

FORMULACIÓN INMUNOSUPRESORA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma de dosificación de siponimod (BAF312) y
5 las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que la forma de
dosificación es obtenible preferiblemente por un proceso de mezcla específica o
comprende cantidades específicas de compuestos. Además, la presente invención se
refiere a un método para producir la forma de dosificación y el uso de aglomerados que
comprenden siponimod y un agente protector de humedad para producir una forma de
10 dosificación estable al almacenamiento.

Fondo

El Siponimod (BAF312) es un modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P).
Los receptores S1P pertenecen a una familia de los receptores acoplados a proteínas G
15 activados por lípidos estrechamente relacionados. S1P1, S1P3, S1P2, S1P4, S1P5 y
(también denominados respectivamente EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6 y EDG-8) se
identifican como receptores específicos para S1P. Ciertos receptores de S1P están
asociados con enfermedades mediadas por interacciones de linfocitos, por ejemplo, en
el rechazo de trasplantes, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias,
20 enfermedades infecciosas y el cáncer.

El documento WO 2012/093161 A1 da a conocer una composición farmacéutica que
comprende una fase sólida de ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-
benciloxiimino)-etil]-2-Etil-bencil}azetidin-3-carboxílico (BAF312, siponimod) o una
25 sal farmacológicamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, en el que el API no está
expuesto a un compuesto básico. Debido a la no exposición a compuestos básicos, la
estabilidad de siponimod en la composición se puede aumentar.

Sin embargo, hay todavía una necesidad de mejorar aún más la estabilidad de
30 siponimod en aplicaciones farmacéuticas.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación, preferiblemente un comprimido, que estabiliza el siponimod contenido, de manera que se proporciona el ingrediente farmacológico activo incluso después de un período de almacenamiento prolongado. Además, debe proporcionar una forma de dosificación que tiene una uniformidad de contenido ventajosa.

Breve descripción de la invención

Según la presente invención, el objetivo anterior se inesperadamente superado por una forma de dosificación, que se obtiene por un proceso que comprende los pasos descritos en esta invención. Por otra parte, los inconvenientes anteriores se pueden superar mediante un proceso específico para preparar una forma de dosificación que comprende siponimod por pre-mezcla del ingrediente farmacológico activo con un agente de protector de humedad.

- Por lo tanto, el objeto de la presente invención es una forma de dosificación, que puede obtenerse por un proceso que comprende los pasos
- i) proporcionar siponimod,
 - ii) pre-mezcla del compuesto de la etapa i) con el agente de protección de humedad y, opcionalmente, un excipiente farmacéutico,
 - iii) combinar la mezcla de la etapa ii) con excipiente(s) farmacéutico,
 - iv) el procesamiento de la mezcla de la etapa iii) a una forma de dosificación,
 - v) opcionalmente, el recubrimiento de película de la forma de dosificación.

Se encontró inesperadamente que en la forma de dosificación de la presente invención el siponimod se estabiliza. Al mismo tiempo, el proceso de la formación de la forma de dosificación se facilita debido a la pre-mezcla de siponimod con un agente protector de humedad, así como la compresibilidad de la mezcla se aumenta sorprendentemente.

Además, la invención se refiere a una forma de dosificación que contiene 0,2 a 12% (w / w) siponimod, 1 a 8% (w / w) de agente protector de humedad y de 80 a 98,8% (w / w) de excipiente(s) farmacéutico(s).

Además, la invención se refiere a un proceso para producir una forma de dosificación que comprende las etapas

- i) proporcionar siponimod,
 - ii) pre-mezcla del compuesto de la etapa i) con el agente de protección de humedad y, opcionalmente, un excipiente farmacéutico,
 - iii) combinar la mezcla de la etapa ii) con excipiente (s) farmacéutico,
 - iv) el procesamiento de la mezcla de la etapa iii) a una forma de dosificación,
 - v) opcionalmente, el recubrimiento de película de la forma de dosificación.
- Además, la invención se refiere al uso de aglomerados que comprenden siponimod y un agente protector de humedad para producir una forma de dosificación oral sólida que tiene una vida útil de al menos 2 años a temperatura ambiente, es decir 25 °C. Preferiblemente, los aglomerados se pueden preparar como se describe a continuación, por ejemplo mediante la mezcla de siponimod y el agente de protección de humedad.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un diagrama de flujo de una realización del proceso de mezcla como parte del proceso de formación de una forma de dosificación de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Para evitar dudas, se hace constar que la información revelada anteriormente en esta memoria en la sección "Antecedentes" es relevante para la invención y debe ser leída como parte de la divulgación de la invención.

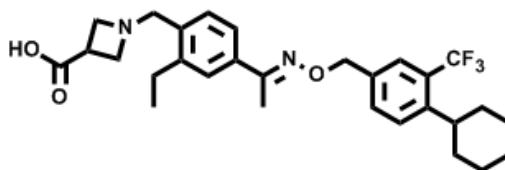
En toda la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, las palabras "comprenden" y "contienen" y variaciones de los mismos significan "incluyendo, pero no limitado a", y no se pretende que (y no lo hacen) excluir otros restos, aditivos, componentes, números enteros o pasos.

A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera lo contrario. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, la especificación (término que abarca tanto la descripción y las reivindicaciones) ha de entenderse como contemplando pluralidad así
 5 como la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

Características, integrantes, compuestos, restos químicos o grupos descritos junto con un aspecto particular, realización o ejemplo de la invención han de entenderse que son aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en el presente
 10 documento, a menos que sean incompatibles con el mismo. Todas las características descritas en esta memoria (incluyendo cualquier reivindicación, resumen y dibujos), y/o todos los pasos de cualquier método o proceso ahí divulgado se pueden combinar en cualquier combinación, excepto combinaciones en las que al menos algunas de tales características y/o pasos son mutuamente excluyentes. La invención no se limita a los
 15 detalles de cualquiera de las realizaciones anteriores. La invención se extiende a cualquier combinación novedosa, o cualquier combinación novedosa de las características descritas en esta memoria descriptiva (incluyendo cualquier reivindicación, resumen y dibujos), o a cualquier combinación nueva o novedosa de las etapas de cualquier método o proceso así divulgado.

20

El "Siponimod" como se usa en la presente memoria se entiende que comprende el compuesto de fórmula (I)



(I)

25 así como las sales, polimorfos, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Siponimod como se usa aquí tiene el nombre IUPAC ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-Etil-bencil}azetidín-3-carboxílico (BAF312).

En una realización preferida de la invención, el siponimod está presente en forma de siponimod cristalino o sal de siponimod. En una realización más preferida de la invención el siponimod está presente como hemifumarato de siponimod cristalino.

5

El término "cristalino" se puede utilizar en el contexto de esta invención para describir el estado de una sustancia sólida, cuyos átomos, moléculas o iones constituyentes están dispuestos en un modelo ordenado que se extiende en las tres dimensiones espaciales.

El siponimod en la composición farmacéutica de la invención puede consistir en siponimod puramente cristalino. Alternativamente, también puede contener pequeñas cantidades de componentes no cristalinos de siponimod. En una realización de la invención, el siponimod contenido en la forma de dosificación de la invención puede ser 85 a 99,999%, más preferiblemente de 90 a 99,99%, más preferiblemente de 95 a 99,9% en peso de siponimod cristalino.

15

En una realización preferida, la forma de dosificación de la presente invención es una forma sólida de dosificación oral, preferiblemente una cápsula o tableta, en particular, un comprimido.

20 En una realización particularmente preferida, la forma de dosificación de la invención comprende siponimod como el único agente farmacéuticamente activo.

En la etapa i) de acuerdo con la presente invención, se proporciona siponimod. Como se describió anteriormente, siponimod se puede proporcionar como una base libre, como una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, tal como solvato o hidrato del mismo. En una realización preferida se proporciona como hemifumarato de siponimod. Además, el siponimod se proporciona preferiblemente en forma de partículas.

El Siponimod se proporciona preferiblemente en una cantidad de 0,2 a 12 % en peso. Preferiblemente 1,3 a 12 % en peso. Más preferiblemente 1,3 a 3,0 % en peso. Especialmente 2,0 a 2,7 % en peso Siponimod, basado en el peso total de la forma de dosificación.

30

En general, las cantidades de los componentes de la forma de dosificación de la presente invención están dadas en peso. Los % Se refieren preferentemente a la forma de dosificación sin recubrimiento de película.

5

Además, el siponimod se proporciona preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 10 mg, preferiblemente 0,2 a 5 mg, en particular, 1 o 2 mg, basado en la cantidad de siponimod en forma de la base libre. En particular, la forma de dosificación de la presente invención comprende 2 mg de siponimod. Puesto que el agente activo puede estar presente en forma de una sal, la cantidad del ácido respectivo tiene que ser añadido en consecuencia.

