



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

Clarke, Modet & C

COLOMBIA

P-1521

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05.102.278

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG. Y MITSUBISHI
PHARMA CORPORATION**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 2 de junio de 2009, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG. Y MITSUBISHI PHARMA CORPORATION**, domiciliada en Basilea Suiza y Osaka Japón, respectivamente, solicitantes de la patente de la referencia, dando respuesta al oficio No. 00623 notificado por fijación en lista el 14 de enero de 2011 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 4058, me permito manifestar:

1. SOLICITUD DE DIVISIONAL No. 05.102.278B

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para dividir en dos o más solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trámite, me permito presentar:

1.1 La patente divisional titulada **PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UN AGONISTA DEL RECEPTOR S1P Y UN ALCOHOL DE AZÚCAR** cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud como fue originalmente presentada y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 22 reivindicaciones dirigidas al proceso para la producción de una composición farmacéutica que comprende un agonista del receptor S1P junto con un alcohol de azúcar, en donde el proceso comprende las etapas de mezclado, molienda y/o granulación y la posterior combinación de la mezcla con un lubricante.

El sustento para cada una de las reivindicaciones de la nueva solicitud divisional se encuentra debidamente enunciado en la siguiente tabla:

Reivindicación solicitud divisional	Sustento dentro de la descripción
1	Página 24, líneas 7 a 13.
2	Página 24, líneas 18 a 20.
3	Página 24, líneas 22 a 25.
4	Página 24, líneas 1 y 2.
5	Página 25, líneas 2 a 4.
6	Página 25, líneas 5 a 10.
7	Página 25, líneas 5 a 10.
8	Página 25, líneas 10 a 12.
9	Página 25, líneas 13 a 14.
10	Página 25, líneas 15 a 19.
11	Página 25, líneas 15 a 19.
12	Página 25, líneas 15 a 19.
13	Página 25, línea 20 hasta la página 26, línea 3.
14	Página 25, línea 21 a 23.
15	Página 20, línea 23 a 25.
16	Página 20, línea 25 hasta la página 21, línea 3.
17	Página 20, línea 21 a 23.
18	Página 20, línea 10 a 20.
19	Página 19, línea 20 a 23.
20	Página 21, línea 4 a 7.
21	Página 16, línea 6 a 7.
22	Página 16, línea 10 a 19.

En este sentido, el señor examinador podrá notar que la materia objeto protegida ahora dentro de la nueva solicitud divisional 05.102.278**B** se encuentra cabalmente contenida dentro de la memoria descriptiva como fue originalmente presentada, por lo tanto, la solicitud divisional 05.102.278**B**, al igual que la solicitud divisional No. 05.102.278**A** presentada con nuestro memorial del 8 de enero de 2009, no amplía la materia objeto de la solicitud como fue originalmente presentada.

Para este efecto acompañamos la siguiente documentación:

- a) La solicitud y el capítulo reivindicatorio correspondientes, junto con la memoria descriptiva que explica, ilustra y sustenta las reivindicaciones y que se encuentra en el expediente No. **05.102.278**. El resumen se modificó a fin de que esté de acuerdo con el título de la invención y la materia objeto dirigida al proceso de producción de la composición de la invención.

b) Recibos de pago No 11-0035928; 11-0036189 y 11-0036230 todos del 15 de abril de 2011 correspondientes a los valores de las tasas oficiales por concepto de la presentación de la solicitud divisional, la obtención de los respectivos certificados y reivindicaciones adicionales a partir de la onceava.

c) Igualmente, solicito a ese despacho tener en cuenta el protocolo No. 17.398 en relación con los poderes.

1.2 Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486, ruego a ese despacho tener en cuenta que la solicitud divisional que ahora presento, se beneficia de la fecha de presentación de la prioridad de la solicitud inicial, es decir, de la prioridad US 60/461.215 del 8 de abril de 2003.

1.3 Finalmente, me permito aclarar que la solicitud divisional no involucra ampliación alguna de la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. SOLICITUD ORIGINAL No. 05.102.278

2.1 Claridad de la Solicitud

El señor examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 5 a 9 y 19 a 20 argumentando que: *“En reivindicaciones 5-9 se caracteriza inapropiadamente una composición por que (sic) el excipiente manitol tiene un tamaño de partícula, una densidad aparente y una (sic) área superficial dada; pro, se aclara que estas no son características técnicas esenciales de la composición sino que son características del manitol como excipiente; además, acorde con la descripción son adecuado manitoles comercialmente disponibles como el Parquet M200 (folio 27, pág., 21) y tales características del manitol son preferidas (pero no esenciales) para obtener una composición como la de la invención (folio 26; pág. 20). Se recuerda que una composición debe ser sólo caracterizada por los elementos que la comprenden como son agente activo, excipientes y sus proporciones.*

En las reivindicaciones 19-20 se caracteriza inadecuadamente la composición por que (sic) el activo agonista del S1P “es micronizado” y porque “es pre-tamizado con una malla dada”; no obstante, se aclara que estas no son características técnicas esenciales de la composición ya que hacen referencia a características de un proceso. Una composición debe ser sólo caracterizada por los elementos que la comprenden como son agente activo, excipientes y sus proporciones.”

En relación con estos argumentos, respetuosamente nos permitimos decir que las características descritas en las reivindicaciones 5 a 9 permiten hacer una distinción entre el grado de un manitol y el grado de otros manitoles, es decir, dichos rasgos sirven para caracterizar un manitol específico. Tales características son conocidas y claras para la persona versada en la materia. Esto se ilustra por ejemplo, mediante el hecho que estas características definen manitoles específicos que son comercialmente disponibles. La propiedad total, y por ende las

características integrales de una composición se encuentran directamente dependiendo de la naturaleza de sus constituyentes, por ejemplo de las características específicas del alcohol de azúcar contenido en la composición, o del manitol específico contenido en la composición.

Aunado a lo anterior, un manitol específico, es por ejemplo, como se define en las reivindicaciones 5 a 9. En una modalidad específica de la invención, el grado de manitol caracteriza la composición. Aún más, por definición, las características técnicas contenidas en una reivindicación dependiente son rasgos preferidos que caracterizan una modalidad de la invención. Las características esenciales de la invención son definidas en las reivindicaciones dependientes.

En ese orden de ideas, nos permitimos manifestar que las características de las reivindicaciones independientes definen las modalidades específicas de la invención y por lo tanto, las características del manitol como se describe en las reivindicaciones 5 a 9, son rasgos característicos del manitol, el cual, es en sí, un rasgo característico de la composición reivindicada.

