganos ó trasplante de médula ósea y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (folio 98; abstract)).

D2, Farmacia Remington; tomo 2, capítulo 92, formas orales sólidas, 19ªEd 1998, Divulga el proceso de granulación seca y comprende etapas como: mezclar, moler y granular; mezclándose el componente activo con un diluyente y un lubricante, en donde se menciona como diluyente habitual el manitol, por sus ventajas como buena fluidez y bajo contenido de humedad y por ser un diluyente no higroscópico (folios 68-71, pg 2472-2509).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un proceso para la producción de una composición farmacéutica, caracterizado porque comprende las siguientes etapas (folio 63, pg 38): 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 en b) con un lubricante; en donde el agonista del receptor S1P es seleccionado de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil] propan-1,3-diol (FTY720) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Etapas del Proceso (de una composición en forma sólida):	Composición sólida tabletas	Etapas del Proceso (de una composición en forma sólida)
a) mezclar un agonista del receptor de S1P (2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil] propan-1,3-diol (FTY720) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con un alcohol de azúcar	mezclar un agonista del receptor de S1P con un alcohol de azúcar	mezclar un principio activo (como un agonista del receptor de S1P con un alcohol de azúcar)
b) moler y/o granular la mezcla obtenida en a)	No menciona específicamente	moler y/o granular la mezcla
c) mezclar la mezcla molida y/o granulada en b) con un lubricante	mezclar con un lubricante como estearato de magnesio	mezclar con un lubricante como estearato de magnesio

El estado de la técnica cercano corresponde a los documentos D1 y D2 en donde:

El documento D1, divulga composiciones (formulaciones sólidas) en donde un agonista del receptor de S1P como el 2-amino-2-[2-(4- octilfenil) etil]propan—1,3-diol (FTY720) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (pg 2,párrafo 2 , documento WO94/98943 equivalente ES2126658 pgs7, líneas 28-29; pg16, líneas 39-40; pg129, líneas 19-22 y pg223, ej capsula); se mezcla con excipientes como un alcohol de azúcar (manitol) y un lubricante como el estearato de magnesio (pg 20, párrafo 184); que muestran actividad inmunosupresora.

El documento D2 divulga el proceso de granulación para preparar formas farmacéutica sólidas (aplicable a cualquier ingrediente activo dependiendo de sus características) que comprende las etapas de mezclar, moler y granular. En este proceso se mezcla el activo con un diluyente y un lubricante en donde se enseña que el diluyente utilizado habitualmente es el manitol, por sus ventajas como buena fluidez y bajo contenido de humedad y por ser un diluyente no higroscópico (folio 69, pg 2486-2487); en donde el secado por aspersion (rociado) también es una etapa conocida que hace parte de la granulación, para producir formas sólidas (folio 70, pg2488). Así mismo se considera que estas etapas hacen parte de procedimientos convencionales, tal como se menciona en la descripción de la presente solicitud (folio 48, pg23, líneas 20-25). Se entiende que para obtener una forma sólida como una capsula, aunque el documento no divulgue el proceso para su obtención, se tiene que se deben mezclar los componentes para obtener el granulado (composición) para rellenar y obtener dichas capsulas.

El efecto técnico que logra la diferencia consiste en proporcionar un procedimiento que comprenda las etapas de moler y/o granular, para preparar una composición sólida del compuesto FTY720.

Por lo anterior se determinó que el Problema técnico Objetivo de esta solicitud radica, en la necesidad de un procedimiento para preparar una composición sólida del compuesto FTY720 que comprenda las etapas de moler y/o granular.

En consecuencia la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte involucrar las etapas de moler y/o granular, dadas a conocer en D2, en el proceso de D1 (dado que etas etapas son muy conocidas para la producción de las formas farmacéuticas sólidas) con el fin de lograr el proceso de producción reivindicado.

De manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 1 es obvia y no tiene Nivel Inventivo. Dado que las reivindicaciones dependientes 2-22, no agregan ninguna característica inventiva a la presente reivindicación, se concluye que estas tampoco son inventivas.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP1002792	1 – 22	Nivel Inventivo
D2	Farmacia Remington, 19ªEd 1998	1 – 22	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
16 DIC. 2017

Elaborado por: Lyna del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisado Por: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo *GR*
Aprobado por: José Luis Salazar López.