10

El siponimod comprendido en la forma de dosificación de la presente invención puede tener preferentemente un tamaño de partícula promedio de X90 5 a 100 micras, más preferiblemente de 15 a 80 micras, incluso más preferiblemente de 30 a 70 micras, más preferiblemente de 40 a 50 micras.

15

El tamaño de partícula X90, que también se indica como valor X90 de la distribución integral de volumen, se define en el contexto de esta invención como el diámetro de partícula en el que 90 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro menor que el diámetro que corresponde al valor X90. Del mismo modo, 10 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro mayor que el valor X90. Los valores de X10 y X50 se definen en consecuencia.

20

Además, el siponimod contenido en la forma de dosificación de la presente invención puede tener preferentemente un tamaño de partícula promedio de X50 1 a 25 micras, más preferiblemente de 2 a 22 micras, incluso más preferiblemente de 4 a 20 micras, especialmente preferido de 5 a 17 micras.

25

Todavía más, el siponimod contenido en la forma de dosificación de la presente invención puede tener preferentemente un tamaño de partícula X10 de 0,5 a 5 m, más

30

preferiblemente de 1 a 4 micras, incluso más preferiblemente 1,2 a 3 m, en especial preferiblemente 1.5 a 2.7 micras.

5 En una realización preferida, la relación X90/X50 puede ser 1,0 a 100, preferiblemente de 1,2 a 10, más preferiblemente de 2,0 a 5,0, más preferiblemente 2,5 a 4,0 En una realización preferida, la relación X50/X10 puede ser desde 1,1 hasta 10, preferiblemente desde 1,2 hasta 5, más preferiblemente de 2,5 a 4,0.

10 La distribución del tamaño de partícula en volumen se puede medir mediante el uso de difractometría láser. En particular, se puede medir utilizando el dispositivo Sympatec Helos (de Sympatec GmbH, Alemania), utilizando el dispositivo de dispersión de la cubeta. Para llevar a cabo la medición, una dispersión de stock se preparó mezclando la sustancia fármaco con un adyuvante de dispersión (Octastat® 5000 (Octel corp)), utilizando un vortex hasta que se forma una pasta suave y homogénea. Después se
15 diluyó la pasta y se mezcla para un volumen final de 3 a 6 ml utilizando gasolina blanca. La concentración óptica de la solución final se mantiene por debajo de 5%. Los valores de porcentaje se calculan a partir de la curva de tamaño de volumen acumulativo medio mediante el software del instrumento Sympatec.

20 El siponimod en partículas se puede obtener por molienda, tales como molienda en húmedo de chorro, molienda de pin, molienda húmeda de bolas. Cuando las partículas de siponimod se derivan de cristales de partículas gruesas de siponimod, los cristales gruesos se pueden obtener por ejemplo mediante metodologías establecidas en WO2010/071794, WO2010/08045 o WO2010/080409.

25 En la etapa ii) de la presente invención, el siponimod es pre-mezclado con el agente de protección de humedad y, opcionalmente, un excipiente farmacéutico, por ejemplo un material de carga. La función de "pre-mezcla" puede referirse a la mezcla de siponimod sólido y/o de partículas con el agente de protección de humedad sólido y/o en partículas,
30 por ejemplo en dispositivos como se describe a continuación. Preferiblemente, la pre-mezcla conduce a aglomerados que comprenden agentes de protección de humedad y siponimod. Se ha encontrado inesperadamente que estos aglomerados proporcionan

propiedades de almacenamiento ventajosas, es decir, que se pueden utilizar para proporcionar formas de dosificación estables en almacenamiento de siponimod. En una realización, la pre-mezcla con un agente protector de humedad no conduce a una formulación de tipo de liberación controlada de siponimod.

5

Generalmente, el agente de protección de humedad es un excipiente farmacéutico, capaz de adherirse a las partículas de siponimod y de protegerlas de humedad durante las etapas posteriores del proceso. "Adhesión" como se usa aquí tiene que ser entendido en un sentido amplio. El término puede abarcar la adsorción o aglomeración de partículas.

10 También puede abarcar la aglomeración de partículas de diferente tamaño, es decir, las partículas más grandes de agente protector de humedad y / o aglomerado de carga con partículas más pequeñas de siponimod.

En una realización de la invención, el agente protector de humedad es un compuesto hidrófobo o un compuesto que comprende un residuo hidrofóbico. En una realización
15 preferida, el agente protector de humedad es un compuesto, preferiblemente un excipiente farmacéutico, que tiene un coeficiente de partición n-octanol / agua (log P) de 0,1 a 20, preferiblemente de 1 a 15, más preferiblemente de 5 a 13, en particular, 6-12, especialmente 7-11.

20

El método preferido de determinación de log P es el método de frasco de agitación, que consiste en la adición de 1 g de agente protector de humedad hasta un volumen de 10 ml en n-octanol y 10 ml de agua, respectivamente destilada a 25 °C. Posteriormente, la concentración disuelta de soluto en cada disolvente se mide por espectroscopia UV/
25 VIS.

El coeficiente de partición es la relación de las concentraciones de soluto (agente protector de humedad) no ionizada entre las dos soluciones. El logaritmo de la relación de las concentraciones en los disolventes se llama registro P.

30

$$\log P_{\text{oct/wat}} = \log \left(\frac{[\text{solute}]_{\text{octanol}}}{[\text{solute}]_{\text{un-ionized water}}} \right)$$

Además, el agente de protección de humedad puede ser un compuesto ceroso. Los compuestos de cera pueden ser materiales orgánicos, por ejemplo con un peso molecular de 100 a 2000 g / mol. Los compuestos cerosos son preferiblemente sólidos a temperatura ambiente, es decir, 25 °C, más preferiblemente ,tienen un punto de fusión de 35 °C a 120 °C, más preferiblemente de 45 a 80 °C.

Además, los compuestos de cera como se usan en la presente invención preferiblemente constan de o comprenden compuestos hidrófobos que son maleables a 25 °C. Los compuestos cerosos pueden comprender ésteres de ácidos grasos y C6-C30, preferentemente alcoholes C8-C18, tales como palmitato de miricilo o palmitato de cetilo. Ejemplos de compuestos de cera son las ceras naturales tales como cera de abejas, lanolina, cera de carnauba que contiene cerotato de miricilo, cera de ricino, cera de candelilla, cera de ouricury, cera de caña de azúcar, cera de retamo y sebo. Los compuestos cerosos también pueden comprender mono-, di- y triésteres de glicerina y ácidos grasos tales como behénico, oleico, esteárico, palmitoleico, araquídico, palmítico, láurico, mirístico y ácido ricinoleico, así como fosfolípidos. Di- y triésteres de glicerina y ácidos grasos pueden comprender hasta dos y tres ácidos grasos diferentes, respectivamente.

En una realización preferida, el agente protector de humedad tiene un valor de saponificación de 10 a 250, preferiblemente de 50 a 220, más preferiblemente de 100 a 200, aún más preferiblemente de 125 a 185. El índice de saponificación se puede medir de acuerdo con ASTM D5558.

En una realización preferida, el agente protector de humedad se selecciona del grupo que consiste en aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino, estearato de palmitol, palmitoestearato de glicerilo y behenato de glicerilo.

En una realización más preferida, el agente protector de humedad es behenato de glicerilo.

"Behenato de Glicerilo " por lo general es una mezcla de ésteres de glicerilo de ácido behénico a partir de glicerina y ácido behénico. Preferiblemente, el behenato de glicerilo, como se usa en la presente invención comprende de 10 a 20 por ciento de monoglicéridos, de 47 a 59 por ciento de diglicéridos, de 26 a 38 por ciento de triglicéridos, y no más de 2,5 por ciento de ácido behénico libre. Además, el behenato de glicerilo, como se usa en la presente invención tiene preferiblemente un índice de acidez de no más de 4, medido según la norma ASTM D 974. Preferiblemente, el behenato de glicerilo, como se usa en la presente invención tiene un valor de saponificación de 145 a 165, tal como se mide de acuerdo con ASTM D5558. Preferiblemente, el behenato de glicerilo, como se usa en la presente invención tiene un índice de yodo de no más de 3, tal como se mide según la norma ASTM D 5554.

En una realización preferida, el estearato de magnesio no se utiliza como agente de protección de humedad.

El agente protector de humedad comprendido en la forma de dosificación de la presente invención puede tener preferentemente un tamaño de partícula promedio X90 de 70 a 130 micras, más preferiblemente de 80 a 120 micras, lo más preferiblemente de 90 a 110 micras.

El agente protector de humedad comprendido en la forma de dosificación de la presente invención puede tener preferentemente un tamaño de partícula promedio de X50 de 30 a 80 micras, más preferiblemente de 40 a 70 micras, más preferiblemente de 50 a 60 micras.