Sobre este particular, amablemente dirigimos la atención del señor examinador al *Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina*", principalmente, al numeral 4 que hace relación a las reivindicaciones y especialmente al numeral 4.5.2 dirigido a las reivindicaciones dependientes y en especial a la página 38, segundo párrafo, donde se pone de manifiesto que: *"Las reivindicaciones dependientes pueden referirse a características particulares de un elemento de la reivindicación independiente, indistintamente de si dicho elemento se encuentra en el preámbulo o en la parte caracterizante de la reivindicación independiente o pueda definir nuevos elementos."*

En consecuencia las reivindicaciones 5 a 9 y 19 a 20 al ser reivindicaciones que dependen finalmente de la reivindicación 1, pueden hacer referencia a características particulares de un elemento constitutivo de la composición farmacéutica definida en la reivindicación independiente 1, en este caso, características esenciales que deben cumplir el manitol y el ingrediente activo como lo son el tamaño de partícula, la densidad aparente, el área superficial de único punto (manitol) y la presentación del ingrediente activo, como es en forma de pre-tamizado.

En consecuencia, respetuosamente nos permitimos solicitar que se retiren las objeciones de claridad planteadas por ese despacho en relación con las reivindicaciones antes nombradas, toda vez que es legítimo precisar las características esenciales de los componentes a través de las reivindicaciones 5 a 9 y 19 a 20, componentes que han sido especificados en la reivindicación 1.

2.2 Nivel inventivo

El señor examinador argumenta en el folio 176, últimos tres párrafos que: *“Que la diferencia de la solicitud con D3 es que señala específicamente que la composición es sólida y que puede contener además un lubricante como estearato de magnesio.*

Que D2 si señala manitol como vehículo en composiciones sólidas de un agonista de S1P (sin especificar cuál), ya que divulga composiciones de formas sólidas de un agonista del receptor de S1P en mezcla con vehículos como lactosa, glucosa, manitol y un lubricante como estearato de magnesio (folio 105; párrafo 021 y 026).

No obstante lo anterior se cambia D2 por D1, ya que D1 divulga composiciones sólidas de un agonista del receptor S1P (compuesto de fórmula I) mezclado con al menos un excipiente como un alcohol de azúcar (manitol, maltitol) y que adicionalmente puede tener un lubricante como estearato de magnesio (folio 99; párrafo 181); puesto que la solicitud en su descripción también señala (folio 10; pág. 4) que la invención se puede llevar a cabo con composiciones que tienen un compuesto agonista de fórmula II (de fórmula I en D1); siendo entonces la divulgación de D1 una clara sugerencia para suplir la diferencia con D3 y lograr la composición reclamada.”

En relación con estos argumentos nos permitimos decir que el señor examinador ha objetado la inventiva de la materia objeto de la presente invención en vista del documento EP1050301 (D3) en combinación con la anterioridad EP1002792 (D1) porque el mismo enseña formas de dosificación sólidas para administración oral. Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos decir que no nos encontramos de acuerdo con dichas premisas teniendo en cuenta las siguientes razones:

-Los diferentes componentes de la composición de acuerdo con la presente solicitud son conocidos en la técnica anterior. D3, como el otro documento de la técnica anterior citado previamente, ilustra el hecho que 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol (FTY720) fue ya descrito y que los alcoholes de azúcar, tal como el manitol, también fueron conocidos como excipientes para la elaboración de composiciones farmacéuticas, como fueron conocidos hasta ese momento, miles de otros excipientes adecuados para las composiciones farmacéuticas.

En este sentido, dado que escoger los posibles excipientes ofrecidos a la persona medianamente versada en la materia, es una acción bastante extensa, dicha persona no habría podido seleccionar ninguno de estos excipientes sin una fuerte motivación para hacerlo. En consecuencia, tal motivación no puede ser encontrada en las enseñanzas de las anterioridades citadas, como por ejemplo en el caso de D3.

En efecto, la **persona medianamente versada en la materia no habría podido encontrar motivación alguna en las enseñanzas de D3** por las siguientes razones:

- Como es sabido por el señor examinador, el documento EP1050301 (D3) hace referencia **únicamente a composiciones líquidas**, es decir, composiciones para inyección, gotas oftálmicas, gotas nasales, gotas para los oídos, infusiones, líquidos para administración oral, líquidos para inhalación, líquidos para lociones y demás (véase por favor párrafo 0017 de EP1050301). En este sentido, es deseo del solicitante reiterar que tales formulaciones son completamente diferentes a las formulaciones de la presente invención y tienen además un enfoque completamente distinto en términos de requerimientos.

Como ya se mencionó previamente, el documento D3 afronta problemas relacionados con la preparación de una inyección mejorada para las inyecciones que contienen FTY720 previamente descritas. Tales composiciones anteriormente descritas, comprenden el polietilenglicol como estabilizador, el cual es conocido para reducir la irritación local y la hemólisis (véase por favor el párrafo 0004 de D3).

Adicionalmente, D3 explica que cuando se disuelve la FTY720 en agua destilada, la solución acuosa muestra, no solo la propiedad hemolítica, sino que también muestra “espumas” debido a la propiedad de activador de superficie que tienen en sí mismo el compuesto, y muestra precipitación del presente compuesto en la solución acuosa en forma de cristales, a una cierta concentración, debido al mecanismo de disolución tan peculiar del presente compuesto, a pesar del hecho que el presente compuesto sea soluble en agua (véase por favor el párrafo 0006).

Estos problemas descritos claramente hacen referencia a soluciones, que como más atrás de enfatizó por el uso del vocabulario, únicamente aplican a **SOLUCIONES LÍQUIDAS**.

Los problemas de hemólisis y espuma, no son problemas que una persona medianamente versada en la materia tendría que enfrentar al preparar una composición sólida adecuada para la administración oral, razón por la cual, no se entiende el por qué una persona medianamente versada en la materia tendría que considerar las enseñanzas del documento D3 cuando tratara de resolver el problema de la presente invención, es decir, cuando estuviera preparando una formulación sólida adecuada para la administración oral que fuera estable y que proporcionara además un alto nivel de uniformidad de contenido.

-A pesar del mérito de D3, dicho documento no proporciona una solución al problema técnico de la presente invención. El alcohol de azúcar, tal como el manitol, es efectivamente mencionado en esta anterioridad, pero no es mencionado en el mismo contexto, como se argumentó anteriormente, ni para el mismo propósito que en la presente invención. En efecto, en D3 el alcohol de azúcar se encuentra enlistado como uno de los posibles sacáridos para ser empleados para el mejoramiento de la irritación local (véase las últimas líneas del párrafo 0009 de D3). Aún más, en D3 se muestra que una inyección que contiene FTY720 además comprende ciclodextrina y sacárido (principalmente alfa-ciclodextrina al 0.1% y D-manitol al 5.0 %) y tienen una propiedad hemolítica más baja y no induce la irritación local (véase por favor los Ejemplos experimentales 1 y 2 de D3).

Las composiciones descritas en D3 son pensadas para contener principalmente agua ya que “el líquido para la disolución es usado en una cantidad de 5 hasta 2000 veces más partes por peso en relación con la cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol (véase por favor el párrafo 0018, en la parte superior de la página 4 de D3).

En las composiciones ejemplificadas de D3, es necesario señalar que todos los excipientes junto con el componente activo representan un máximo de 6.1% de la composición total, es decir, el 93.9% de la composición está constituida por el agua destilada. D3 enseña que el componente que actúa como diluyente, portador y relleno es agua.

Como se explicó en la presente invención, el alcohol de azúcar es empleado como un “diluyente, portador, llenador ó agente proporcionador de volumen” (véase por favor la página 19 desde la línea 24 hasta la página 20, línea 6 de la memoria descriptiva de la invención en estudio y “preferiblemente en una cantidad de 75 hasta 99.99% en peso, con base en el peso total de la composición” (véase por favor la página 21, segundo párrafo de la memoria descriptiva), lo cual es contrario a las composiciones reportadas en D3, el alcohol de azúcar, tal como el manitol, es uno de los ingredientes presentes en las cantidades más elevadas dentro de las composiciones de acuerdo con la presente invención.

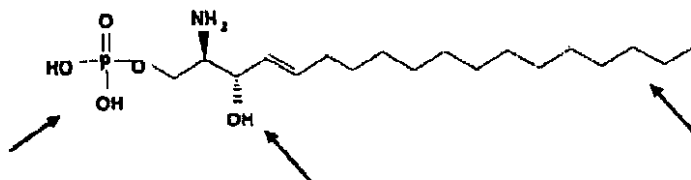
De hecho, lo que D3 muestra es que los alcoholes de azúcar tal como el manitol pueden ser empleados como **agentes isotónicos** en composiciones líquidas que contengan FTY720. La propiedad de isotonicidad del manitol fue conocida para una persona medianamente versada en la técnica, el manitol fue ya empleado comúnmente como un agente isotónico, por ejemplo como la glicerina, el propilenglicol o la glucosa.

- A pesar del mérito de D3, esta anterioridad no proporciona motivación alguna a la persona medianamente versada en la materia para seleccionar el alcohol de azúcar o manitol. En efecto, D3 no enseña ni sugiere algún efecto ventajoso que resulte del uso de un excipiente específico, tal como un alcohol de azúcar para la formulación de una composición **sólida** adecuada para la administración oral. Es más, en vista de la gran selección de excipientes farmacéuticamente disponibles, la persona medianamente versada en la materia no habría escogido un excipiente basado en una propiedad distinta a la propiedad en la que él estuviera interesado. Normalmente, la enseñanza de un agente isotónico para la formulación de una composición líquida **no habría motivado a la persona versada a usar dicho excipiente como un diluyente o portador en una composición sólida**. Este documento (D3), como los otros citados, no reporta alguno de los efectos ventajosos de la presente invención, tal como la estabilidad mejorada o la distribución del fármaco dentro de la composición sólida.

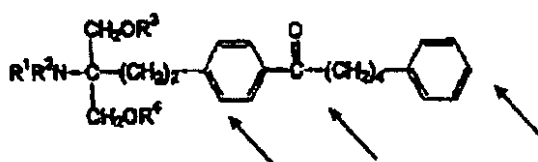
- Incluso si se combinara las enseñanzas de D3 con lo reportado en D2 (EP1195165) ó con D1 (EP1002792), la persona medianamente versada en la materia técnica no habría podido llegar de manera evidente a la presente invención. En efecto, estos documentos no reportan una formulación que comprende un agonista del receptor S1P como el que se define en la actual reivindicación 1 y mucho menos, en asocio con un alcohol de azúcar.

Sumado a lo anterior, es claro que el documento EP1195165 (D2) hace referencia esfingosina-1-fosfato (S1P) y que D1 también se refiere a un agonista del receptor S1P el cual tiene una estructura **completamente distinta** al compuesto FTY720 como se muestra a continuación por medio de las flechas:

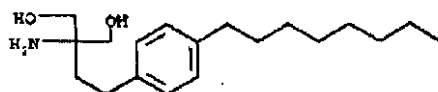
S1P



Agonistas del receptor S1P de D1



FTY720



En ese orden de ideas, no se podría esperar que el S1P y los agonistas del receptor S1P de D1, tuvieran las mismas propiedades químicas que el compuesto FTY720.

Sobre este particular, es deseo del solicitante hacer énfasis sobre el hecho que lo que se encuentra reportado en D2 como excipiente para una formulación sólida (una tableta) es celulosa (véase por favor la página 2, párrafo 0039 de D2). La celulosa no es un alcohol de azúcar sino que es un polisacárido compuesto de varios cientos hasta varios miles de unidades de glucosa- D2 no enseña el uso de un alcohol de azúcar tal como manitol para la preparación de una composición sólida adecuada para la administración oral y que contenga FTY720. D2 no proporciona específicamente tal sugerencia.

De hecho, este documento menciona que “en tales formas sólidas, uno o más de los compuestos activos puede ser mezclado con vehículos (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, etc), aglutinantes (tal como hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona o metasilicato de magnesio aluminato, etc), desintegrantes (tal como glicolato cálcico de celulosa, etc), lubricantes (tal como estearato de magnesio, etc), agentes estabilizadores y adyuvantes de solución (tal como ácido glutámico y ácido aspártico, etc), véase por favor el párrafo que une las páginas 3 y 4 en el documento EP1195165 (D2).