El agente protector de humedad comprendido en la forma de dosificación de la presente invención puede tener preferentemente un tamaño de partícula X10 medio de 5 a 30 micras, más preferiblemente de 10 a 25 micras, lo más preferiblemente de 15 a 20 micras.

El agente protector de humedad comprendido en la forma de dosificación de la presente invención puede tener preferiblemente una relación X10/X90 de 0,10-0,25, más preferiblemente desde 0,14 hasta 0,20, lo más preferiblemente 0,15 a 0,18.

- 5 El agente protector de humedad se proporciona preferiblemente en una cantidad de 1 a 8 % en peso. Preferiblemente 1,5 a 6 % en peso. Más preferiblemente de 1,5 a 4 en % peso. En particular, 1,3 a 3 %, Basado en el peso total de la forma de dosificación.

Además, el agente de protección de humedad se proporciona preferiblemente en la
10 forma de dosificación en una cantidad de 0,5 a 8 mg, preferiblemente de 0,75 a 5,0 mg, más preferiblemente de 1,0 a 3,0 mg, en particular, 01/25 a 02/06 mg.

En una realización preferida, el agente protector de humedad es behenato de glicerilo y se proporciona en la forma de dosificación en una cantidad de 0,5 a 8 mg,
15 preferiblemente de 0,75 a 5,0 mg, más preferiblemente de 1,0 a 3,0 mg, en particular 1.25 a 2.6 mg.

En una realización de la invención, la relación (w / w) de siponimod a agente protector de humedad en la etapa de pre-mezcla ii) es de 1: 8-3: 1, preferiblemente 1: 3,5 a 2: 1, lo
20 más preferiblemente 1: 2-1,4: 1.

En una realización de la invención, siponimod es pre-mezclado en la etapa ii) con un agente de protección de humedad y un relleno.

- 25 Los agentes de relleno, que son a veces también llamado "agentes de carga" o "diluyentes", aumentan el volumen y/o la masa de una sustancia fármaco, facilitando de ese modo la dosificación precisa y la manipulación en la preparación de formas de dosificación. Los rellenos típicamente también llenan el tamaño de un comprimido o cápsula, por lo que es práctico para producir y conveniente para el uso del consumidor.

30

Un buen relleno normalmente debe ser inerte, compatible con los otros componentes de la formulación, no higroscópico, relativamente barato, compactable, y, preferiblemente, sin sabor o con un sabor agradable.

- 5 En una realización preferida, al relleno se le refiere como un único material de relleno o de una mezcla de varios materiales de carga.

Ejemplos de cargas son celulosa de la planta (planta de llenado puro), hidroxipropil celulosa, fosfato de calcio dibásico, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol,
10 carbonato de calcio, y estearato de magnesio.

En una realización, el relleno se selecciona de fosfato de calcio, fosfato ácido de calcio, fosfato ácido de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, aluminosilicatos de magnesio, alcoholes de azúcar, tales como manitol, maltitol, isomalt, sorbitol, xilitol,
15 treitol y el eritritol, un triglicérido, tal como aceite vegetal hidrogenado, mucílago, tales como carragenina, agar y pectina, un monosacárido tal como arabinosa, xilosa, glucosa, manosa, galactosa, un disacárido, tal como isomaltosa, maltosa, lactosa, sacarosa, un oligosacárido, tales como rafinosa, oligofructosa, ciclodextrinas, maltodextrina, un polisacárido, tales como almidón, tales como almidón de maíz, el glucógeno y la
20 celulosa, tales como celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el relleno se selecciona de fosfato de calcio, fosfato ácido de calcio, manitol, xilosa, glucosa, maltosa galactosa, lactosa, sacarosa, maltodextrina, celulosa microcristalina y almidón de una mezcla de los mismos.

25

En una realización preferida adicional, el relleno se puede seleccionar preferiblemente a partir de celulosa microcristalina, glucosa, lactosa, manitol y almidón y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, la carga es lactosa, celulosa microcristalina o una mezcla de los mismos.

30

En una realización, la lactosa se utiliza como material de relleno. Preferiblemente, la lactosa usada como material de relleno tiene un valor X50 en el intervalo de 70 a 130 μm , preferiblemente de 80 a 120 micras, lo más preferiblemente 90 a 110 μm .

- 5 Si está presente una carga en la etapa ii), se prefiere que el material de carga se proporcione en la etapa ii) en una cantidad de 1 a 20 % en peso, Preferiblemente de 2 a 17 %, en peso. Más preferiblemente de 3 a 12%, en peso. basado en el peso total de la forma de dosificación.
- 10 En una realización de la invención, la relación (w / w) de material de relleno / siponimod a la humedad agente protector en la etapa ii) es 5: 1 a 2: 1, preferiblemente 4,5: 1 a 2,5: 1, lo más preferiblemente 4: 1 a 3: 1.

- La pre-mezcla se puede llevar a cabo con dispositivos de mezcla, por ejemplo en un
- 15 mezclador de difusión como Turbula® T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, MuttENZ, Suiza) o Bohle PM400S (LB Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Alemania) o una mezclador de alta cizalla. La mezcla puede llevarse a cabo por ejemplo, durante 1 minuto a 30 minutos, preferiblemente durante 2 minutos a 10 minutos. Si se usa un mezclador de difusión, la mezcla se puede llevar a cabo por
 - 20 ejemplo 15 a 50 rpm, preferiblemente de 15 a 30 rpm.

La pre-mezcla se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente, es decir, 25 °C.

- En una realización alternativa, la pre-mezcla puede llevarse a cabo de tal manera que la
- 25 siponimod ii) se mezcla con una primera parte del agente a la humedad de protección o una mezcla del agente protector de humedad y excipiente farmacéutico en un dispositivo de mezcla, por ejemplo en un alto cizallamiento o mezclador de difusión. Después de este paso primera mezcla, una segunda parte del agente de protección a la humedad o una mezcla del agente y excipiente farmacéutico a la humedad de protección
 - 30 se pueden añadir, que es seguido por una segunda etapa de mezcla. Este procedimiento puede repetirse hasta que la última parte del agente a la humedad de protección o una

mezcla del agente y excipiente farmacéutico a la humedad de protección se utiliza, preferiblemente una a cinco veces.

Después de la pre-mezcla en la etapa ii), la mezcla resultante, puede ser tamizado antes
 5 de ser mezclado con uno o más farmacéutica que comprende preferiblemente aglomerados de siponimod y agente protector de humedad, los excipientes en el paso iii). En una realización preferida, el tamiz tiene un tamaño de malla de 100 a 1000 m, preferiblemente de 200 a 800 micras.

10 En la etapa iii), la mezcla de la etapa ii) se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticos. El uno o más excipientes farmacéuticos se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en cargas, deslizantes, desintegrantes, aglutinantes y lubricantes.

Los rellenos se definen tal y como se definieron anteriormente.

15

En una realización, el relleno se selecciona de fosfato de calcio, fosfato ácido de calcio, fosfato ácido de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, aluminosilicatos de magnesio, alcoholes de azúcar, tales como manitol, maltitol, isomalt, sorbitol, xilitol, treitol y el eritritol, un triglicérido, tal como aceite vegetal hidrogenado, mucílago, tales
 20 como carragenina, agar y pectina, un monosacárido tal como arabinosa, xilosa, glucosa, manosa, galactosa, un disacárido, tal como isomaltosa, maltosa, lactosa, sacarosa, un oligosacárido, tales como rafinosa, oligofructosa, ciclodextrinas, maltodextrina, un polisacárido, tales como almidón, tales como almidón de maíz, el glucógeno y la celulosa, tales como celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

25

Preferiblemente, el relleno se selecciona de fosfato de calcio, fosfato ácido de calcio, manitol, xilosa, glucosa, maltosa galactosa, lactosa, sacarosa, maltodextrina, celulosa microcristalina almidón

30 En una realización preferida adicional, el relleno se puede seleccionar preferiblemente a partir de celulosa microcristalina, glucosa, lactosa, manitol y almidón y mezclas de los mismos.

Más preferiblemente, el relleno es lactosa, celulosa microcristalina o una mezcla de los mismos.

- 5 En una realización particularmente preferida, el relleno es una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa.

Los deslizantes se pueden usar para mejorar la fluidez. Un deslizante preferido es sílice coloidal, que tiene preferiblemente una superficie específica de 80 a 250 m²/g, determinado de acuerdo con Pharm. Eur 6,0, 09/02/26 por adsorción de gas. Preferiblemente, el agente deslizante puede estar presente en una cantidad de 0 a 3 % en peso. Más preferiblemente de 0,1 a 2,7% en peso. En particular de 0,3 a 2,5 % en peso. Basado en el peso total de la forma de dosificación. En una realización, el agente deslizante puede estar presente en la forma de dosificación en una cantidad de 0-6 mg, preferiblemente de 0,1 a 5,0 mg, más preferiblemente de 0,2 a 4,0 mg, en particular, de 0,5 a 3,0 mg.