En este sentido, nos permitimos decir que lo que está haciendo el señor examinador es una selección entre todos los posibles excipientes que son citados. La persona medianamente versada en la materia no habría podido hacer tal selección, dado que no existe ninguna sugerencia para seleccionar un alcohol de azúcar, y mucho menos manitol, y escoger el estearato de magnesio entre todos los posibles excipientes para preparar una formulación sólida adecuada para la administración oral. Particularmente dado que no existe descripción alguna en D2 de tal composición que comprenda un alcohol de azúcar y opcionalmente estearato de magnesio.

De manera similar, D1 no reporta una formulación que comprenda FTY720 y mucho menos, el asocio de dicha sustancia con un alcohol de azúcar. Este documento hace referencia a un agonista del receptor S1P, el cual tiene una estructura totalmente distinta a la estructura del FTY720. Aún mas, D1 menciona una gran lista de posibles excipientes relacionados con composiciones orales sólidas, principalmente “sucrosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextran, almidones, agar, alginatos, quitozanos, pectinas, gomas tragacanto, goma arábica, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros y glicéridos sintéticos o semi-sintéticos” (véase el párrafo 181). Por lo tanto, en el caso de D1, la persona medianamente versada en la materia no habría podido encontrar alguna motivación para seleccionar el manitol entre todos los excipientes citados.

En ese orden de ideas, nuevamente y de manera respetuosa nos permitimos decir que los argumentos del señor examinador se encuentran basados en un análisis de tipo hindsight o de retrospectiva, toda vez que es evidente que una persona medianamente versada en la materia no habría podido decidir escoger el manitol u otro alcohol de azúcar, entre las enormes y variadas alternativas mencionadas en la anterioridad D2 ó D1 sin una fuerte motivación.

Sumado a lo anterior, nos permitimos decir que los inventores de la presente invención han obtenido evidencias que sustentan el hecho que las composiciones reclamadas tienen estabilidad mejorada.

En efecto, muchos estudios mostraron que no todos los excipientes disponibles son compatibles con FTY720, es decir, no permiten preparar una formulación que contenga FTY720 de buenas características de estabilidad. En efecto, cuando se mezcla FTY720, mucho de los excipientes inducen la degradación de esta sustancia, lo cual es evidenciado por la aparición de productos de degradación, por ejemplo, por encima del nivel aceptable para una composición farmacéutica como se ha definido por las Autoridades de Salud.

En este sentido, los inventores de la presente invención han obtenido datos que

muestran que, inesperadamente, cuando se mezcla FTY 720 y se prueban bajo las mismas condiciones, Avicel® (celulosa microcristalina) induce mucho más degradación que cuando se emplea manitol. También se mostró que la compatibilidad de un excipiente versus FTY720 (ó su falta de compatibilidad) no puede ser predicha sin realizar tal análisis, esto fue ilustrado por ejemplo mediante la comparación de la compatibilidad de varios excipientes considerados de manera independiente o en combinación.

Los inventores han demostrado que el manitol puede ser empleado de manera exitosa en la formulación de composiciones sólidas estables que contienen FTY720. Tales resultados no habrían podido ser predichos o previstos de manera evidente por una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente.

Se considera que mostrar unas buenas características de estabilidad es la clave importante para que una composición farmacéutica pueda ser mantenida intacta durante varios meses o, incluso años antes de ser tomada por los pacientes, incluso si se almacena a condiciones de temperatura ambiente. Los productos de degradación pueden ser tóxicos y pueden interactuar con el principio activo alterando su eficacia.

En cualquier caso, la degradación conlleva a la disminución de la cantidad del ingrediente activo. Tal disminución será problemática en el caso de FTY720 cuando este fármaco sea administrado a una dosificación baja (0.5 mg que es la dosificación de la formulación comercial del FTY720 como se aprobó por las Autoridades de Saludo en los Estados Unidos).

En tales circunstancias, una dosificación baja de 0.5 mg, incluso una degradación limitada podría impactar la cantidad total de la sustancia activa administrada y probablemente afectará también su eficacia.

En ese orden de ideas, nos permitimos adjuntar (Anexo 1) un documento que resume los experimentos anteriormente mencionados, tomados de los libros de laboratorio de los inventores. Por lo tanto, la materia objeto de la presente invención de la presente invención involucra una altura inventiva.

En efecto, en la tabla 1 a continuación se muestran los resultados de estabilidad:

Tabla 1

	Manitol			Avicel®		
	% ensayo	% degradación	Balance de masa	% ensayo	% degradación	Balance de masa
Condiciones de prueba						
Inicial	99.9	0.3	100.2	102.7	0.3	102.9
50°C seco 2 semanas	100.5	<LOQ*	100.5	99.6	2.0	101.5
50°C 75% H.R. 2 semanas	98.5	0.1	98.7	97.8	0.5	98.3
50°C 75% H.R. húmedo 2 semanas	99.5	0.2	99.7	98.7	0.2	98.8

LOQ = Límite de Cuantificación.

Esta tabla muestra que con manitol como vehículo no se observa pérdida significativa del ingrediente activo y/o incremento en el total de productos de degradación cuando se compara con el Avicel® como vehículo de la composición y probado bajo las mismas condiciones.

En efecto, con el Avicel® como vehículo, los productos de degradación son detectados bajo condiciones secas como también a condiciones de alta humedad después de 2 semanas bajo condiciones de 50°C en seco a una cantidad de 2.0% en comparación con el manitol donde el porcentaje de degradación estuvo por debajo del límite detectable.

Estos datos claramente muestran una tendencia general de mayor generación de productos de degradación a través del tiempo bajo condiciones de esfuerzo cuando se mezcla FTY720 con Avicel® que cuando se hace la mezcla con Manitol, demostrando que el manitol es superior al Avicel® para propósitos de estabilidad bajo diferentes condiciones de esfuerzo.

En los datos del Anexo 1, también se demuestra que el agente activo (FTY720) no es compatible con excipientes o mezcla de los mismos, lo cual no habría sido evidente para una persona medianamente versada en la materia.

En efecto, en la tabla 2 se muestran las mediciones de impurezas para diferentes composiciones

Tabla 2

Excipiente	4 semanas a 50°C		8 semanas a 50°C		4 semanas a 50°C/75% H.R.		8 semanas a 50°C/75% H.R.	
	Ensay o (%)	Impureza s (%)	Ensay o (%)	Impureza s (%)	Ensay o (%)	Impureza s (%)	Ensay o (%)	Impureza s (%)
FTY720 únicamente	101.7	-	100.2	-	97.6	0.40	97.7	0.64
Lactosa	100.4	-	100.9	-	99.4	0.39	92.7	1.11
Estearato de magnesio	99.7	-	98.8	0.22	97.5	-	97.8	1.11
Lactosa/estearato de Mg	101.8	-	101.9	-	50.0	16.19	31.5	35.18
Acido esteárico	93.5	0.33	90.7	0.41	87.6	3.29	78.0	11.36
Lactosa/ácido esteárico	97.8	0.65	91.4	3.37	87.4	0.71	74.6	11.87

Impurezas encontradas a <LOQ (0.1%) no fueron incluidas en el total de impurezas.