Los desintegrantes son sustancias que pueden mejorar la capacidad de la sustancia intermedia para romper en fragmentos más pequeños cuando está en contacto con un líquido, preferiblemente agua. desintegrantes preferidos son galactomanano guar, carboximetil almidón de sodio (croscarmelosa sódica), polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), glicolato de carboximetil de sodio, bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos, lo más preferido es la polivinilpirrolidona reticulada. Los desintegrantes pueden ser preferiblemente presente en cantidades de 0 a 10 % en peso. Preferiblemente de 0,1 a 8% en peso. En particular de 0,2 a 6% en peso. Basado en el peso total de la forma de dosificación. En una realización, el desintegrante se puede proporcionar en la forma de dosificación en una cantidad de 0 a 15 mg, preferiblemente de 0,5 a 12 mg, más preferiblemente de 1 a 8,5 mg, en particular 1.5 a 6.5 mg.

- 30 Los aglutinantes son sustancias que aseguren que los gránulos o comprimidos pueden formarse con la resistencia mecánica requerida. Los aglutinantes pueden ser, por ejemplo, sacarosa, gelatina, polivinilpirrolidona, almidón, derivados de celulosa tales

como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC). Los aglutinantes pueden ser preferiblemente presente en cantidades de 0 hasta 10 % en peso, Preferiblemente de 2 a 8 % en peso. En particular de 02/05 a 06/05 % en peso. Basado en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización de la invención,
5 el aglutinante se proporciona en la forma de dosificación en una cantidad de 0 a 20 mg, preferiblemente de 0,5 a 15 mg, más preferiblemente 1 a 10 mg, en particular 1.5 a 8.5 mg.

En una realización preferida se utiliza ningún aglutinante, en particular, cuando la
10 celulosa microcristalina se utiliza como material de relleno o parte del mismo.

Los lubricantes se usan generalmente con el fin de reducir la fricción de deslizamiento. En particular, la intención es reducir la fricción de deslizamiento encontrado durante prensado de tabletas entre el punzón se mueve hacia arriba y abajo en la matriz y la
15 pared de la matriz, por una parte, y entre el borde de la tableta y la pared de la matriz, por otro mano. Los lubricantes adecuados son, por ejemplo, ácido esteárico, ácido adípico, estearil fumarato de sodio y/o behenato de glicerilo, preferiblemente behenato de glicerilo. Preferiblemente, los lubricantes pueden estar presentes en una cantidad de 0 a un máximo de 8 % en peso. Más preferiblemente de 0,5 a 6 % en peso, En particular
20 de 1 a 4,5% en peso, Basado en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización de la invención, el lubricante se proporciona en la forma de dosificación en una cantidad de 0 a 8 mg, preferiblemente de 0,1 a 6 mg, más preferiblemente de 0,2 a 4,5 mg, en particular 0,3 a 4,0 mg.

25 Preferiblemente, no se añade lubricante en la etapa iii).

En una realización preferida, la mezcla de la etapa ii) se mezcla en la etapa iii) con material de carga, desintegrante y agente de deslizamiento.

30 Si en la etapa ii) el siponimod es pre-mezclado con agente protector de humedad y un excipiente farmacéutico, por ejemplo un material de relleno, en la etapa iii) el mismo excipiente que en el paso ii) se puede añadir de nuevo a la mezcla resultante de la etapa

ii). Alternativamente, si el al menos un excipiente farmacéutico, por ejemplo el material de relleno, se compone de una mezcla de un primer y un segundo compuesto, por ejemplo, lactosa y celulosa microcristalina, el primer compuesto de la mezcla se puede añadir en la etapa ii), el segundo compuesto en la etapa iii), opcionalmente junto con
 5 otros excipientes farmacéuticos. Todavía más, si el al menos un excipiente farmacéutico, por ejemplo el material de relleno, se compone de una mezcla de un primer y un segundo compuesto, por ejemplo, lactosa y celulosa microcristalina, una primera parte del primer compuesto de la mezcla se puede añadir en la etapa ii), una segunda parte del primer compuesto y el segundo compuesto se puede añadir en la etapa
 10 iii), opcionalmente junto con otros excipientes farmacéuticos.

Se prefiere que el material de relleno se proporcione en el paso iii) en una cantidad de 29 a 97,7 %en peso. Preferiblemente 40,3 a 92,5% en peso. Más preferiblemente 62,8 a 90,5 %en peso. Basado en el peso total de la forma de dosificación.

15

En una realización, la cantidad total de relleno en la forma de dosificación es 17,8 mg a 84,3 mg, preferentemente 31,8 mg de 82,05 mg, más preferiblemente 52,4 mg a 80,6 mg, en particular 58,1 mg a 78,25 mg.

20 Se observa que debido a la naturaleza de excipientes farmacéuticos que no se puede excluir que un determinado compuesto cumple los requisitos de más de uno de los excipientes farmacéuticas descritas anteriormente.

En el contexto de esta invención, por el bien de la claridad, una sustancia que se utiliza
 25 como un excipiente particular preferiblemente no es al mismo tiempo también se utiliza como un excipiente farmacéutico adicional. Por ejemplo, celulosa microcristalina - si se utiliza como material de relleno - no se utiliza también como, por ejemplo, un desintegrante, a pesar de que la celulosa microcristalina muestra también un cierto efecto de desintegración. A esta regla general se aplica una excepción: un excipiente
 30 que se utiliza como agente protector de humedad también puede ser utilizado como lubricante (preferentemente en el paso IIIa), véase más adelante.

La mezcla de los uno o más excipiente farmacéutico (s) con la mezcla después de la etapa ii) se puede llevar a cabo con dispositivos de mezcla convencionales, por ejemplo en un mezclador de difusión como Turbula® T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Suiza) o Bohle PM400S (LB Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Alemania). La mezcla puede llevarse a cabo por ejemplo, durante 1 minuto a 40 minutos, preferiblemente durante 5 minutos a 25 minutos a por ejemplo 3 a 30 rpm, preferiblemente de 5 a 15 rpm.

La mezcla se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente, es decir, 25 ° C.

Después de la mezcla en la etapa iii), la mezcla resultante puede ser tamizada. En una realización preferida, el tamiz tiene un tamaño de malla de 100 a 1000 m, preferiblemente de 200 a 800 micras.

En una realización adicional de la invención, la mezcla obtenida después de la etapa iii) se mezcla en un paso IIIa) con al menos un excipiente farmacéutico adicional. El al menos un excipiente farmacéutico se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en lubricantes, aglutinantes, deslizantes, desintegrantes y rellenos, que se definen de acuerdo con las observaciones anteriores con respecto a la etapa iii). En una realización más preferida, el al menos un excipiente farmacéutico mezclado en el paso iiiia) es un lubricante.

En una realización de la invención, el lubricante utilizado en la etapa IIIa) se selecciona del grupo que comprende ácido esteárico, ácido adípico, estearil fumarato de sodio y behenato de glicerilo. En una realización preferida, el lubricante es behenato de glicerilo.

Preferiblemente, los lubricantes pueden estar presentes en una cantidad de 0 a un máximo de 8% en peso. Más preferiblemente de 0,5 a 6 %en peso. En particular de 1 a 4,5% en peso. Basado en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización de la invención, el lubricante se proporciona en la forma de dosificación en una cantidad

de 0 a 8 mg, preferiblemente de 0,1 a 6 mg, más preferiblemente de 0,2 a 4,5 mg, en particular 0,3 a 4,0 mg.

5 En una realización preferida, el al menos un excipiente farmacéutica de IIIa paso opcional) puede tamizarse usando un molino de cribado antes de ser mezclado con la mezcla obtenida en la etapa iii). En una realización preferida, el tamiz tiene un tamaño de malla de 100 a 1000 m, preferiblemente de 200 a 800 micras.

10 La mezcla de los al menos un excipiente farmacéutico en la zona IIIa paso opcional) con la mezcla obtenida después de la etapa iii) puede llevarse a cabo con dispositivos de mezcla convencionales, por ejemplo en un mezclador de difusión como Turbula® T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Suiza) o Bohle PM400S (LB Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Alemania). La mezcla puede llevarse a cabo por ejemplo, durante 1 minuto a 30 minutos, preferiblemente durante 2 minutos a 15 10 minutos a por ejemplo 3 a 30 rpm, preferiblemente de 5 a 15 rpm.

En una realización de la invención, después de la mezcla en el paso iiia), la mezcla resultante puede ser tamizada. En una realización preferida, el tamiz tiene un tamaño de malla de 100 a 1000 m, preferiblemente de 200 a 800 micras.

20 En la etapa iv), la mezcla de la etapa iii) o IIIa) se pueden procesar adicionalmente en una forma de dosificación. En una realización preferida, el paso iv) de procesamiento de la mezcla de la etapa iii) o IIIa) en una forma de dosificación puede incluir la compresión de la mezcla respectiva en comprimidos.

25 La compresión de la mezcla de la etapa iii) o IIIa) puede ser preferiblemente una compresión directa. Este paso de compresión directa se puede llevar a cabo preferiblemente en una prensa rotativa, por ejemplo en un Fette® 102I (Fette GmbH, Alemania) o un Riva® Piccola (Riva, Argentina). Más preferiblemente, las tabletas se 30 forman sobre un PH250 Korsch o Korsch XL400 (Korsch AG, Alemania). La fuerza de compactación puede variar de 1 a 60 kN, preferiblemente de 2 a 30 kN, más preferiblemente de 3 a 15 kN.

En el paso v opcional), la forma de dosificación, preferiblemente la tableta, es recubierto con película. Las cantidades antes mencionadas de agente protector siponimod, la humedad y los excipientes, sin embargo, se refieren a la forma de dosificación sin revestir.

Para la película de revestimiento, se utilizan sustancias macromoleculares preferiblemente, tales como celulosas modificadas, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, acetato ftalato de polivinilo y/o shellack. En una realización preferida, el recubrimiento puede tener un espesor de 2 a 80 m, más preferiblemente de 5 a 50 micras.

Como se mencionó anteriormente, en una realización preferida, el agente protector de humedad y el lubricante puede ser el mismo compuesto, mientras que tiene dos funciones diferentes. El compuesto añadido al siponimod en la etapa ii) funciona como agente protector de humedad, es decir, puede adherirse a las partículas de siponimod, mientras que el mismo compuesto añadido además en la etapa iii) y / o IIIa) funciones pueden ser como de un lubricante. Cuando el agente protector de humedad y el lubricante son el mismo compuesto, la cantidad combinada de lubricante y agente protector de humedad en la forma de dosificación es de 1 a 16 %en peso. Preferiblemente 2 a 12 % en peso. Más preferiblemente de 3,0 a 6,0 %en peso. basado en el peso total de la forma de dosificación. En una realización preferida, el behenato de glicerilo se usa en la etapa ii) como agente protector de humedad y en la etapa iii) y / o IIIa) como lubricante. En una realización preferida, cuando se utiliza behenato de glicerilo como agente protector de humedad y como lubricante, de la forma de dosificación de la presente invención comprende 0,5 a 16 mg, preferiblemente de 1 a 12 mg, más preferiblemente de 2 a 8 mg, especialmente 2,5 a 6 mg behenato de glicerilo.

En una realización preferida, la forma de dosificación de la presente invención preferiblemente puede comprender las siguientes cantidades de componentes:

- 0,2 a 12 % en peso. Preferiblemente 1,3 a 12 % en peso. Más preferiblemente 1,3 a 3,0 % en peso. Especialmente 2,0 a 2,7 % en peso de Siponimod,

- 1 a 8 % en peso. preferiblemente 1,5 a 6 % en peso. más preferiblemente de 1,5 a 4 % en peso. en particular 1,5 a 3 % en peso de agente protector de humedad .
 - 0 a 8 % en peso. Preferiblemente 0,5 a 6 % en peso. En particular de 1 a 4,5 % en peso de lubricante,
 - 5 - 0 a 10 % en peso. Preferiblemente de 2 a 8 % en peso. En particular de 02/05 a 06/05 % en peso de aglutinante,
 - 0 a 3 % en peso. Preferiblemente 0,1 a 2,7 % en peso. En particular 0,3 a 2,5 % en peso de lubricante,
 - 0 a 10 % en peso, Más preferiblemente 0,1 a 8 % en peso. En particular de 0,2 a
 - 10 6 % en peso de desintegrante,
 - 49 hasta 98,7 % en peso. Más preferiblemente 57,3 a 94,5 % en peso. En particular 74,8 a 93,5 % en peso de relleno,
- en el que los % en peso están basados en el peso total de la forma de dosificación.
- 15 En una realización preferida, la forma de dosificación de la presente invención preferiblemente puede comprender las siguientes cantidades de componentes:
- 1,0 a 2,7 % en peso de Siponimod,
 - 1,0 a 2,5 % en peso de agente protector de humedad,
 - 2.5 a 3.5 % en peso de lubricante,
 - 20 - 0 % en peso de aglutinante,
 - 0,3 a 0,6 % en peso de lubricante,
 - 05/02 a 06/02 % en peso de desintegrante,
 - 84,5-90,0 % en peso de relleno,
- en el que los % en peso están basados en el peso total de la forma de dosificación.

25

En una realización preferida, la dosis de de la presente invención preferiblemente puede comprender las siguientes cantidades de componentes:

- 0,2 a 10 mg, preferiblemente de 1,0 a 10 mg, más preferiblemente de 1,0 a 2,6
- 30 mg, en especial 1.7 a 2.3 mg siponimod,
- 0,5 a 8 mg, preferiblemente de 0,75 a 5,0 mg, más preferiblemente de 1,0 a 3,0 mg, en especial, 1.25 a 2.6 mg de agente protector de humedad,

- 0-8 mg, preferiblemente de 0,1 a 6,0 mg, más preferiblemente de 0,2 a 4,5 mg, en particular, 0,3 a 4,0 mg de lubricante,
- 0 a 20 mg, preferiblemente de 0,5 a 15 mg; más preferiblemente 1 a 10 mg, en particular, 1,5 a 8,5 mg de aglutinante,
- 5 - 0 a 6 mg, preferiblemente de 0,1 a 5,0 mg, más preferiblemente de 0,2 a 4,0 mg, en particular, de 0,5 a 3,0 mg de deslizante,
- 0 a 15 mg, preferiblemente de 0,5 a 12 mg, más preferiblemente de 1 a 8,5 mg, en particular 1,5 a 6,5 mg de desintegrante,
- 17,8 a 84,3 mg, preferiblemente 31,8 a 82,05 mg, más preferiblemente 52,4 a
- 10 80,6 mg, en particular, 58,1-78,25 mg de relleno,

En una realización preferida, la dosis de la presente invención preferiblemente puede comprender las siguientes cantidades de componentes:

- 1.7 a 2.3 mg siponimod,
- 15 - 0,8-5,0 mg de agente protector de humedad,
- 2,0 a 2,7 mg de lubricante,
- 0 mg de aglutinante,
- 0,25-0,55 mg de deslizante,
- 4.5 a 5.9 mg de desintegrante,
- 20 - 68.55 a 75,75 mg de relleno.

En una realización adicional, la forma de dosificación de la presente invención preferiblemente puede comprender las siguientes cantidades de componentes:

- 0,2 a 10 mg siponimod,
- 25 0,5-8 mg de agente protector de humedad,
- 0-8 mg lubricante,
- 0 a 20 mg de aglutinante,
- 0-6 mg deslizante,
- 0 a 15 mg desintegrante, y
- 30 17,8-84,3 mg de relleno.

En una realización preferida, la dosis de la presente invención preferiblemente puede comprender las siguientes cantidades de componentes:

- 1.7 a 2.3 mg siponimod,
- 0,8-5,0 mg behenato de glicerilo, preferiblemente como agente protector de
- 5 humedad,
- 2,0-2,7 mg behenato de glicerilo, preferiblemente como lubricante,
- 0 mg aglutinante,
- 0,25-0,55 mg Aerosil® 200, preferiblemente como agente de deslizamiento,
- 4.5 a 5.9 mg de crospovidona, preferiblemente como desintegrante,
- 10 - 68.55 a 75,75 mg de lactosa y celulosa microcristalina (=MCC), preferiblemente como material de carga, en el que preferiblemente lactosa y MCC están presentes en una mezcla que tiene una relación de lactosa / MCC de 1: 1 a 10: 1, más preferiblemente de 4: 1 a 5 : 1.

- 15 En una realización preferida, la forma de dosificación de la presente invención tiene un contenido de agua residual de 0,1 a menos de 8 % en peso. Preferiblemente de 1 a 7 % en peso. Más preferiblemente de 3 a % en peso. El contenido de agua residual puede ser determinado de acuerdo con el método de Karl Fischer como se describe en Ph. Eur. 6ª edición, sección 2.5.12. La determinación se realiza mediante la coulometría,
- 20 mediante el cual un Coulómetro se utiliza a 105 ° C, preferiblemente un Metrohm 831 KF Coulometer, incluyendo una célula de valoración sin diafragma. Por lo general, se analiza una muestra de 350 mg de la forma de dosificación. El contenido de agua se puede conseguir mediante la elección de ingredientes y / o de secado apropiados.