Como se puede apreciar de la tabla anterior extraída del anexo 1, la sustancia FTY720 no es compatible con muchos excipientes, es decir, conduce a la formación de impurezas o productos de degradación cuando se mezcla con estos excipientes.

De la tabla anterior se puede observar que cuando se mezcló el ingrediente activo (FTY720) con el ácido esteárico, las impurezas que fueron detectadas después de almacenamiento a 50°C y 75% de humedad relativa durante 8 semanas fueron de 11.38%, en tanto que bajo las mismas condiciones, el fármaco sólo mostró un nivel aceptable de impurezas (0.64%).

Esto claramente demuestra que la compatibilidad de FTY720 en presencia de excipientes **no es predecible**, como se puede apreciar al realizar la comparación del nivel de impurezas detectado con mezclas binarias y terciarios hechas de los mismos excipientes.

En efecto, la persona medianamente versada en la materia técnica no habría encontrado evidente la inclusión del manitol como vehículo para una composición de FTY720 a partir de las extensas listas de excipientes o mezclas de los mismos enunciadas en los documentos citados, dado que las anterioridades no planteaban o sugerían problemas de compatibilidad entre el ingrediente activo (FTY720) y los posibles excipientes.

En este sentido, el inventor encontró que en tanto que la lactosa y el estearato de magnesio, cuando se combinaron de manera individual con FTY720 (mezclas binarias) condujeron a una pequeña cantidad de impurezas incluso bajo severas condiciones (50°C y 75% de humedad relativa: después de 4 semanas 0.39% para lactosa y por debajo de 0.1% para estearato de magnesio; después de 8 semanas:

1.11% para lactosa y para estearato de magnesio), los mismos excipientes cuando fueron combinados junto con la sustancia FTY720 condujeron, bajo las mismas condiciones, a una cantidad mucho más alta de impurezas (16.19% después de 4 semanas a 50°C y 75% de humedad relativa y 35.18% después de 8 semanas a 50°C y 75% de humedad relativa). Por lo tanto, de la tabla 2 se puede extraer que la compatibilidad de excipientes no puede ser predecible ni anticipada de manera evidente a partir de simples sugerencias de combinaciones realizadas en las anterioridades citadas.

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

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

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

NRA

ANEXO 1

Documento que sintetiza los experimentos tomados de los libros de laboratorio de los inventores que demuestran la altura inventiva de la solicitud en estudio.

Estudios de Compatibilidad

1.- Experimento 1

Se preparó una mezcla de 2% p/p de la sustancia fármaco y 98% p/p del excipiente probado y se dispensó en viales de centelleo para una preparcación analítica individual durante el análisis. Cada mezcla fue probada a tiempo cero (0) y almacenado luego por 2 semanas a 50°C en seco; a 50°C con 75% de humedad relativa y a 50°C con 75% de humedad relativa en húmedo (con 20% p/p de agua agregada).

Las pruebas fueron realizadas como se describe para el segundo experimento (véase por favor la sección titulada “Condiciones Experimentales”).

Resultados de Estabilidad

	Manitol			Avicel®		
	% ensayo	% degradación	Balance de masa	% ensayo	% degradación	Balance de masa
Condiciones de prueba						
Inicial	99.9	0.3	100.2	102.7	0.3	102.9
50°C seco 2 semanas	100.5	<LOQ*	100.5	99.6	2.0	101.5
50°C 75% H.R. 2 semanas	98.5	0.1	98.7	97.8	0.5	98.3
50°C 75% H.R. húmedo 2 semanas	99.5	0.2	99.7	98.7	0.2	98.8

LOQ = Límite de Cuantificación.

Análisis

Los datos obtenidos con manitol no mostraron una pérdida significativa de ensayo y/o incremento en el total de productos de degradación. Por el contrario, cuando se combinó con Avicel® y probado bajo las mismas condiciones, los productos de degradación son detectados bajo condiciones secas como también a condiciones de alta humedad (por ejemplo, después de 2 semanas bajo condiciones de 50°C en seco: 2.0% con Avicel® versus nivel por debajo del límite detectable con Manitol).

Estos datos claramente muestran una tendencia general de mayor generación de productos de degradación a través del tiempo bajo condiciones de esfuerzo cuando se mezcla FTY720 con Avicel® que cuando se hace la mezcla con Manitol. Esto muestra que el manitol es superior al Avicel® para propósitos de estabilidad bajo diferentes condiciones de esfuerzo.

2.- Experimento 2

Se realizaron mezclas de FTY720 y excipientes: 1% de sustancias fármaco y 99% de excipiente probado (mezclas binarias) ó 1% de sustancia fármaco, 20% de excipiente de prueba y 79% de lactosa (mezclas terciarias). Cada mezcla fue probada a tiempo cero (0) y almacenada a 50°C y a 50°C con 75% de humedad relativa por 4 semanas y 8 semanas. Las muestras fueron analizadas por HPLC. El método fue modificado durante el estudio mediante la adición de un gradiente al final de la porción socrática usual.

Resultados

Las mediciones de porcentaje en peso “wt%” son indicadores de la cantidad de impurezas toleradas. El término “wt%” significa el porcentaje en relación con la cantidad de la formulación total, por ejemplo “4 wt%” significa 4 mg en una tableta de 100 mg.

Excipiente	4 semanas a 50°C		8 semanas a 50°C		4 semanas a 50°C/75% H.R.		8 semanas a 50°C/75% H.R.	
	Ensayo (%)	Impurezas (%)	Ensayo (%)	Impurezas (%)	Ensayo (%)	Impurezas (%)	Ensayo (%)	Impurezas (%)
FTY720 únicamente	101.7	-	100.2	-	97.6	0.40	97.7	0.64
Lactosa	100.4	-	100.9	-	99.4	0.39	92.7	1.11
Estearato de magnesio	99.7	-	98.8	0.22	97.5	-	97.8	1.11
Lactosa/estearato de Mg	101.8	-	101.9	-	50.0	16.19	31.5	35.18
Acido esteárico	93.5	0.33	90.7	0.41	87.6	3.29	78.0	11.36
Lactosa/ácido esteárico	97.8	0.65	91.4	3.37	87.4	0.71	74.6	11.87

Impurezas encontradas a <LOQ (0.1%) no fueron incluidas en el total de impurezas.