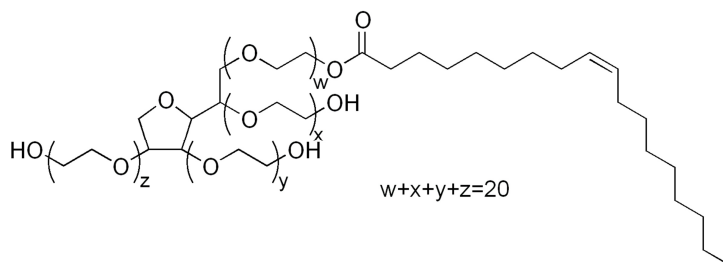
- 25 En una realización preferida, la forma de dosificación es un comprimido.

- El comprimido tiene preferiblemente una uniformidad de contenido de 90 a 110%, preferiblemente 95 a 105%, más preferiblemente 96 a 104%, especialmente 97 a 103% del contenido promedio. La uniformidad de contenido se determina de acuerdo con Ph.
- 30 Eur., 7.0. Esto significa que cada uno de veinte muestras individuales de la forma de dosificación tiene un contenido siponimod de entre 90% y 110%, preferiblemente 95%

a 105%, incluso más preferiblemente 98% a 102% del contenido promedio de las veinte muestras individuales.

En una realización adicional, la liberación in-vitro de siponimod de la forma de dosificación según la invención no es menor que 80% después de 30 min (de liberación inmediata, IR). Esto significa que el perfil de liberación de las formas de dosificación de la invención de acuerdo con la USP app. II (paleta, 500 ml de concentración de la dosis $\leq 0,25$ mg, 900 ml de concentración de la dosis $> 0,25$ mg, tampón de fosfato + 0,1% (m / v) de Tween © 80, 60 rpm, 37 ° C, la determinación por la detección HPLC) después de 30 minutos indica preferiblemente un contenido liberación de no menos de 80%, preferiblemente más de 90%, y preferiblemente hasta 95% o más preferiblemente hasta 100%.

Tween® 80 tiene el nombre de polioxietileno (20) monooleato de sorbitán de la fórmula



15

y tiene una densidad a 25 ° C de alrededor de 1.6 a 1.9 g / ml, una viscosidad a 25 ° C de 300 a 500 mPa·s y un valor HLB (valor del balance hidrófilo-lipófilo) de 15,0, determinado por el método de Griffin.

20 En una realización de la forma de dosificación de la presente invención 0-4 % en peso de siponimod se descompone después de 6 meses a 25 ° C a una humedad de 60%.

Un objeto adicional de la invención es un procedimiento para producir una forma de dosificación que comprende las etapas

- 25
- i) proporcionar siponimod,
 - ii) pre-mezcla de los compuestos de la etapa i) con agente de protección de humedad y opcionalmente de un excipiente farmacéutica,
 - iii) combinar la mezcla de la etapa ii) con excipiente (s) farmacéutico,

- iv) el procesamiento de la mezcla de la etapa iii) a una forma de dosificación,
- v) revestimiento de película opcionalmente la forma de dosificación.

5 Generalmente, todas las explicaciones relativas a formas de realización preferidas de la forma de dosificación de la presente invención, por ejemplo, con respecto a la siponimod componentes, agente protector de humedad y otros excipientes farmacéuticos y sus cantidades etc., se aplican también al proceso de la presente invención. En aras de la exhaustividad, se mencionan de nuevo a continuación algunas formas de realización preferidas del procedimiento.

10

En la etapa i) de acuerdo con la presente invención, se proporciona siponimod. Como se describió anteriormente, siponimod se puede proporcionar como una base libre, como una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato, hidrato o profármaco del mismo. En una realización preferida se proporciona como hemifumarato de siponimod.

15

En la etapa ii) de la presente invención, siponimod es pre-mezclado con el agente de protección de humedad. El agente protector de humedad tiene el objetivo de cubrir las partículas siponimod y protegerlos de humedad durante el proceso de formación de la forma de dosificación.

20

En otra realización, el siponimod es pre-mezclado en la etapa ii) con un agente de humedad de protección y un excipiente farmacéutico como se describe anteriormente, preferiblemente un material de carga.

25 Preferiblemente, la etapa de pre-mezcla ii) se lleva a cabo a temperatura ambiente, es decir 25 ° C.

La pre-mezcla se puede llevar a cabo con dispositivos de mezcla convencionales, por ejemplo en un mezclador de difusión como Turbula® T10B (Willy A. Bachofen AG
30 Maschinenfabrik, Muttenz, Suiza) o Bohle PM400S (LB Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Alemania). La mezcla puede llevarse a cabo por ejemplo, durante 1

minuto a 30 minutos, preferiblemente durante 2 minutos a menos de 10 minutos en por ejemplo 15 a 50 rpm, preferiblemente de 15 a 30 rpm.

- En una realización alternativa, la mezcla puede llevarse a cabo de tal manera que la
- 5 saponimod en la etapa ii) se mezcla con una primera parte del agente a la humedad de protección o una mezcla del agente protector de humedad y un excipiente farmacéutico en un dispositivo de mezcla, por ejemplo en un alto cizallamiento o mezclador de tambor. Después de este paso primera mezcla, una segunda parte del agente de
- 10 protección a la humedad o una mezcla del agente protector de humedad y un excipiente farmacéutico se pueden añadir, que es seguido por una segunda etapa de mezcla. Este procedimiento puede repetirse hasta que se utiliza la última parte del agente a la humedad de protección o una mezcla del agente protector de humedad y un excipiente farmacéutico, preferiblemente de uno a cinco veces.
- 15 Después de la pre-mezcla en la etapa ii), la mezcla resultante puede ser tamizado antes de ser mezclado con uno o más excipientes farmacéuticos en el paso iii). En una realización preferida, el tamiz tiene un tamaño de malla de 100 a 1000 m, preferiblemente de 200 a 800 micras.
- 20 En la etapa iii), la mezcla de la etapa ii) se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticos. El uno o más excipientes farmacéuticos se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en lubricantes, aglutinantes, deslizantes, desintegrantes y rellenos.
- 25 Preferiblemente, la iii) se lleva a cabo a temperatura ambiente, es decir 25 ° C.

- La mezcla de los uno o más excipientes farmacéuticos con la mezcla después de la etapa ii) se puede llevar a cabo con dispositivos de mezcla convencionales, por ejemplo en un mezclador de difusión como Turbula® T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik,
- 30 Muttentz, Suiza) o Bohle PM400S (LB Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Alemania). La mezcla puede llevarse a cabo por ejemplo, durante 1 minuto

a 40 minutos, preferiblemente durante 5 minutos a 25 minutos a por ejemplo 3 a 30 rpm, preferiblemente de 5 a 15 rpm.

En una realización alternativa, la mezcla puede llevarse a cabo de tal manera que la
5 mezcla de la etapa ii) se mezcla con una primera parte de la al menos un excipiente farmacéutico en un dispositivo de mezcla, por ejemplo en un alto cizallamiento o un mezclador de tambor. Después de este paso primera mezcla, una segunda parte de la al menos un excipiente farmacéutico puede ser añadido, que es seguido por una segunda etapa de mezcla. Este procedimiento puede repetirse hasta que se utiliza la última parte
10 de la al menos un excipiente farmacéutico, preferiblemente de uno a cinco veces.

En una realización alternativa adicional, la mezcla puede llevarse a cabo de tal manera que la mezcla de la etapa ii) se mezcla con un excipiente farmacéutico primero del al menos un excipiente farmacéutico en un dispositivo de mezcla, por ejemplo en un alto
15 cizallamiento o un mezclador de tambor. Después de este paso primera mezcla, se añade un segundo excipiente farmacéutico de al menos un excipiente farmacéutico, que es seguido por una segunda etapa de mezcla. Por lo tanto, el número de etapas de mezcla se corresponde con el número de excipientes farmacéuticos de la etapa iii).

20 Si en la etapa ii) siponimod es pre-mezclado con un agente protector de humedad y un excipiente farmacéutico, en la etapa iii) el mismo excipiente que en el paso ii) se puede añadir de nuevo a la mezcla resultante de la etapa ii). Alternativamente, si el al menos un excipiente farmacéutico, por ejemplo el material de carga, se compone de una mezcla de un primero y un segundo compuesto, por ejemplo, lactosa y celulosa
25 microcristalina, el primero compuesto de la mezcla se puede añadir en la etapa ii), el segundo compuesto en la etapa iii), con el tiempo, junto con otros excipientes farmacéuticos. Todavía más, si el al menos un excipiente farmacéutico, por ejemplo el material de carga, se compone de una mezcla de un primero y un segundo compuesto, por ejemplo, lactosa y celulosa microcristalina, una primera parte del primer compuesto
30 de la mezcla se puede añadir en la etapa ii), una segunda parte del primer compuesto y el segundo compuesto se puede añadir en la etapa iii), opcionalmente junto con otros excipientes farmacéuticos.

Después de la mezcla en la etapa iii), la mezcla resultante puede ser tamizado. En una realización preferida, el tamiz tiene un tamaño de malla de 100 a 1000 m, preferiblemente de 200 a 800 micras.

5

En una forma de realización de la invención, la mezcla obtenida después de la etapa iii) se mezcla en un paso opcional IIIa) con al menos un excipientes farmacéuticos adicionales. El al menos un excipiente farmacéutico se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en lubricantes, aglutinantes, deslizantes, desintegrantes y agentes d
10 erelleno, que se definen de acuerdo con las observaciones anteriores con respecto a la etapa iii).

En una realización preferida, el al menos un excipiente farmacéutica de IIIa paso opcional) puede tamizarse usando un molino de cribado antes de ser mezclado con la
15 mezcla obtenida en la etapa iii). En una realización preferida, el tamiz tiene un tamaño de malla de 100 a 1000 m, preferiblemente de 200 a 800 micras.

La mezcla de los al menos un excipiente farmacéutico en la zona IIIa paso opcional) con la mezcla obtenida después de la etapa iii) puede llevarse a cabo con dispositivos de
20 mezcla convencionales, por ejemplo en un mezclador de difusión como Turbula® T10B (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttentz, Suiza) o Bohle PM400S (LB Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Alemania). La mezcla puede llevarse a cabo por ejemplo, durante 1 minuto a 30 minutos, preferiblemente durante 2 minutos a 10 minutos a por ejemplo 3 a 30 rpm, preferiblemente de 5 a 15 rpm.

25

En una realización alternativa, la mezcla puede llevarse a cabo de tal manera que la mezcla de la etapa iii) se mezcla con una primera parte de la al menos un excipiente farmacéutico en un dispositivo de mezcla, por ejemplo en un alto cizallamiento o un mezclador de tambor. Después de este paso primera mezcla, una segunda parte de la al
30 menos un excipiente farmacéutico puede ser añadido, que es seguido por una segunda etapa de mezcla. Este procedimiento puede repetirse hasta que se utiliza la última parte de la al menos un excipiente farmacéutico, preferiblemente de uno a cinco veces.

En una realización alternativa adicional, la mezcla puede llevarse a cabo de tal manera que la mezcla de la etapa iii) se mezcla con un excipiente farmacéutico primero del al menos un excipiente farmacéutico en un dispositivo de mezcla, por ejemplo en un alto
5 cizallamiento o un mezclador de tambor. Después de este paso primera mezcla, se añade un segundo excipiente farmacéutico de al menos un excipiente farmacéutico, que es seguido por una segunda etapa de mezcla. Por lo tanto, el número de etapas de mezcla se corresponde con el número de excipientes farmacéuticos de la etapa IIIa).

10 En una realización preferida, un excipiente farmacéutico se mezcla en el paso iiia).

En una realización de la invención, después de la mezcla en el paso iiia), la mezcla resultante puede ser tamizado. En una realización preferida, el tamiz tiene un tamaño de malla de 100 a 1000 m, preferiblemente de 200 a 800 micras.

15

En la etapa iv), la mezcla de la etapa iii) o IIIa) se pueden procesar adicionalmente en una forma de dosificación. En una realización preferida, el paso iv) de procesamiento de la mezcla de la etapa iii) o IIIa) en una forma de dosificación puede incluir la compresión de la mezcla respectiva en comprimidos.

20

La compresión de la mezcla de la etapa iii) o IIIa) puede ser preferiblemente una compresión directa. Este paso de compresión directa se puede llevar a cabo preferiblemente en una prensa rotativa, por ejemplo en un Fette® 102I (Fette GmbH, Alemania) o un Riva® Piccola (Riva, Argentina). Más preferiblemente, las tabletas se
25 forman sobre un PH250 Korsch o Korsch XL400.

Si se aplica una prensa rotativa, la principal fuerza de compactación puede variar de 1 a 60 kN, preferiblemente de 2 a 30 kN, más preferiblemente forma 3-15 kN.

30 En el paso v opcional), la forma de dosificación, preferiblemente la tableta, es recubierto con película. Para este propósito, se pueden emplear métodos estándar de comprimidos de recubrimiento de película. Las cantidades antes mencionadas de agente

protector siponimod, la humedad y los excipientes, sin embargo, se refieren a la tableta no recubierta.

- 5 Para revestimiento de película, sustancias macromoleculares se utilizan preferiblemente, tales como celulosas modificadas, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, acetato ftalato de polivinilo y / o shellack.

Ejemplos

10 Ejemplo 1 - proceso de mezcla

- Con el fin de obtener una mezcla final lista para ser procesada a una forma de dosificación, por ejemplo una tableta, hemifumarato siponimod que tiene un valor X90 de 18 micras se mezcla con diferentes excipientes de acuerdo con el diagrama de flujo de la Figura 1. Por lo tanto, hemifumarato siponimod es pre- mezclado en el paso 1 con una mezcla de behenato de glicerilo como agente protector de humedad y se seca por pulverización la lactosa como relleno. La pre-mezcla se lleva a cabo en un mezclador de difusión Bohle PM400S (LB Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Alemania) durante 10 min a 10 rpm. La mezcla de la etapa 1 se tamiza a continuación, en el paso 2 utilizando un molino de detección que tiene un tamaño de malla de 800 micras. Después, la mezcla tamizada se mezcla en el paso 3 con más lactosa secada por pulverización como relleno, Aerosil como agente de deslizamiento, polyvinylpyrrolidon XL (crospovidona) como desintegrante y microcristalina GR de celulosa como material de carga en un mezclador de difusión Bohle PM400S durante 5 minutos a 10 rpm. La mezcla resultante se tamiza de nuevo en el paso 4 utilizando un molino de selección oscilante Frewitt GLA ORV que tiene un tamaño de malla de 800 micras y se mezcla en el paso 5 en un mezclador de difusión Bohle PM400S durante 25 minutos a 10 rpm. En el paso 6 behenato de glicerilo como lubricante, que ha sido tamizada usando un molino de selección oscilante Frewitt GLA ORV que tiene un tamaño de malla de 800 micras, se añade a la mezcla de la etapa 5 y se mezcla en el paso 7 en un mezclador de difusión Bohle PM400S durante 10 minutos a 10 rpm, lo que resulta en la mezcla final forma de dosificación.

- La mezcla de dosificación final el resultado del proceso de mezcla se procesa entonces en una forma de dosificación, preferiblemente un comprimido. Las tabletas se forman usando una prensa rotativa de comprimidos, un Korsch PH 250 o Korsch XL400 con una fuerza de compresión de 6 kN. Los comprimidos son entonces de-espolvoreadas con un eliminador de polvo Krämer (Krämer AG, Suiza) y finalmente recubiertas por una paila perforada Glatt Coater GC 750 (Glatt GmbH, Alemania).

Ejemplo 2 - Procesos de fabricación de comprimidos de Siponimod con película de recubrimiento

- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, tabletas con la composición por comprimido recubierto con película de acuerdo con las Tablas 1 a 4 se pueden preparar.

Tabla 1:

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg / unidad]
Siponimod hemifumarato * (X90 = 18 micras)	0.33	0,278
Lactosa - mezcla previa paso 1	7.32	6.220
Lactosa - paso 3	65.85	55.977
Lactosa total	73.17	62.197
celulosa Microcristalina.	15.0	12.750
Polivinilpolipirrolidona XL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0,425
behenato de glicerilo - Paso 1	2.0	1.7
behenato de glicerilo - paso 6	3.0	2.55
behenato de glicerilo total	5.0	4.250
<i>total núcleo de la tableta</i>	<i>100%</i>	<i>85.000 mg</i>
premezcla de recubrimiento	5.134	4.6
<i>total película de recubrimiento de tableta</i>	<i>100%</i>	<i>89.600 mg</i>

* El factor de sal es 1,112

Tabla 2:

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg / unidad]
Siponimod hemifumarato * (X90 = 18 micras)	0.65	0,556
Lactosa - mezcla previa paso 1	7.29	6.192
Lactosa - paso 3	65.56	55.727
Lactosa total	72.85	61.919
celulosa microcristalina.	15.0	12.750
Polivinilpolipirrolidona XL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0,425
behenato de glicerilo - Paso 1	2.0	1.7
behenato de glicerilo - paso 6	3.0	2.55
behenato de glicerilo total	5.0	4.250
<i>total de núcleo de tableta</i>	<i>100%</i>	<i>85.000 mg</i>
premezcla de recubrimiento	5.134	4.6
<i>total película de recubrimiento de tableta</i>	<i>100%</i>	<i>89.600 mg</i>