Análisis

Como ya se demostró en el Experimento 1, la sustancia FTY720 no es compatible con muchos excipientes, es decir, conduce a la formación de impurezas o productos de degradación cuando se mezcla con estos excipientes.

Esto fue ilustrado cuando se mezcló con el ácido esteárico: 11.8 % de impurezas que fueron detectadas después de almacenamiento a 50°C y 75% de humedad relativa durante 8 semanas, en tanto que bajo las mismas condiciones, el fármaco solo mostró un nivel aceptable de impurezas (0.64%).

La compatibilidad de FTY720 en presencia de excipientes no es predecible, como se puede apreciar al realizar la comparación del nivel de impurezas detectado con mezclas binarias y terciarios hechas de los mismos excipientes: en tanto que la lactosa y el estearato de magnesio, cuando se combinaron de manera individual con FTY720 (mezclas binarias) condujo a una pequeña cantidad de impurezas incluso bajo severas condiciones (50°C y 75% de humedad relativa: después de 4 semanas 0.39% para lactosa y por debajo de 0.1% para estearato de magnesio; después de 8 semanas: 1.11% para lactosa y para estearato de magnesio), los mismos excipientes cuando fueron combinados junto con la sustancia FTY720 condujo, bajo las mismas condiciones, a una cantidad mucho más alta de impurezas (16.19% después de 4 semanas a 50°C y 75% de humedad relativa y 35.18% después de 8 semanas a 50°C y 75% de humedad relativa). Cuando se compara con 0.39% y por debajo de 0.1 con 16.19% en un caso, y 1.11% con 35.18% en el segundo caso, se puede claramente entender que la compatibilidad de excipientes no puede ser predecible ni anticipada de manera evidente.

3.- Condiciones experimentales

La caracterización analítica fue realizada mediante gradiente HPLC.

Parámetros de cromatografía para FTY720 ensayo HPLC/método de pureza

Aparato	Nucleosil 100-5C18, 150, x 4.6 mm
Fase móvil	Acetonitrilo/0.05M de NaClO ₄ , pH= 2.5 con HClO ₄ 11/9
Velocidad de flujo	1.3 mL/min
Detección	218 nm
Temperatura	Ambiente
Volumen de inyección	10µl
Tiempo de corrida	15 min
Preparación del estándar	11.2 mg de FTY720 en 100 mL 0.05 de solución metabólica de HCl
Preparación de la muestra	Adición de 30 ml de 0.05 de HCl metabólico a un tubo, se agita, vórtex, sonicado, centrifugación. Dilución 8.0 ml hasta 25 ml de 0.05 HCl

	metabólico.
--	-------------

Parámetros de cromatografía gradiente versión de ensayo de FTY720 HPLC/método de pureza

Igual que a las anteriores, excepto que la fase móvil A que fue de acetonitrilo/0.05M de NaClO₄, pH= 2.5 con HClO₄ 11/9 y la fase B fue acetonitrilo 100%.

Perfildel gradiente

Tiempo (minutos)	Fase A (%)	Fase B (%)
0	100	0
1201	100	0
37	10	90
37.01	10	90
45.0	100	10
	100	10

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 ☐
Cual _____
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 I.P. 20824

INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA

**DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE N° 05.102.278 B

TITULO: COMPUESTOS ORGÁNICOS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL : A61K 9/20

**SOLICITANTE: NOVARTIS AG Y MITUSUBISHI 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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**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

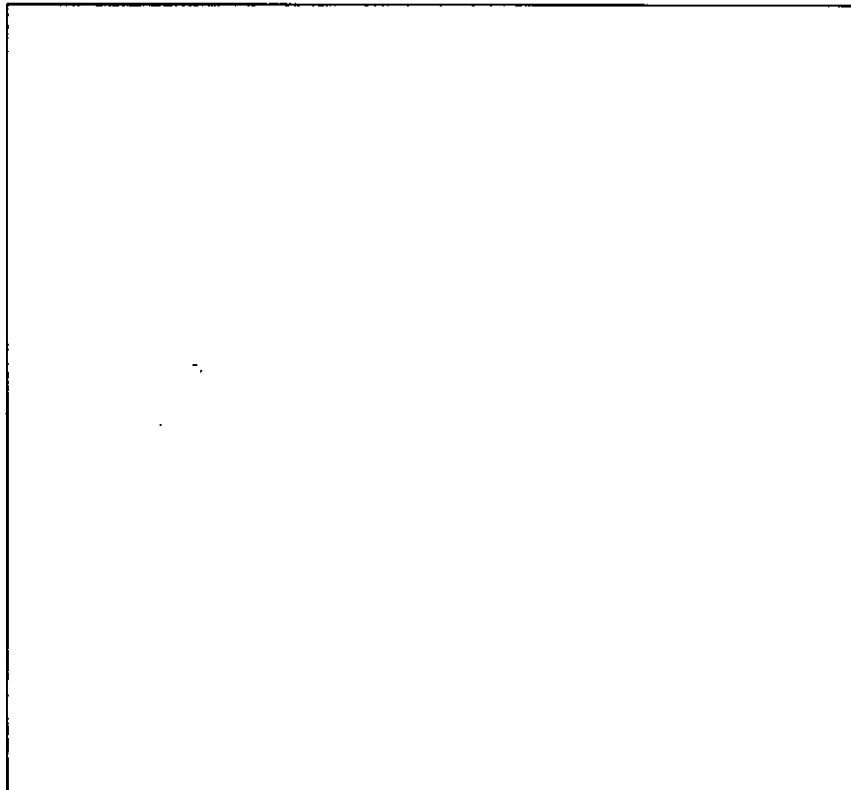
Comprobante de pago No.11-0035928, 11-0036189, 11-0036230 de 15 de abril de 2011

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 depósito 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

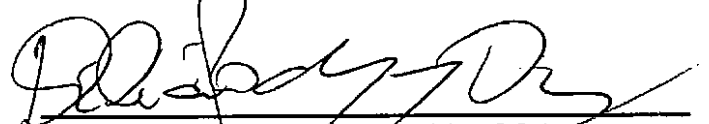
11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


c.c. 41.654.882 TP 20824 CSJ

As. 1521

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	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 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 67

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



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 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Follos: 67

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

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

Abril 15 de 2011 - 18:06:35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



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

Abril 15 de 2011 - 18:05:36

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.