* El factor de sal es 1,112

Tabla 3:

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg / unidad]
Siponimod hemifumarato * (X90 = 18 micras)	1.31	1.112
Lactosa - mezcla previa paso 1	7.22	6.136
Lactosa - paso 3	64.97	55.227
Lactosa total	72.19	61.363
celulosa microcristalina.	15.0	12.750
Polivinilpolipirrolidona XL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0,425
behenato de glicerilo - Paso 1	2.0	1.7
behenato de glicerilo - paso 6	3.0	2.55
behenato de glicerilo total	5.0	4.250
<i>total núcleo de la tableta</i>	<i>100%</i>	<i>85.000 mg</i>
premezcla de recubrimiento	5.134	4.6
<i>total película de recubrimiento de tableta</i>	<i>100%</i>	<i>89.600 mg</i>

* El factor de sal es 1,112

Tabla 4:

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg / unidad]
Siponimod hemifumarato * (X90 = 18 micras)	2.62	2.224
Lactosa - mezcla previa paso 1	7.09	6.025
Lactosa - paso 3	63.79	54.226
Lactosa total	70.88	60.251
Celulosa microcristalina.	15.0	12.750
Polivinilpolipirrolidona XL	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0,425
behenato de glicerilo - Paso 1	2.0	1.7
behenato de glicerilo - paso 6	3.0	2.55
behenato de glicerilo total	5.0	4.250
<i>total núcleo de tableta</i>	<i>100%</i>	<i>85.000 mg</i>
premezcla de recubrimiento	5.134	4.6
<i>total película de recubrimiento de tableta</i>	<i>100%</i>	<i>89.600 mg</i>

* El factor de sal es 1,112

Ejemplo 3 - proceso de mezcla

- 5 Un procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 1 se ha realizado, en el que la lactosa y polivinilpolipirrolidona XL (crospovidona) han sido sustituidos por manitol y croscarmelosa de sodio, respectivamente.

Ejemplo 4 - Proceso de fabricación de comprimido de Siponimod 2 mg recubierto con película

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, se pueden preparar los comprimidos recubiertos con película con la composición de acuerdo con la Tabla 5.

Tabla 5:

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg / unidad]
Siponimod hemifumarato * (X90 = 18 micras)	2.62	2.224
Manitol - mezcla previa paso 1	7.09	6.025
Manitol - paso 3	63.79	54.226
Manitol total	70.88	60.251
Celulosa microcristalinas.	15.0	12.750
Croscarmelosa-Na	6.0	5.100
Aerosil 200	0.50	0,425
behenato de glicerilo - Paso 1	2.0	1.7
behenato de glicerilo - paso 6	3.0	2.55
behenato de glicerilo total	5.0	4.250
<i>total núcleo de la tableta</i>	<i>100%</i>	<i>85.000 mg</i>
premezcla de recubrimiento	5.134	4.6
<i>total película de recubrimiento de tableta</i>	<i>100%</i>	<i>89.600 mg</i>

* El factor de sal es 1,112

Ejemplo 5 - Ensayos de estabilidad

- 5 Dos tabletas diferentes con la composición de acuerdo con la Tabla 6 se han producido. El comprimido del Ejemplo 5-1 se ha producido de acuerdo con el Ejemplo 1 (es decir, que comprende una pre-mezcla con behenato de glicerilo como agente protector de humedad), el comprimido del Ejemplo Comparativo 5-2 se ha producido de acuerdo con el Ejemplo 1, sin embargo no pre- etapa de mezcla se ha llevado a cabo. Esto significa
- 10 que para la producción de la tableta del Ejemplo Comparativo 5-2, el behenato de glicerilo ha sido añadido solamente en el paso 6 como lubricante a la mezcla de siponimod y excipientes. Las partículas hemifumarato siponimod utilizados para el proceso de formación de comprimidos tenían un valor X90 del 6 micras.

Tabla 6:

	Ex. 5-1	Comp. Ex. 5-2
Componente	Composición por unidad [mg / unidad]	Composición por unidad [mg / unidad]
Siponimod hemifumarato * (X90 = 6 micras)	0,278	0,278
Lactosa	58.797	58.797
Celulosa microcristalinas.	17.0	17.0
Polivinilpolipirrolidona XL	2.55	2.55
Aerosil 200	0,425	0,425
behenato de glicerilo	5.95	5.95
<i>total núcleo de la tableta</i>	<i>85.000 mg</i>	<i>85.000 mg</i>
Pre-mezcla con behenato de glicerilo	sí	no

* El factor de sal es 1,112

- Las tabletas así obtenidas fueron analizadas directamente después de la formación (T0) en vista del contenido de siponimod / pureza. A continuación, los comprimidos se almacenaron durante cuatro semanas a 40 °C y 75% de humedad. Un análisis de las tabletas siguió el almacenamiento (T4W). Los resultados se resumen en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7:

	Ensayo (%) T0-T4W
Ex. 5-1	- 2,3
Comp. Ex. 5-2	- 4.6

- 10 Los resultados muestran claramente que el comprimido que comprende aglomeraciones de agente protector de humedad y siponimod, muestra menos degradación y por lo tanto una mayor estabilidad después de cuatro semanas.
- El uso de aglomerados que comprenden agente protector siponimod y la humedad permite la producción de una forma de dosificación que tiene vida útil ventajosa.

Ejemplo 6 - Ensayo de Estabilidad

- Los comprimidos con la composición de acuerdo con la Tabla 8 se han producido. Los comprimidos del Ejemplo 6 se han producido de acuerdo con el Ejemplo 1, es decir, que
- 5 comprende una pre-mezcla con behenato de glicerilo como agente protector de humedad. Las partículas hemifumarato siponimod utilizados para el proceso de formación de comprimidos tenían un valor X90 del 49 micras.

Tabla 8:

Ex. 6	
Componente	Composición por unidad [mg / unidad]
Siponimod hemifumarato *	0,278
(X90 = 49 micras)	
Lactosa	62.197
Celulosa Microcristalina.	12.75
Polivinilpolipirrolidona XL	5.1
Aerosil 200	0,425
behenato de glicerilo	4.25
<i>total núcleo de la tableta</i>	<i>85.000 mg</i>
Pre-mezcla con behenato de glicerilo	sí

* El factor de sal es 1,112

- 10 Los comprimidos así obtenidos se recubrieron. Los comprimidos recubiertos con película se analizaron directamente (T0) en vista del contenido de siponimod / pureza. A continuación, los comprimidos se almacenaron en frascos de HDPE con desecante durante seis semanas a 40 ° C y 75% de humedad. Un análisis de las tabletas siguió el almacenamiento (T4W). Los resultados se resumen en la Tabla 9 a continuación.

15 **Tabla 9:**

	Ensayo (%) T0-T6w
Ex. 6	-1.6

Ejemplo 7 - ensayos de disolución

Para los ensayos de disolución, un aparato de disolución USP 2 (paleta) se ha utilizado.

Las condiciones de disolución se resumen en la Tabla 10 a continuación. Los ensayos

5 de disolución se ha realizado de acuerdo con USP <711> "disolución".

Tabla 10:

Velocidad de rotación	60 ± 2 rpm
medio de ensayo	tampón de fosfato pH 6,8 + 0,1% (m / v) de Tween 80
Volumen de medio de prueba	500 ml para la concentración de la dosis de 0,25 mg 900 ml para las intensidades de dosificación 0,5, 1 y 2 mg
temperatura	37 ± 0,5 ° C

Las velocidades de disolución de las tabletas siponimod del Ejemplo 2 se resumen en la
Tabla 11 a continuación.

10

Tabla 11:

concentración de la dosis	velocidad de disolución [%] después de					
	5 minutos	15 minutos	30 minutos	45min	60min	75min
0,25 mg	34%	92%	99%	100%	100%	100%
0,5 mg	36%	91%	98%	99%	99%	99%
1 mg	37%	87%	97%	99%	100%	100%
2 mg	50%	87%	96%	98%	99%	100%

De acuerdo con los resultados de la Tabla 11, la liberación in-vitro de siponimod es una
liberación inmediata.

15

Ejemplo 8 - uniformidad de contenido

La uniformidad de contenido de los comprimidos del Ejemplo 2 se ha determinado de acuerdo con el Ph. Eur. 7.0. Los resultados se resumen en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12:

concentración de la dosis	uniformidad de contenido [%]
0,25 mg	94,7 - 103,8
0,5 mg	97,0-101,6
1 mg	97,8-102,7
2 mg	95,3-100,4

5