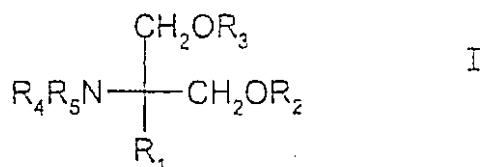
Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida adecuada para administración oral, que comprende un agonista del receptor S1P y un alcohol de azúcar.

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:

25



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 alcóxi, alquénilo, alquínilo, aralquilo, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilamino, acilóxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxiiimino, hidróxi o carboxi: 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 alcóxi (C_{6-20}) recta o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,

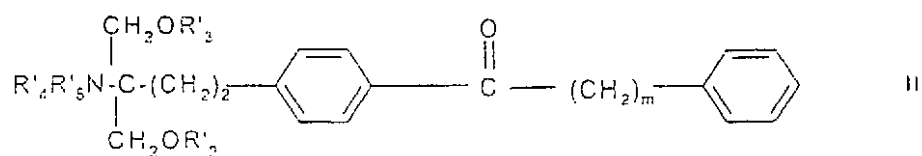
25 - un alquénilo (C_{6-20}) recto o ramificado.

- 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, alquiniloxi, aralquiloxi, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, 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:

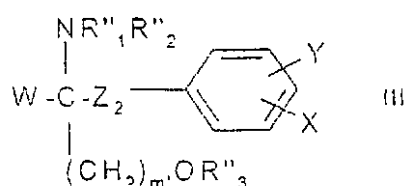


en donde m es 1 a 9, y cada uno de R'₂, R'₃, R'₄ y R'₅ es independientemente H, alquilo o acilo,

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 C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆ o alquinilo de C₂₋₆; no sustituido o sustituido por fenilo sustituido por OH; R''₄O(CH₂)_n; o alquilo de C₁₋₆ sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, cicloalquilo de C₃₋₈, 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 C₁₋₆, OH, alcoxi de C₁₋₆, aciloxi, amino, alquilamino de C₁₋₆, acilamino, oxo, haloalquilo de C₁₋₆, halógeno, fenilo no sustituido y fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, OH, alcoxi de C₁₋₆, acilo, aciloxi, amino, alquilamino de C₁₋₆, acilamino, haloalquilo de C₁₋₆ y halógeno; Y es H, alquilo de C₁₋₆, OH, alcoxi de C₁₋₆, aciloxi, acilo, amino, alquilamino de C₁₋₆,

20

25

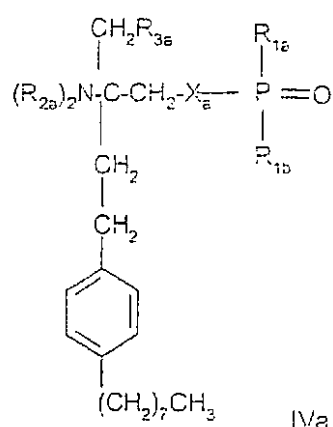
acilamino, haloalquilo de C_{1-6} o halógeno, Z_2 es un enlace individual o un alquilenno de cadena recta teniendo un número de átomos de carbono de q ,

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,

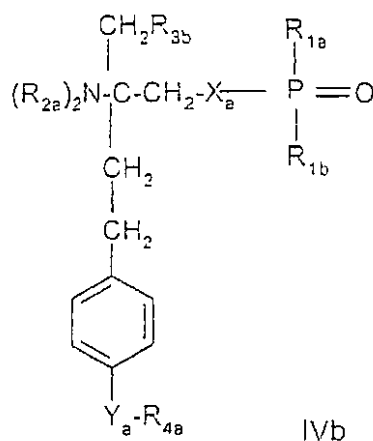
- Compuestos como se describe en WO 02/18395, por ejemplo un compuesto de la fórmula IVa o IVb.

10



o

15



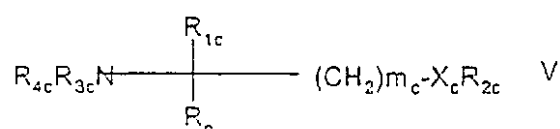
20

25

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 alquenilo (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:

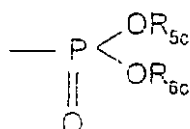
m_c es 1, 2, o 3;

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; alquenilo de C_{2-6} ; alquinilo de C_{2-6} ; o fenilo opcionalmente sustituido por OH;

R_{2c} es:

20

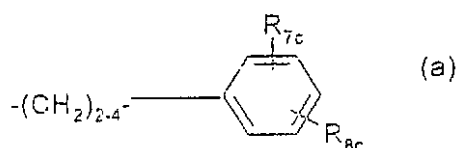


en donde R_{5c} es H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y R_{6c} es H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno;

25

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

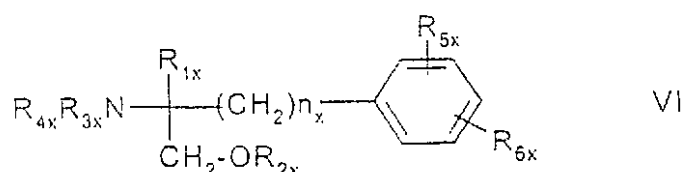
R_c es alquilo de C_{13-20} , el cual opcionalmente puede tener en la cadena un átomo de oxígeno y el cual puede estar opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi; o un residuo de la fórmula (a):



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_{7c} 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; alquenilo de C_{2-6} ; alquinilo 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,

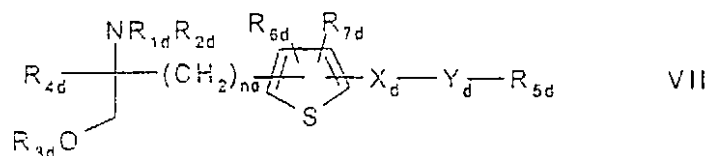
R_{5x} es H, alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-4} , y

10 R_{6x} es alcanilo 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:

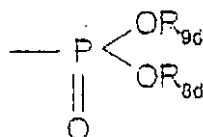


25

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;

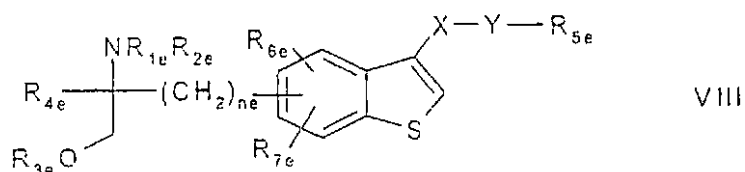
cada uno de R_{8d} y R_{9d} , es independientemente H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno;

<grupo a> es halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, carboxilo, alcoxicarbonilo 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 alquilenos 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:

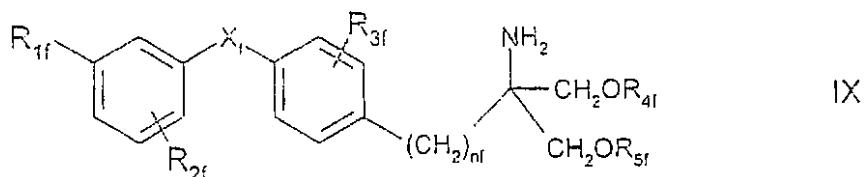


en donde R_{1e} , R_{2e} , R_{3e} , R_{4e} , R_{5e} , R_{6e} , R_{7e} , n_e , X_e e Y_e son como se describieron en JP-14316985;

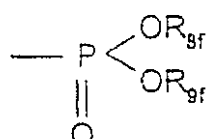
o una sal o éster farmacológicamente aceptable del mismo;

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

25



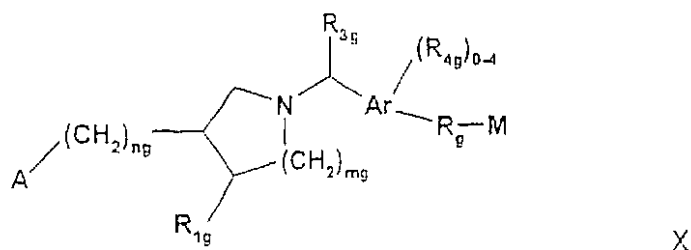
5 en donde X_f es O o S, y R_{1f} , R_{2f} , R_{3f} y n_f son como se describieron en WO 03/29184 y 03/29205, cada uno de R_{4f} y R_{5f} es independientemente H o un residuo de la fórmula:



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

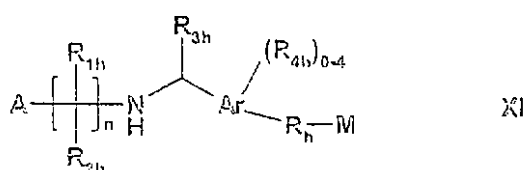
en donde:

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-
25 alquilo)OH y 1H-tetrazol-5-ilo; cada uno de R_{1g} y R_{2g}

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:

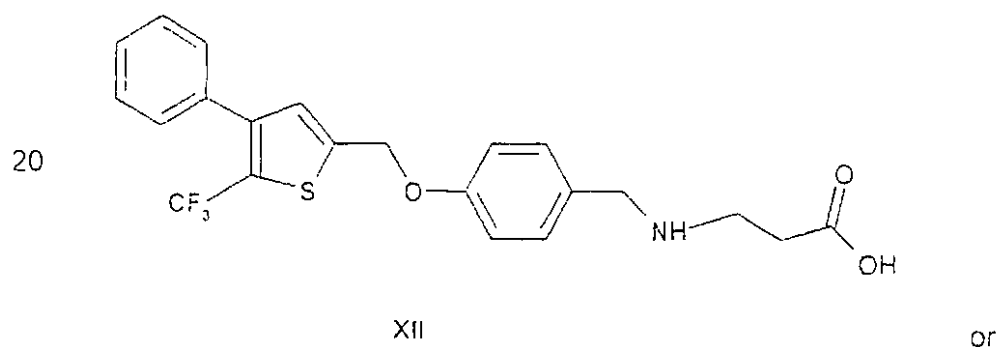
10



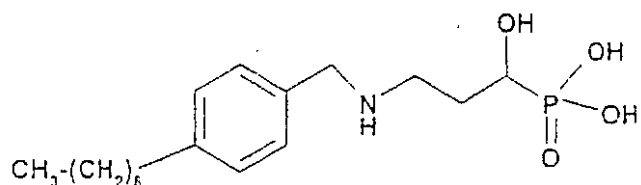
en donde Ar es fenilo o naftilo; n es 2, 3 o 4; A es COOH, 1H-
 15 tetrazol-5-ilo, PO3H2, PO2H2, -SO3H o PO(R5h)OH, en donde R5h
 se selecciona de alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C1-4, fenilo, -CO-
 alcoxi de C1-3, y -CH(OH)-fenilo, en donde dicho fenilo con porción
 fenilo está opcionalmente sustituido; 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:



25



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.

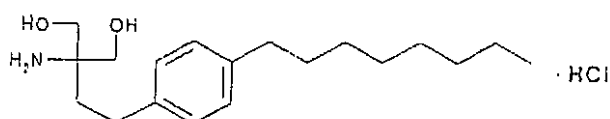
Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde R_1 es alquilo de C_{13-20} , opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi, y muy preferiblemente aquellos en donde R_1 es fenilalquilo sustituido por una cadena alquilo de C_{6-14} opcionalmente sustituida por 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_{5-14} recta o ramificada, preferiblemente recta. La cadena alquilo de C_{5-14} 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]tien-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
5 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
10 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
15 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.

20 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,
25 llenador o agente proporcionador de volumen, y convenientemente

45

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
5 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
10 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.
15 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
20 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:

25 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 tamiz 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:

25	Compuesto A, por ejemplo, FTY720*	1.4 mg
	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 (Parreck 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 μm (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
15 dispositivo de Frewitt MGI utilizando un tamiz de 400 μm mallas, y la 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:

25

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
25 Estearato de magnesio	2.4 mg	2.4 mg

T o t a l 120 mg 120 mg

Ejemplo 9 a 11

5 En otros ejemplos, se prepararon cápsulas como se describió en los Ejemplos 6 a 8, excepto que el estearato de magnesio se reemplazo en cada caso por Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

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

Se prepararon cápsulas conteniendo los siguientes ingredientes, cargando cada componente y mezclando en un mortero, después colocando el relleno en cápsulas.

	<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 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 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.

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).

15

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.

20

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

25

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.

30

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.

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

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

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 m²/g hasta 7 m²/g.

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

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.